



Raccolta della documentazione scientifica utile ai fini diagnostici nei pazienti affetti da MCS a cura dell'Associazione M.A.R.A.

DIAGNOSI IN PAZIENTE CON SENSIBILITA' CHIMICA MULTIPLA

Valutazione clinica in paziente con sensibilità chimica multipla

ANAMNESI: Deve essere stesa un'accurata anamnesi, con una descrizione completa dei sintomi del paziente così come della loro severità e del loro impatto funzionale, esposizioni chimiche passate e presenti occupazionali incidentali o accidentali dovranno essere evidenziate, presenza di infezioni passate e/ recidivanti. La perdita di memoria a breve termine è presente in molti malati E' quindi auspicabile ingaggiare un supporto dai membri della famiglia e conoscenti significativi a partecipare alla storia che potrebbe quindi essere più corretta e completa.

I pazienti dovrebbero essere incoraggiati a fare un elenco di quelle che sembrano essere reazioni "allergiche" o "sensibilizzazioni" a sostanze chimiche le quali non erano state notate precedentemente come nocive.

I pazienti dovrebbero essere incoraggiati a fare un elenco di quelle che sembrano infezioni recidivanti o se hanno rapporti con animali o se hanno frequentato posti all'estero.

Somministrazione dei questionari per la sensibilità chimica multipla e patologie correlate come l'encefalomielite mialgica e fibromialgia.

a) Segni clinici e test medici anormali

- Allergie multiple aumento del rischio delle allergie IgE , per pollini, polveri, piume, ecc (Baldwin 1998b);
- Sangue: P(a-v)O₂ apertura bassa dovuto soprattutto a alto PvO₂, P(a-v basso) CO₂ apertura dovuto soprattutto a basso PvCO₂, alto 2,3-DPG, mastociti del sangue rosso e basso volume del plasma, lattato del plasma alto, dei casi coinvolgono una deficienza di piruvate kinase genetica nella quale lo stato del corriere (carrier) è sintomatico (Wilcox 1996).
- Respiro: monossido di carbonio elevato dopo aver trattenuto il fiato per il tempo standard di 23 secondi, su 3ppm. Questo è un marcatore sensibile, ma non specifico come CO elevato che è stato riportato anche nel fiato di fumatori, 2nd fumatori della mano (forse: persone esposte al fumo passivo), persone che vivono con apparecchi a gas o vicino a garage e persone con malattie croniche del cuore, polmoni, sangue e cervello.
- Cardiaco: tachicardia, altre aritmie, prollasso della valvola mitrale (Ziem 1997), echocardiogramma anormale (Bell 1998a, Baldwin 1998a).
- Cerebrale: flusso del sangue ridotto sullo SPECT (Callender 1993, Heuser 1994), alfa aumentate a riposo su qEEG (Bell 1998b).
- Circolatorio: vasculite del piccolo vaso (biopsia della punta di un dito), Tromboflebite non traumatica (Rea 1976, Rea 1977), neuralmente mediata ipotensione (nel indifferenziato i pazienti di CFS)
- Disintossicazione: Fase I danneggiamento di funzione (cP450) e/o Fase II sentiero circolatorio di detox (Ziem 1997); rimozione della caffeina, conversione dell'acido salicidico, conversione del paracetamolo (Monro 1997); sulphoxidation basso e glutathione basso (Scadding 1988, McFadden 1996 Ziem 1997), dismutase del superoxide basso e peroxidase del glutathione (Ziem, inedito)
- Orecchi: base del cervello uditivo anormale chiamato potenziale (Cary 1997); ronzio auricolare è riportato comunemente, ma non è quantificabile.
- Endocrino: funzione ipo o iper della tiroide variabile, ghiandola surrenale e l'asse di HPA (Levin 1987).
- Occhi: fotofobia con misurazione del tempo di reazione; occhi asciutti o ghiandole lacrimali lacerate come risposta ad esposizione.

- Gastrointestinale: l'esofagite, l'esofago "schiaccianoci" (nutcracker), permeabilità intestinale aumentata, prova del fiato di lattosio, prova del fiato per rigogliosa vegetazione batterica (Monro 1997)
- Sistema Immunitario: attivazione cronica delle cellule T, funzione danneggiata delle cellule NK, auto-immunità variabile di ANA specialmente elevato (McGovern 1983, Heuser 1992 Ziem 1997), secrezione ridotta di IgA e IgG (Ziem 1999).
- Mastociti: aumentato numero nel prelievo della biopsia (Heuser 1996), sensibilità aumentata a stimoli visti con scratch test, variabilmente anormale tryptase del siero durante le reazioni (Schwartz 1987) la biopsia prelievo dei mastociti ha l'80% Sensibilità (secondo più alto di qualsiasi MCS riporti), Specificità > 99%.
- Minerali: deficienze numerose, specialmente il magnesio, molibdeno, manganese, zinco, selenio e rame. (Galland 1987, Ziem inedito).
- Muscoloscoloscheletrico: fibromialgia, punti dolenti (Donnay 1999).
- Neurocognitive: danneggiato apprendimento e/o ritenzione della memoria a breve termine (visiva e verbale), ampiezza dell'attenzione e tempo di reazione (Ziem 1997). Anormalità viste in PASAT, WAIS-R (Ziem 1997), Prova dell'Attenzione Divisa e computerizzata (Bell 1995), STROOP test (Piccolo 1999), Knox Cubes, e non meno dominante del test Tactual Performance.
- Naso: degrado dell'epitelio nasale, infiammazione cronica, rinite e sinusite (Meggs 1993b).
- Metabolismo Porfirinico: deficienze multiple dell' enzima del sangue, specialmente Ala-D, PBG-D, UPG-D (Ziem 1997), anormalità dell' enzima del Porfirinico hanno 86% di Sensibilità (più alto di qualsiasi MCS riporti), Specificità > 99%.
- Respiratorio: infiammazione della laringe & la trachea; sfida della metacolina anormale (Bell 1998a)
- Nervi sensoriali: alterata potenzialità somatosensoriale (Hummel 1996), neuropatia periferico (Ziem 1997).
- Pelle: eruzione cutanea in risposta a sostanze chimiche, irritanti, ipersensibilità al tocco, alla vibrazione e al freddo.
- Sonno: frequentemente disturbato con EEG anormale (Bell 1996).
- Apparato vestibolare: danneggiamento del Romberg e altri test che esaminano l' equilibrio (Ziem 1997).
- Vitamine: numerose carenze, specialmente del gruppo B (Galland 1987, Ziem 1997).
- Sostanze xenobiotiche: i vari marcatori dell' avvelenamento da metalli pesanti (piombo, mercurio, uranio svuotato) e pesticidi (cloro o organofosfati) può essere scoperto in urina, feci, sangue e/o nel grasso dei capelli (Heuser 1992).

Sintomi principali

- Ipersensibilità olfattiva accentuata
- "Allergie" multiple (sensibilità verso cibo, farmaci, sostanze chimiche diverse)
- irritazione delle mucose (occhi, naso, trachea, bronchi, orecchie)
- Fatica
- Malessere
- Disfunzione del sonno
- Dolore di diverso tipo, osteo articolari, emicranie, neurologico, muscolare
- Manifestazioni Neurologiche –Cognitive: concentrazione, memoria a breve termine ecc
- Manifestazioni del Sistema Nervoso Autonomo: disautonomie neurovegetative
- Manifestazioni sistema nervoso centrale
- Manifestazioni sistema nervoso periferico
- Manifestazioni Neuroendocrine
- Manifestazioni Immunitarie

- Manifestazioni gastrointestinali: nausea, vomito, dolore addominale ecc
- Problemi urinari
- Difficoltà Respiratoria (naso e polmoni)
- Problemi cutanei (fenomeni orticarioidi/angioedematosi, eritemi , prurito)
- Disturbi orecchio: Acufeni ronzii ipocusia problemi equilibrio
- Depressione e ansia reattivi
- Storia di aborti o malformazione genetiche

2. DISAGI ATTUALI ED EVENTI CHE AGGRAVANO/MIGLIORANO

- Data dell'insorgenza
 - Eventi scatenanti o prodromici
 - Sintomi al momento della insorgenza
 - Progressione dei sintomi
 - Durata dei sintomi
 - Gerarchia della qualità e della gravità dei sintomi attuali
 - Sintomi secondari e aggravatori
 - Pesantezza totale della severità dei sintomi e livello corrente della funzionalità fisica
- 3. STORIA DEI TRATTAMENTI:** terapie attuali, passate, prescritte e no, allergie/sensibilità
- 4. STORIA DELLE SENSIBILITÀ E DELLE ALLERGIE:** comprese nuove sensibilità e allergie e cambiamenti nello status di quelle preesistenti
- 5. ANAMNESI remota:** malattie precedenti, esposizioni a tossine ambientali, sul lavoro e altre
- 6. ANAMNESI familiare**

ESAME FISICO: ANALISI DEI SISTEMI: Molti sintomi coinvolgono più di un sistema anatomico. Valutazione del:

A. SISTEMA NERVOSO CENTRALE ANS E TGE e GU: disturbi intestinali o vescicali con o senza IBS (sindrome dell'intestino irritabile)

B. SISTEMA NERVOSO PERIFERICO : · Sistema Muscolo scheletrico: compreso l'esame dei tender point della Fibromialgia). Esaminare le articolazioni per infiammazioni, ipermobilità e movimenti limitati. Forza muscolare: _____, Tender Point positivi ____/18. Soddisfa i criteri della FMS _____, MPS _____ CNS: compreso l'esame dei riflessi (l'esame dei riflessi durante flessioni e estensioni del collo può accentuare le anomalie scaturite dai cambiamenti mielopatici cervicali). _____ Tandem walk : in avanti _____, all'indietro _____ Romberg test _____

- **Cognitive:** abilità nel ricordare domande, affaticamento cognitivo (per esempio serial 7 subtraction) e **interferenze cognitive** (per esempio serial 7 subtraction e tandem fatti contemporaneamente)
- **Sistema Cardiovascolare: Aritmie, pressione sanguigna (BP)** (prima da sdraiati), BP(immediatamente dopo essersi alzati)

C. SISTEMA NERVOSO AUTONOMO palpitazioni, dispnea da esercizio, sintomi suggestivi di ipotensione neuronalmente mediata (NMH), sindrome di tachicardia posturale ortostatica, intolleranza posturale ortostatica ritardata, vertigini, presincope, disturbi respiratori, estremo pallore. anidrosi, ipersudorazione, disfunzioni gastrointestinali e urinarie..

D. SISTEMA ENDOCRINO : perdita della stabilità termostatica, intolleranza a caldo e/o freddo, marcati cambiamenti di peso, perdita della adattabilità e tolleranza allo stress e lento recupero, labilità emozionale, ipersensibilità olfattiva; valutare disfunzioni della tiroide, surrenale e ipofisi.

E. FUNZIONE IMMUNITARIA malessere generale, sensazione influenzale, mal di gola ricorrente, ipersensibilità a cibi, farmaci e sostanze chimiche. sensibile linfadenopatia nelle regioni cervicale, ascellare e inguinale, occhi, orecchi, naso gola (ent) condotti nasali e pomonari, sistema gastrointestinale aumentati rumori intestinali, gonfiore addominali e/o sensibilità, reni sistema immunitario, pelle.

PROTOCOLLO DI LABORATORIO E INVESTIGATIVO:

PRIMO LIVELLO

Test di laboratorio di routine: Emocromo, VES , Calcio, Potassio, Magnesio, Glicemia, elettroliti del plasma, TSH, elettroforesi sierica proteica, Proteina Creattiva, ferritina, creatinina, fattore reumatico, anticorpi antinucleo (ANA), Creatinofosfochinasi e funzionalità epatica, così come le analisi delle urine di routine.

Test aggiuntivi*: in aggiunta ai test di laboratorio di routine, devono essere fatti test aggiuntivi su una base individuale che dipende dalla anamnesi del paziente, dalla valutazione clinica, gli esami di laboratorio, i fattori di rischio e le condizioni patologiche concomitanti. Andrebbe sicuramente indagata la permeabilità intestinale, il microbiota e eseguita una valutazione sulla metabolizzazione dei farmaci.

Diagnosi differenziale: Escludere patologie con sintomi simili; diagnosticare patologie associate come l'elettrosensibilità, la encefalomielite mialgica post virale e la fibromialgia. N.B. E' consigliabile eseguire LTT test per la valutazione del morbo di lyme tardivo.

Secondo Livello. Indagini strumentali, allergologici, stress ossidativo, immunologia infettivologia

Indagini strumentali

Analisi della funzionalità cerebrale differenziale e test statico: per quelli con diverse positività Neurologiche

Radiografie o Risonanza Magnetica di cervello e midollo spinale: per escludere la Sclerosi Multipla (MS) e altri disordini neurologici primari. Interpretazione della Risonanza Magnetica: è importante cercare cambiamenti che sono facilmente ignorati come gonfiore dinamici /ernie del disco o stenosi minore, che possono essere importanti per la patogenesi.

- **Test del Tilt Table:** (Se indicato, testare prima di dare farmaci per l'intolleranza ortostatica)
- Studiare il Sonno: per mostrare una diminuzione del tempo trascorso nella fase 4 del sonno o escludere disfunzioni del sonno curabili
- **Scansioni SPECT** possono rivelare un flusso sanguigno significativamente più basso nelle regioni cerebrali corticali/cerebellari frequentemente nelle regioni frontale, parietale, temporale, occipitale, del tronco cerebrale attraverso tutta la corteccia cerebrale.
- **Scansioni PET** possono rivelare un diminuito metabolismo del glucosio nella corteccia mediofrontale destra, esignificative ipoperfusioni e ipometabolismo nel tronco cerebrale.
- **Scansioni di Risonanza Magnetica del cervello:** Un numero elevato di lesioni puntuate, particolarmente nei lobi frontali e nelle aree subcorticali, suggeriscono la demielinizzazione o edema. Fate la Risonanza Magnetica Spinale per riscontrare ernie del disco e stenosi minore.

• **Topografia cerebrale con EEG quantitativo:** possono venire identificate elevata attività EEG nelle frequenze theta e beta e sorgenti elettriche intracerebrali aumentate nella regione frontale sinistra, frequenze delta e beta stando ad occhi chiusi. Ridotte sorgenti nell'emisfero destro (beta) possono essere rilevate durante il processo cognitivo verbale.

Indagini di Neurodiagnostica in MCS: Spect, Pet Spettroscopia Risonanza Magnetica - Magnetic Resonance Spectroscopy (MRS)

Si evince da ulteriori indagini *Spect che individui che hanno avuto una esposizione tossica possono avere un *afflusso di sangue ridotto a livello cerebrale anche quando subiscono modeste esposizioni, come l'inalazione di un profumo, di un deodorante ambientale o di altre sostanze che sono note, storicamente, per rendere malati individui con intolleranze chimiche, talvolta definiti come ipersensibili alle sostanze chimiche. Il meccanismo della intolleranza chimica può causare reazioni relativamente rapide a inquinanti, talvolta solo reazioni ritardate e spesso reazioni con certi sintomi che si presentano immediatamente ed altri che si sviluppano tardivamente.

* 1. Fincher CE, Chang TS, Harell EH, Kettluth MC, Rea WJ, Johnson A, Hickey DC, Simon TR. Confronto di emissione di singolo fotone risultati tomografia computerizzata in caso di adulti sani e adulti esposti a solventi. *Am J Ind Med* 1997; 32: 4-14;

2 Birbaumer N, Bock KW. Chimica Multipla Sensibilità: danni da sostanze chimiche Nozeboeffekt. *Dtsch Ärztebl* 1998; 95:91-4.;

3 Fincher CE, Chang TS, Harell EH, Kettluth MC, Rea WJ, Johnson A, Hickey DC, Simon TR. Confronto di emissione di singolo fotone;

4 Rolle der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) und Single-Photon-Emissions-Tomographie (SPECT) bei der sogenannten "Multiple Chemical Sensitivity" (MCS) P. Bartenstein, F. Grünwald, K. Herholz, T. Kuwert, K. Tatsch, O. Sabri, C. Weiller **Stichworte** SPECT, PET, multiple chemical sensitivity, Neurotoxizität, Lösungsmittel;

5 Myokardperfusionsszintigraphie mit Schwächungskorrektur: ein Vergleich zwischen SPECT und PET mittels Polar-Map-Analyse S. Graf¹, A. Khorsand¹, G. Stix¹, S. Nekolla², A. Becherer³, K. Kletter³, R. Dudczak³, H. Sochor¹, G. Maurer¹, G. Porenta⁴ Department of ¹ Cardiology (Head: Gerald Maurer MD), ³ Nuclear Medicine (Head: Robert Dudczak MD), Medical University of Vienna, Austria ² Technical University of Munich (Head: Markus Schwaiger MD), Germany ⁴ Department of Nuclear Medicine;

6 Schwächungskorrektur von SPECT mit separaten CT-Daten: Effekte auf die regionale Traceranreicherung W. Römer¹, E. Fiedler¹, M. Pavel², A. Pfahlberg³, T. Hothorn³, H. Herzog⁴, W. Bautz⁵, T. Kuwert¹ Clinic of ¹ Nuclear Medicine (Prof. Dr. T. Kuwert), ² Internal Medicine I (Prof. Dr. E. G. Hahn), ³ Department of Medical Informatics, Biometry and Epidemiology (Prof. Dr. O. Gefeller), ⁵ Institute of Diagnostic Radiology (Prof. Dr. W. Bautz);

7 Effekt der CT-basierten Schwächungskorrektur auf den Uptake im Skelett-SPECT V. Schulz¹, I. Nickell¹, A. Nömayr¹, A. H. Vija², C. Hocke¹, J. Hornegger³, W. Bautz⁴, W. Römer¹, T. Kuwert¹ Clinic of Nuclear Medicine, ³ Chair of Pattern Recognition, ⁴ Institute of Diagnostic Radiology, University of Erlangen/ Nürnberg, Erlangen, Germany ² Siemens Medical Solutions, Molecular Imaging, SPECT Research, Hoffman Estates, USA;

(approfondimenti su www.nuklearmedizin-online.de).

Una tipica scoperta dopo l'esposizione neurotossica può essere ipoperfusione nelle aree frontali, temporali e parietali del cervello, di solito in una distribuzione asimmetrica (**Heuser e Mena, 1998**). Questa scoperta è indicativa che nei pazienti chimicamente danneggiati la circolazione del sangue è danneggiata e la distribuzione d'ossigeno ad una determinata parte del cervello. L'ipoperfusione dei lobi temporali può essere correlata con l'indebolimento della memoria a breve termine che si sa deposta nei lobi temporali. Di particolare interesse sui veterani della **Guerra del Golfo è il lavoro del Dr. John Vento** che ha trovato un'alta percentuale di anomalie SPECT fra la memoria e la cognizione indebolita nella popolazione dei veterani della Guerra del Golfo (**Vento e altri, 1997**).

Inoltre Nel 2009 è stato pubblicato uno studio caso-controllo 66 su esposti a sostanze chimiche a concentrazioni non tossiche i quali, dopo l'esposizione patogena, sono stati sottoposti a tomografia ad emissione di positroni (SPECT) e valutati utilizzando una scala psicométrica. Le persone con

SCM prima dell'esposizione a xenobiotici hanno mostrato ipoperfusione di piccole aree della corteccia cerebrale, nella corteccia parietale destra ed entrambi i lobi temporali e nel fronto-orbitale mentre, dopo l'esposizione a questi composti, ha mostrato ipoperfusione nelle aree la corteccia temporale destra nella zona sinistra e destra rolandica, talamo destro, amigdala destra, destra paraippocampale, l'ippocampo destro e sinistro e la zona olfattiva. Rispetto ai controlli, i casi avevano una peggiore qualità della vita e la funzione neurocognitiva basale peggiorata dopo l'esposizione chimica. Le aree cerebrali più colpite sono state quelle che metabolizzano i composti odorosi. I potenziali evocati uditivi, olfattivi e quelli sensibili ai prodotti chimici erano alterati nei casi di MCS la spect reperta in seguito ad esposizione a xenobiotici una compromissione delle capacità mnesiche e attentive. (**Orriols R, Cuberas G, Jacas C, Castell J, Sunyer Brain dysfunction in multiple chemical sensitivity. Neurol Sci. 2009**) In questi casi si può sviluppare una difficoltà cronica nello svolgere attività pesanti, nella memoria, nella concentrazione e in altre funzioni cerebrali. Per esempio, un individuo può avere, come sintomi immediati, un mal di testa e/o un'irritazione del naso, della gola, o dei polmoni.

Riduzione del flusso sanguigno celebrale e ossigenoterapia. Alcuni pazienti con sensibilità chimica che stanno avendo una reazione ad un'esposizione chimica migliorano con l'ossigeno. Questo può accadere perché il flusso di sangue al cervello può essere ridotto durante queste reazioni. Quando l'ossigeno viene utilizzato, non dovrebbe essere utilizzato ad una portata di oltre 2 litri al minuto. La Maschera in plastica e il tubo spesso possono aggravare i sintomi utilizzare una maschera in ceramica e/o vetro e il tubo in tygon. La tubazione deve essere bagnata e poi lavata ripetutamente in acqua contenente bicarbonato di sodio, dentro e fuori (1-2 TBS per litro)..

(*Protocollo ospedalizzazione internazionale ospedalizzazione per la MCS Mercy Hospital autorizzato alla divulgazione*) per ulteriori informazioni contattare il centro per eccellenza: il Centro ove opera dal 1978 il Dr. William Rea – EHC Environmental Health Center-Dallas – 8345 Walnut Hill Lane, Suite 220 – Dallas, TX 75231- Phone: 214-368-4132 Fax: 214-691-8432 Internet: www.ehcd.com e-mail: inform@ehcd.com Resources for the Chemically Injured – Top Free Images Free MIDI Hymns LassenTechnologies'

Anche la PET raccoglie una misura supplementare della funzione del cervello. Fornisce una scala di colore di un composto radioattivo iniettato per endovena (comunemente un derivato del glucosio). Un calo dell'attività è visto spesso nelle aree corticali, mentre l'incremento dell'attività può essere osservata nelle aree profonde subcorticali nei pazienti chimicamente danneggiati (**Heuser, 1999; Heuser e Wu, 1999, 2000**).

La Spettroscopia Risonanza Magnetica - Magnetic Resonance Spectroscopy (MRS) è una procedura sviluppata per mostrare la presenza di neurotrasmettitori nel cervello (**Ross e altri, 1992**). Questa è una specialità in evoluzione con grandi promesse. Recentemente anomalie definite ancora inedite sono state riscontrate nei veterani della Guerra del Golfo. (**Haley e altri, 2000**).

-Stress ossidativo. Spesso si reperta alto rapporto colina creatina indice di alterazione del metabolismo dei fosfolipidi da stress cellulare ossidativo di membrana nei pazienti con MCS con correlata con ME/CFS (*Relative increase in choline in the occipital cortex in chronic fatigue syndrome B. K. Puri , S. J. Counsell R. Zaman, J. Main A. G. Collins 2002 Chaudhuri A, Condon BR, Gow JW, Brennan D, Hadley DM. Proton magnetic resonance spectroscopy of basal ganglia in chronic fatigue syndrome. Neuroreport. 2003 Puri BK, Agour M, Gunatilake KD, Fernando KA, Gurusinghe AI, Treasaden IH. An invivo proton neurospectroscopy study of cerebral oxidative stress in myalgic encephalomyelitis (chronic fatigue syndrome).*)

- **Monitoraggio Holter delle 24 ore:** l'oscillazione ripetuta delle onde T di inversione e/o delle onde T piatte durante il monitoraggio delle 24 ore. Nota: questo elemento non può essere descritto o incluso se ci sono cambiamenti aspecifici delle onde T

Immunologia infettivologia

- Virologia etc: anticorpi virali, che comprendono Coxsackie B; batteri, compreso l'HHV6; micoplasma etc.
- **Analisi immunitaria del 25ARNase L da 37kDa: proteina,** attività, frammentazione della PKR [Proteina Chinasi], analisi dell'attività dell'elastase e nagalase
- **Altri marker immunologici:** livelli delle cellule NK e funzionalità per cellula per la bassa citotossicità cellule NK ;percentuale di CD4 –CD8; ANA; complessi immuni attivati – le subfrazioni di IgG compreso IgG1 e IgG3, complessi immuni IL2 e IL4 circolanti; risposta delle Th1Th2 alla stimolazione mitogena (alti livelli di Th2 indicano autoimmunità), citofluorimetria per linfociti attivati/elevati; anticorpi antilamin [NDT anticorpi dell'artrite reumatoide] possono indicare autoimmunità e danno delle cellule cerebrali (gli anticorpi lamin B sono prove di autoimmunità); autoimmunità umorale per polipeptidi dell'involucro del nucleo (NE); anticorpi nelle cellule neuronali MAP2 (regolatrici della chinasi)
- **Marker urinari:** cortisolo libero nelle urine delle 24 ore; elevata aminoidrossiNmetilpirrolidina, correlata con la quantità dei sintomi; IAGmetabolite del triptofano, generalmente è positivo e indica l'intestino permeabile, che è indicativo di una permeabilità della barriera ematoencefalica; creatina urinaria e altri metabolici muscolari
- **Test endocrini: scansioni** di tomografia assiale computerizzata (CT) possono mostrare riduzione della misura della ghiandola surrenale; i livelli degli ormoni tiroidei con attenzione alla biodisponibilità del T3 e a quelli con livelli ridotti potrebbero essere usati per verificare il selenio dato che questo regola la conversione del T4 a T3; ridotta funzionalità dell'asse ipotalamoipofisissurrenale
- **Aumentata neurotrasmissione del 5HT.**
- **CNS, ANS:** test di Romberg; test del nistagmo (può fluttuare da positivo a negativo durante la giornata); modulazioni simpatiche alterate; temperatura corporea subnormale e/o fluttuante durante il giorno.
- **Prestazioni Cognitive:** diminuita velocità di procedimento, del funzionamento della memoria, dell'apprendere informazioni, etc.
- **Ipercoagulabilità: citofluorimetria e fibrinogeno;** complessi della trombina e antitrombina, etc.
- **Test positivi per sindrome fibromialgica e sindrome di dolore miofasciale:** possono essere riscontrati
- **Conducibilità dell'epidermide e temperatura dell'epidermide:** la combinazione di una più bassa capacità dell'epidermide di condurre la corrente elettrica in risposta a stimoli visivi e uditivi, ed una alta temperatura della dita, indicano una iporegolazione del tono simpatico autonomo.
- Studi sul Sonno: possono indicare che si trascorre un tempo insufficiente negli stadi più profondi del sonno e intrusione delle onde alfa nelle onde delta con sonno nonREM.
- **Test Oculari:** lenti e marcati movimenti dei saccadici; lenti e difficoltosi cambiamenti della messa a fuoco, campi periferici ristretti; bassa o incompleta chiusura delle palpebre: pupille piccole; ipersensibilità alla luce, anomalie del film lacrimale come basso tempo di rottura del film lacrimale, inadeguata produzione dell'olio o dello strato mucoso nel film lacrimale, colorazione corneale con il Rose Bengal; spostamento della linea mediana della visuale.
- test della funzionalità polmonare
- funzionalità epatica: CPK e funzionalità epatica.

TEST E ESAMI EMATICI SPECIFICI

Allergie e sensibilità: test in viro solo in Ecu e sotto controllo medico, in alternativa eseguire bat e

lat test

Esami tossicologici e biomarker su sangue, urina, feci e sudore, dna adduct, metallotionine, linfociti sensivity test, toxic effect

Immunitario Infettivo

Visita odontoiatrica specialistica

indagini genetiche

GESTIONE SINTOMI APPROCCIO TERAPEUTICO

Gestione sintomi e evitamento chimico (biologico, depuratore d' aria, evitamento, mascherina con filtri)

Approcci terapeutici: Protocollo Terapeutico di Base per personale medico e paramedico presso il Centro di Dallas per la sensibilità chimica multipla (Ecu, desensibilizzazione immunoterapica, disintossicazione (protocollo per la sensibilizzazione neurale, protocollo con edta ,sauna) ipertermia, ossigeno-ozonoterapia

Trattare le infezioni e la disregolazione immunitaria post infettiva

Questionario

Generare un elemento diagnostico in grado di differenziare i pazienti con MCS è un problema, data la varietà dei sintomi e la difficoltà di differenziarli da altre entità nosologiche già riconosciute di tipo immunologico, digestivo, cardiaco, respiratorio, psichiatrico, neurologico o endocrinologico. Sia la definizione di Cullen (1987) (Cullen MR. *The worker with Multiple Chemical Sensitivities: an overview. In: Cullen M, ed. Workers with Multiple Chemical Sensitivities. Vol.4 Occupational Medicine: state of the art reviews. Philadelphia, PA: Hanley and Belfus, Inc, 1987: 655-662*) come il Consensus Internazionale del 1999, sono troppo generici perché definiscano un caso specifico, ma ancora conservano la loro validità per guidare il quesito clinico. Così, queste definizioni sono una guida per stabilire una relazione causale tra l'esposizione e i sintomi, ma trascurano i possibili modelli di sintomi che possono verificarsi con la malattia. In questo modo, la somiglianza con situazioni particolari, come l'asma provocata da altre cause, o generali, come problemi allergici, neuropsicologici, disturbi digestivi, cardiovascolari e di altro tipo, diventa un ostacolo per una diagnosi corretta. Con queste difficoltà, sono ora disponibili diversi modelli di questionario, che possono servire come **strumento di supporto diagnostico**:

- **University of Toronto Health Survey (UTHS)** (McKeown-Eyssen, Gail E.; Sokoloff, Ellen R.; Jazmaji, Vartouhi; Marshall, Lynn M.; Baines, Cornelia J. *Reproducibility of the University of Toronto self-administered questionnaire used to assess environmental sensitivity. Am J Epidemiol. 2000 Jun; 151(12):1216-22*) per la valutazione della riproducibilità che gli autori hanno dello stesso, secondo la presenza delle caratteristiche descritte dalle differenti definizioni di caso.
- **Lo studio della frequenza dei sintomi in soggetti affetti da SCM: Idiopathic Environmental Intolerant Symptom Inventory (IEISI)** (Andersson, Maria JE.; Andersson, Linus; Mats, Bende; Millqvist, Eva; Nordin, Steve. *The idiopathic environmental intolerance symptom inventory: development, evaluation, and application. J Occup Environ Med. 2009; 51(7):838-47*)
- **L'EESI (Environmental Exposure and Sensitivity Inventory)** con una versione più piccola e di più rapida applicazione: **QEESI (Quick Environmental Exposure and Sensitivity Inventory)**. Questo questionario comprende la quantificazione dell'impatto del processo nei settori della gravità dei sintomi, le intolleranze chimiche (per inalazione), e altre intolleranze (es. pasti, farmaci, alcol), qualità di vita ed esistenza del fenomeno di mascheratura, in modo che, usato insieme, le classifiche risultanti forniscono una sensibilità del 92% e una specificità del 95% nella differenziazione di persone affette da SCM rispetto ai controlli. Alcuni autori hanno stabilito il loro caso con questionari che pongono domande del QEESI con o senza modificazioni. (De Luca, Chiara; Scordo, Maria G.; Cesareo, Elenonora; Pastore,

Saveria; Mariani, Serena; Maiani, Gianluca; Stancato, Andrea; Loreti, Beatrice; Valacchi, Giuseppe; Lubrano, Carla; Raskovic, Desanka; De Padova, Luigia; Genovesi, Giuseppe; Korkina, Liudmila G. Biological definition of multiple chemical sensitivity from redox state and cytokine profiling and not from polymorphisms of xenobiotic-metabolizing enzymes. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2010 Nov; 248(3):285-92. <http://www.resolv.org/nationalconversation/comments/attachments/MCS%20Tested%20ScienceDirect.pdf> ; Berg, Nikolaj Drimer; Linneberg, Allan; Dirksen, Asger; Elberling, Jesper. Prevalence of self-reported symptoms and consequences related to inhalation of airborne chemicals in a Danish general population. *Int Arch Occup Environ Health.* 2008; 81(7):881-7. www.springerlink.com/index/a4315360q895h100.pdf ; Andersson, Maria JE.; Andersson, Linus; Mats, Bende; Millqvist, Eva; Nordin, Steve. The idiopathic environmental intolerance symptom inventory: development, evaluation, and application. *J Occup Environ Med.* 2009; 51(7):838-47)

- Infine, ci sono altri questionari per valutare la gravità della sensibilità chimica ambientale, ma senza sintomi specifici

(Skovbjerg, Sine. Multiple chemicals sensitivity: psychological factors, patient strategies and healthcare practices. Phd thesis. 2009; Faculty of Health Sciences. University of Copenhagen Disponibile en: www.mcsvidcenter.dk/.../Ph.d.../Ph.d%20Sine%20Skovbjerg%20-%20artikler.pdf [consultado el 17 de noviembre de 2010] ; Szarek, Michael J.; Bell, Iris, R.; Schwartz, Gary E. Validation of a brief screening measure of environment chemical sensitivity: the chemical odor intolerance index. *J Environ Psychol.* 1997; 17:345-51 ; Nordin, Steven; Millqvist, Eva; Löwhagen, Olle; Bende, Mats. The chemical sensitivity scale: psychometric properties and comparison with the noise sensitivity scale. *J Environ Psychol.* 2003; 23:359-67 ; Bailer, Josef; Witthöft, M.; Rist, F. The chemical odor sensitivity scale: reliability and validity of a screening instrument for idiopathic environmental intolerance. *J Psychosom Res.* 2006 Jul; 61(1):71-9)

e le variabili dello studio sia per l'esposizione sia per la sintomatologia (Berg, Nikolaj Drimer; Linneberg, Allan; Dirksen, Asger; Elberling, Jesper. Prevalence of self-reported symptoms and consequences related to inhalation of airborne chemicals in a Danish general population. *Int Arch Occup Environ Health.* 2008; 81(7):881-7. Disponibile en: www.springerlink.com/index/a4315360q895h100.pdf)

Sebbene, in generale, i questionari siano uno dei migliori strumenti di ricerca epidemiologica *Interagency Workgroup on Multiple Chemical Sensitivity. A report on multiple chemical sensitivity (MSC). Predecisional Draft 26-31. Washington, DC: Interagency Workgroup on Multiple Chemical Sensitivity; 1998. <http://web.health.gov/environment/mcs/toc.htm>*

Si consideri che potrebbero anche introdurre errori e sono limitativi come i seguenti:

- **In autoselezione** (Andersson, Maria JE.; Andersson, Linus; Mats, Bende; Millqvist, Eva; Nordin, Steve. *The idiopathic environmental intolerance symptom inventory: development, evaluation, and application. J Occup Environ Med.* 2009; 51(7):838-47) -
- **In rappresentatività del campione: può capitare che la proporzione di partecipanti per sesso non sia rappresentativa della popolazione generale** (Fernandez-Sola J, Lluís PM, Nogue XS, Munne MP. [Chronic fatigue syndrome and multiple chemical hypersensitivity after insecticide exposure]. [Spanish]. *Medicina Clinica* 2005 April 2; 124(12):451-3.)
- **Derivati dal non considerare gli impatti stagionali** Caress SM, Steinemann AC. A review of a two-phase population study of multiple chemical sensitivities. [Review] [32 refs]. *Environmental Health Perspectives* 2003 September; 111(12):1490-7.; errori correlati con la natura dei questionari auto-somministrati, che sono condizionati dalla durata della malattia anche per la condizione della memoria dei soggetti esposti e la limitazione della risposta in caso di domande circa manifestazioni cliniche .

- Esame obiettivo completo
- Disturbi a seguito a esposizione a sostanze chimiche

Test medici anormali e segni fisici associati con sensibilità chimica multipla

Test medici anormali e segni fisici associati sono stati trovati anormali in alcuni studi di pazienti MCS. Alcuni di questi biomarcatori sono utilizzati per confermare la diagnosi di altri disturbi che comunemente si sovrappongono con MCS (come methacholine challenge test per l'asma, punch biopsy per i disordini di mastociti, enzima sangue test per i disordini di porfirina).

Non uno di questi test è considerato "diagnostico" di MCS, ma se le anomalie sono segnalate o sospettate in una qualsiasi di queste aree, dovrebbero essere pienamente valutate e trattate adeguatamente. Alcuni di questi biomarcatori possono essere anormali in tutti i tempi, mentre altri solo durante l'esposizione. Dato che MCS per definizione è una malattia provocata dall'esposizione chimica, i medici dovrebbero valutare i pazienti di MCS sia prima (basale) e che dopo un'esposizione chimica.

Allergia: aumento del rischio di allergie IgE di muffe, Pollini, polvere, peli, ecc (Baldwin 1998b)

Sangue: lhigh 2,3-DPG, massa bassa globuli rossi, a basso volume plasmatico, alto lattato al plasma, alcuni casi comportano un deficit di chinasi pirvate genetica in cui lo stato di portatore è sintomatico (Wilcox 1996),

Respiro: elevato monossido di carbonio dopo standard secondo 23 breath hold, oltre di 3 ppm. Questo è un marcatore sensibile ma non specifico come CO elevato è stato segnalato anche nel respiro dei fumatori, fumatori di mano 2nd, persone che vivono con gli apparecchi a gas o garage collegati e persone con malattie croniche del cuore, polmoni, sangue e cervello.

Cardiaca: tachicardia, altre aritmie, prollasso della valvola mitrale (Ziem 1997), ecocardiogramma anormale (Bell, 1998a, Baldovino 1998a)

Cerebrale: ridotto flusso di sangue sulla SPECT (1993 Callender, Heuser 1994), aumentato di riposo alfa su qEEG (Bell, 1998b)

Circolatorio: vasculite dei piccoli vasi (punch biopsy del polpastrello), ipotensione nontraumatic tromboflebite (1976, 1977 Rea di Rea), neurally mediato (nei pazienti CFS indifferenziati)

Disintossicazione: alterata funzione di fase I (cP450) e/o II fase detox pathway (Ziem 1997); clearance della caffeina, acido salicilico, conversione di paracetamolo (Monro 1997); sulphoxidation basso e basso glutatione (Scadding 1988, 1996 McFadden, Ziem 1997), bassa perossidasi dismutasi e glutatione superossido (Ziem, inedito)

Le orecchie: anormale uditivo del tronco cerebrale evocata potenziali (Cary 1997); l'acufene è comunemente segnalati ma non quantificabili

Endocrino: variabile funzione iper o IPO nella tiroide, le ghiandole surrenali e l'asse HPA (Levin 1987)

Gli occhi: fotofobia misurata dal tempo di reazione; gli occhi asciutti o piangente ghiandole lacrimali in risposta all'esposizione

Gastrointestinali: esofagite, esofago 'schiaccianoci', aumentata permeabilità intestinale, test del respiro al lattosio, test del respiro di proliferazione batterica (Monro 1997)

Sistema immunitario: cronica attivazione delle cellule T, alterata funzione delle cellule NK, IgA secretorie variabile auto-immunità particolarmente elevato ANA (McGovern 1983, 1992 Heuser, Ziem 1997), ridotto e altre Ig (Ziem 1999)

Mastociti: aumentato numero su punch biopsy (Heuser 1996), aumentata sensibilità agli stimoli visto con scratch test, tryptase del siero variabilmente anormale durante reazioni (Schwartz 1987) Mast cell punch biopsy ha 80% sensibilità (seconda più alta di qualsiasi relazione MCS), specificità > 99%

Minerali: numerose carenze, soprattutto magnesio, molibdeno, manganese, zinco, selenio e rame. (Galland 1987, Ziem inediti).

Muscoloscheletrico: fibromialgia gara punti (Donnay 1999)

Neurocognitivo: con problemi di apprendimento e/o ritenzione in memoria a breve termine (visivo e verbale), capacità di attenzione e tempi di reazione (Ziem 1997). Visto in PASAT, WAIS-R (Ziem 1997), anomalie informatizzato diviso attenzione Test (Bell, 1995), STROOP test (Little 1999), cubetti di Knox e nella mano non dominante sul Test di Performance palpabile

Naso: degradati dell'epitelio nasale, infiammazione cronica, riniti e sinusiti (Meggs 1993b)

Consumo di ossigeno: a differenza di gente con sensibilità sensoriale, aka sindrome di Muse, persone con MCS da soli non hanno assorbimento di ossigeno anormalmente bassa (e non può essere curate da ossigeno terapia)

Metabolismo della porfirina: più carenze di enzima di sangue, soprattutto ALA-D, PBG-D,--UPG-D (Ziem 1997), Anomalie di porfirina enzimi sono 86% (più alto di qualsiasi relazione MCS) sensibilità, specificità > 99%

Respiratorio: infiammazione di laringe e trachea; sfida methacholine anormale (Bell, 1998a)

Nervi sensoriali: alterato i potenziali somatosensoriali (Hummel 1996), neuropatia periferica (Ziem 1997)

Pelle: eruzione cutanea in risposta a sostanze chimiche e irritanti, ipersensibili al tatto, vibrazione e freddo; "loose" pelle se pizzicato

Dormire: frequentemente interrotto con EEG anormale (Bell, 1996)

Vestibolare: alterata Romberg e altri test di equilibrio (Ziem 1997)

Vitamine: numerose carenze, specialmente in serie B (Galland 1987, 1997 Ziem)

Xenobiotici: vari marcatori di avvelenamento da metalli pesanti (piombo, mercurio, uranio impoverito) e pesticidi (clorurati o organofosfati) possono essere rilevati nell'urina, feci, sangue, capelli o grasso (Heuser 1992)

RIFERIMENTI (*abstracts per la maggior parte di questi articoli sono disponibile gratuitamente attraverso PubMed*) *Compilato da Albert Donnay, 2/1999, rev'd 8/2000*

Bibliografia

Baldwin, CM e Bell, IR. 1998a. aumentato rischio di malattia cardio-polmonare in un campione basato sulla comunità con intolleranza odore chimico: implicazioni per l'utilizzo di salute-cura e salute delle donne. 53 Arch Environ Health : 347-353.

Baldovino CM Bell IR, o ' Rourke M, Nadella S e Lebowitz MD. 1998b. rapporti di rischio del allergene per un campione di comunità con e senza auto di sensibilità chimica multipla. Chem sensi 20: 661-662.

Bell I.R. Baldwin, C.M. e Schwartz, G.E. 1998a. Malattia da bassi livelli di sostanze chimiche ambientali: rilevanza per la sindrome da stanchezza cronica e fibromialgia. Am J Med 105: 74S-82S.

Bell, I.R., Schwartz, G.E., Baldwin, C.M., Hardin, E.E. e Kline, J.P. 1998b. Differenziale di riposo quantitative elettroencefalografici modelli alfa nelle donne con normali, depressive e intolleranza chimica ambientale. Psichiatria di Biol 43: 376-388.

Bell, I.R., Bootzin, R.R., Ritenbaugh, C., Wyatt, J.K., DeGiovanni, G., Kulinovich, T., Anthony, J.L., Kuo, T.F., Rider, S.P., Peterson, J.M., Schwartz, G.E. e Johnson, K.A. 1996. Uno studio polisonnografici di disturbi del sonno negli anziani di comunità con l'intolleranza odori chimici ambientali segnalati spontaneamente. Psichiatria di Biol 40: 123-133.

Bell, I.R., Wyatt, J.K., Bootzin, R.R. e Schwartz, G.E. 1995. Rallentato tempo di reazione delle prestazioni su un compito di attenzione divisa in anziani con intolleranza ambientale odore chimico. Int.J Neurosci. 84: 127-134.

Callender, T.J., Morrow, L.A. e Subramanian, K. 1993. Valutazione delle sequele neurologiche croniche dopo esposizione acuta antiparassitari utilizzando scansioni cerebrali SPECT. J.Toxicol.Ind.Health 41: 275-284.

Cary, R., Clarke, S. e Delic, J. 1997. Effetti dell'esposizione combinata a rumore e sostanze tossiche - critical review della letteratura. Ann Occup Hyg 41: 455-465.

- A. Donnay e Ziem G. 1995. Protocollo per la diagnosi di disturbi del metabolismo della porfirina in pazienti chimicamente sensibili. Baltimore, MD: MCS Referral & risorse
- A. Donnay e Ziem, G. 1999. Prevalenza e sovrapposizione di sindrome da stanchezza cronica e la sindrome di fibromialgia tra 100 nuovi pazienti con sindrome di sensibilità chimica multipla. *Sindrome da stanchezza J.Chronic.* 5:2 [in stampa]
- Galland, L. 1987. Anomalie biochimiche in pazienti con sensibilità chimica multipla. *Occup.Med.* 2:713-720.
- Heuser, G. e Kent, P. 1996. Disturbo di mastociti dopo esposizione chimica. 124th annual Meeting dell'associazione americana di sanità pubblica, New York NY, 20 novembre 1996 [abstract e presentazione]
- Heuser, G., Mena, I. e Alamos, F. 1994. NeuroSPECT risultati in pazienti esposti a sostanze chimiche neurotossiche. *Toxicol.Ind.Health* 10: 561-571.
- G. Heuser, A. Wodjani e Heuser S. 1992. Marker diagnostici nella sensibilità chimica. In *sensibilità chimica multipla: Addendum ai marcatori biologici in immunotossicologia*, 117-138. Washington DC: National Academy Press
- Hummel, T., Roscher, S., Jaumann, M.P. e Kobal, G. (1996) intranasale chemoreception in pazienti con sensibilità chimica multipla: un'indagine in doppio-cieco. *Regul Toxicol Pharmacol* 24: Pt 2): S79-86
- Levin, A.S. e Byers, V.S. 1987. Malattia ambientale: un disturbo della regolazione immunitaria. *Occup.Med.* 2: 669-681.
- Variazione fenotipica McFadden, S.A. (1996) nel metabolismo xenobiotico e risposta ambientale avverse: concentrarsi su percorsi di disintossicazione di zolfo-dipendente. *Tossicologia* 111: 43-65.
- McGovern, J.J., Jr., Lazaroni, J.A., Hicks, M.F., Adler, J.C. e Cleary, P. 1983. Sensibilità alimentare e chimica. Correla clinici ed immunologici. *Arch Otolaryngol.* 109: 292-297.
- Meggs W.J., Cleveland C.H., Jr. 1993b. Rhinolaryngoscopic esame dei pazienti con la sindrome di sensibilità chimica multipla. *Arch.Enviro.n.Health* 48:14-18.j
- Meggs, W.J. 1993a. Infiammazione neurogena e la sensibilità a sostanze chimiche ambientali. *Environ Health Perspect* 101:234-238.
- Monro J.M. 1997. Prove di laboratorio trovano essere efficace nella valutazione della sensibilità chimica: derivati da 12.000 valutazioni pazienti. 32nd Annual Meeting dell'American Academy di ambientale medicina, La Jolla CA, 24-27 ottobre 1997 [abstract e presentazione]
- Rea, W.J. 1976. L'ambiente attivato tromboflebite. *Ann.Allergy* 37: 101-109.
- Rea, W.J. 1977. L'ambiente ha attivato la vasculite dei piccoli vasi. *Ann.Allergy* 38: 245-251.
- Schwartz, L.B., Metcalfe, D.D., Miller, J.S., Sullivan, T. ed Earl, H., 1987. Livelli di Tryptase come un indicatore di attivazione delle mast-cellule in anafilassi sistemica e Mastocitosi. *N.Engl.J.Med.* 316:1622-26
- Ziem, G. e McTamney, J. 1997. Profilo dei pazienti con lesioni chimiche e sensibilità. *Environ Health Perspect* 105: 417-436.

Diagnosi differenziale di primo livello: escludere patologie con sintomi affini

La MCS è una malattia organica altamente variabile associata con molti **segni anormali e test** I disturbi e le condizioni elencate di seguito (con i codici ICD - 9CM in parentesi) sono i segni e sintomi che si sovrappongono con la MCS che dovrebbero essere esclusi in qualsiasi diagnosi differenziale. Se la MCS è causata da un avvelenamento, l'agente coinvolto dovrebbe essere specificato e il tipo di esposizione specificato

Malattie specifiche

- Disordine surrenale (255.*)
- Allergia (473.*)
- Anemia emolitica (282.*, 283.*)

Artrite o artralgia (vari)
Asma (493.* *, 506.30 se dai fumi)
Disturbo da Deficit di attenzione (314.0)
Autismo Infantile (299.0)
Lesione ipossico cerebrale (348.1)
Brucellosi (023.*)
Candida (112.*)
Cistite interstiziale (R50030)
Monossido di carbonio
Sindrome da stanchezza cronica (780.71)
Depressione: Malattia cronica, maniacale, SAD (vari)

Dermatite atopica (691.8)
Diabete (250.* *)
Encefalomielite mialgica (G93.3.)
Encefalopatia, tossico (349.82)
Epilessia (vari disturbi convulsivi)
Fibromialgia (729.1)
Intolleranze alimentari (579,8)
Gastroenterite e colite, tossica (558.2)
Febbre da fieno (477.*)
Malattie cardiache (vari)
Emocromatosi (275.0 o 285.0 con anemia refrattaria)
F ipotensione (vari)
Ipotiroidismo (244.*)
Deficit di IgA (279.*)
Malattia infiammatoria intestinale (558.9)
Sindrome dell'intestino irritabile (564.*)
Malattia di Lyme (088.81)
Malassorbimento (579.*)
Malattia di mastociti (202.6, 757.33)
Emicrania (346.* *)
Prolasso della valvola mitrale (424.0)
Sclerosi multipla (340.* *)
Miastenia Gravis (358.0)
Sindrome di dolore di Myofacial (729.1)
Neuromyasthenia (049.8)
Nevrastenia (300.5); N. cardiaco (306.2);
N. gastrica (306.4); N. post virale (780.7)
Otite, cronica o ricorrente (vari)
Neuropatia (vari: periferica, poli)

Avvelenamento(9 * *. * *) da causa esterna, come ad esempio:

- monossido di carbonio (986.* , da E867.* o E868.*)
- pesticidi (989.4 da E863.4)

Pellagra (265.2)
Polipi, nasale (471.*)
Disturbo della porfirina (277.1)
Sindrome di Raynaud (443.0)
Sindrome di disfunzione reattiva Airways (rad)
SYN di disfunzione reattiva delle vie aeree superiori (RUDS)
Rinite, cronica (472.0) o allergica (477.9)

Sclerodermia (710.1)
Sinusite (vari)
Sindrome di Sjogren (710.2)
Lupus eritematoso sistemico (710.*)
Disfunzioni dell'articolazione temporo-mandibolare (524.6 *)
Tinnito (388.* *)
Orticaria (708.*)
Vasculite (vari)
Vulvodinia (625.9)
Sindrome di Wilson (275.1)
Segni, sintomi e condizioni mal definite
Dolore al petto (786.5 e altri) Dispnea e respiratorio Abn. (786.0 e altri)
Visione offuscata (368.8)
Capogiri, vertigini, disturbi di equilibrio (780.4)
Sete in eccesso (783.5)
Flushing (782.62)
Andatura anomala (781.2)
Movimenti involontari (781.0)
Disturbo di memoria (780.9)
Nausea e vomito (787.0)
Dolore addominale (789.0)
Rash (782.1)
Palpitazioni (785.1)
Pelle sensazioni anormali (782.0)
Dispersioni di sonno (780.5 ed altri,
tra cui l'insonnia e la sindrome delle gambe senza riposo)
Odore e sapore dispersioni (781.1)
Tachicardia (785.0)
Mal di gola (784.1)
Frequenza urinaria (788.41)
Alterazioni vestibolari (794.16)
Disturbi della voce (784.4)

Cosa sono i biomarkers.

Uno dei problemi più importanti da affrontare nelle indagini ecotossicologiche riguarda la valutazione dell'esposizione e dell'effetto di composti inquinanti sulle comunità naturali. La moderna tossicologia ambientale, per affrontare queste problematiche, ha gradualmente affiancato alle indagini di biomonitoring, basate sulla stima dei livelli di residui negli organismi bioindicatori, un nuovo approccio metodologico basato sulla valutazione delle risposte che un organismo, una popolazione o una comunità naturale può generare, nei confronti di uno stress chimico ambientale. Ciascuna di queste risposte, comunemente definite come biomarkers, rappresenta un segnale integrato del livello di contaminazione di una determinata area e, di conseguenza, costituisce un indicatore del livello di rischio tossicologico a cui una determinata popolazione naturale può essere sottoposta (*Bayne et al., 1985; McCarthy e Shugart, 1990, Depledge e Fossi, 1994*).

Viene convenzionalmente definito come biomarker "...quella variazione, indotta da un contaminante, a livello delle componenti biochimiche o cellulari di un processo, di una struttura o di una funzione, che può essere misurata in un sistema biologico" (NRC, 1989). Tale variazione può fornire informazioni sia qualitative che semiquantitative sulla natura dell'insulto chimico, sia sulla connessione consequenziale fra effetti biologici e livelli di contaminazione ambientale. Uno dei concetti fondamentali su cui si basa questo nuovo approccio metodologico riguarda l'intercorrelabilità degli effetti di un contaminante ai vari livelli di organizzazione strutturale (*Bayne*

et al., 1985). La tossicità primaria di un contaminante si esercita, in linea generale, a livello biochimico e molecolare (modificazioni di attività enzimatiche, alterazioni a livello del DNA, ecc.), e solo successivamente gli effetti si possono riscontrare, con un meccanismo a cascata, ai livelli successivi dell'organizzazione gerarchica, organello, cellula, tessuto, organismo, fino a giungere a livello di popolazione. Le diverse risposte omeostatiche e non che l'organismo genera nei confronti dell'insulto chimico rappresentano quindi potenziali biomarkers utilizzabili in indagini ecotossicologiche (*McCarthy e Shugart, 1990, Depledge e Fossi, 1994*).

Quale è quindi il contributo di questo approccio metodologico nella valutazione di rischio ambientale da composti inquinanti? La stima di biomarkers, in organismi bioindicatori, campionati in una o più aree sospette di contaminazione, e posti a confronto con organismi provenienti da un'area di controllo può permettere di valutare il pericolo potenziale della o delle comunità oggetto di studio (*Depledge 1989; McCarthy e Shugart, 1990; Fossi, 1991; Depledge e Fossi, 1994*). I vantaggi ed i limiti dell'utilizzo di tale approccio metodologico rispetto ai convenzionali metodi di biomonitoraggio vengono riportati di seguito:

i biomarkers forniscono una risposta integrata dell'esposizione complessiva della specie bioindicatrice, considerando sia la sommatoria delle diverse vie di assunzione che dell'esposizione nel tempo entro un determinato range spaziale; i biomarkers forniscono una risposta integrata dell'insieme delle interazioni tossicologiche e farmacologiche della miscela di composti a cui è sottoposto l'organismo sentinella;

i biomarkers forniscono una risposta immediata all'esposizione al tossico. Una delle attuali limitazioni dei biomarkers, oggetto di future linee di ricerca, riguarda l'individuazione delle relazioni esistenti fra le risposte a livello dell'individuo e gli effetti a livello ecologico. In questo contesto la valutazione potenziale dell'effetto ecologico a lungo termine di un contaminante dipende se l'organismo risulta esposto (o no) ad un livello di contaminazione che eccede i livelli di normale omeostasi o di compensazione; certe reazioni multienzimatiche (sistema MFO), subiscono modificazioni in funzione dello stato ormonale, dell'età e del sesso dell'organismo. La conoscenza dei cicli riproduttivi dell'organismo "sentinella", o bioindicatore, delle sue caratteristiche fisiologiche, della variabilità tra individui, permette in parte di eliminare tali fattori di disturbo.

In tabella I vengono riportati alcuni dei principali biomarkers utilizzati in indagini ecotossicologiche in relazione a due delle principali classi di contaminanti ambientali quali i metalli pesanti ed i composti organici.

Tali biomarkers possono fornire, a livello interpretativo, tre tipi di informazioni: **il segnale di un problema potenziale, la presenza di una specifica classe di contaminanti ed infine un'indicazione su un possibile effetto ecologico a lungo termine a livello di popolazione e comunità.**

TABELLA I BIOMARKERS E LORO SIGNIFICATO INTERPRETATIVO

CONTAMINANTE	BIOMARKER	SEGNALE *
Metalli Pesanti		
Cu, Hg, Ag, Zn, Cd, Pb	Alterazioni DNA	S
Metallotioneine	S D	
Porfiria	S D P	
Risposte immunit.	S	
MFO	S	
Composti Organici		
1. PAHs	Alterazioni DNA	SDP
MFO	SD	
Risposte immunit.	S	
2. PCBs, DDT, HCB, TCDD		

MFO		S
Porfiria		S
Risposte immunit.		S
Alterazioni DNA		SD
3. ORGANOFOSFORICI.	Esterasi ematiche	SD
CARBAMMATI.	Esterasi cerebrali	SDP

BIBLIOGRAFIA

- Bayne B.L., D.A. Brown, K. Burns, D.R. Dixon, A. Ivanovici, D.R. Livingstone, D.M. Lowe, M.N. Moore, A.R.D. Stebbing and J. Widdows (1985). The effects of stress and pollution on marine animals. Prager Scientific.
- Colborn, T., Vom Saal, F. e Soto, A.M. (1993). "Developmental effects of endocrine-disrupting chemicals in wildlife and humans." Environ. Health Perspec. 101,(5):378-384.
- Depledge M. (1989). The rational basis for detection of the early effects of marine pollutants using physiological indicators. AMBIO, 18:301-302.
- Fossi M.C. (1991). L'utilizzo dei "Biomarkers" nella valutazione del rischio ambientale: metodologie ed applicazione. Inquinamento. 12, 44-50.
- Fossi, M.C. e Leonzio, C. (1994). Nondestructive Biomarkers in Vertebrates. Lewis Publishers, CRC Press, United States. pp. 345.
- Fossi M.C. (1994). Nondestructive biomarkers in ecotoxicology. Environ. Health Perspect. 102, (12):49-54.
- McCarthy F. e L. R. Shugart (1990). Biomarkers of environmental contamination. Lewis Pub., Chelsea USA.
- NRC (1989). Biologic markers in reproductive toxicology. National Academy Press. Washington, D.C.

Il concetto di biomarker

Negli anni Ottanta, si è iniziato a porre l'attenzione sui possibili effetti che i contaminanti ambientali provocano sugli organismi, ai vari livelli dell'organizzazione gerarchica, dalla molecola alla comunità. Ogni organismo vivente, animale o vegetale, che campionato in un determinato ambiente fornisce indicazioni sul livello di contaminazione di quella determinata area si definisce "Organismo sentinella". I Biomarker o indici di stress, possono essere definiti come alterazioni, indotte da un contaminante, a livello di componenti molecolari o cellulari, di una struttura o di una funzione, che possono essere evidenziate e quantificate in un organismo sentinella. Quando un composto tossico penetra in un ecosistema, sia questo marino, terrestre o d'acqua dolce, esso può provocare una serie d'alterazioni o danni a diversi livelli di complessità strutturale che vanno dal danno molecolare, fino a giungere ad alterazioni al livello d'organismi, popolazioni o comunità (Stebbing, 1985). L'attenzione è puntata sull'identificazione del bersaglio primario dell'azione di un composto inquinante. La tossicità primaria di un contaminante si esercita, in linea generale, a livello molecolare, determinando modificazioni delle attività enzimatiche, alterazioni a livello DNA, ecc.; successivamente gli effetti si possono rilevare, con un meccanismo a cascata, ai livelli successivi dell'organizzazione gerarchica, organello, cellula, tessuto, organo ed organismo fino a giungere al livello di popolazione. Simultaneamente all'impatto negativo dell'inquinante, si sviluppano da parte dell'organismo delle risposte adattative allo stress chimico che mirano a riportare ad uno stato d'omeostasi. In particolare le risposte omeostatiche a livello primario tendono a diminuire l'effetto tossico del composto inquinante. Introduzione Biomarker tramite l'attivazione di sistemi multienzimatici come le monoossigenasi a funzione mista e gli enzimi coniugati, o le metallotioneine. Questi sistemi enzimatici riescono a detossificare totalmente o in parte l'organismo. Le diverse risposte che l'organismo realizza nei confronti dell'insulto chimico rappresentano quindi dei "potenziali biomarker" utilizzabili in programmi di monitoraggio

ambientale (Bayne et al., 1986). L'utilizzo di biomarker permette, attraverso lo studio delle risposte immediate, di prevedere il manifestarsi d'effetti negativi a lungo termine come cancerogenesi, alterazioni patologiche, diminuzione delle capacità riproduttive, e mortalità nell'ambito di una popolazione.

L'interpretazione dei biomarker.

Gli organismi residenti in un ambiente inquinato, non sono mai sottoposti all'effetto di un solo composto tossico, ma ad una miscela di composti, che interagiscono attivamente tra loro provocando nell'individuo una risposta cumulativa o sinergica. Oltre a fattori antropici l'organismo subisce condizionamento anche da parte di molti fattori naturali chimico-fisici (temperatura, salinità, ossigeno, ecc.), ecologici e fisiologici (stato nutrizionale, stato ormonale, età, ecc.) che influenzano in maniera notevole le risposte metaboliche dell'organismo e di conseguenza i biomarker. Appare evidente che in natura non ci troviamo di fronte ad una singola reazione dose-effetto, ma di fronte una "famiglia" di reazioni dose-effetto, che corrispondono alle diverse interazioni della miscela di contaminanti con gli stress ambientali (McCarthy et al., 1990). Quindi l'interpretazione dei biomarker si basa su un nuovo paradigma concettuale che può essere così riassunto: utilizzando i biomarker non otteniamo la valutazione quantitativa dei livelli del composto tossico cui l'organismo è sottoposto, ma la determinazione del "livello di salute" in cui l'organismo si trova, nel suo passaggio dallo stato d'omeostasi alla malattia (McCarthy & Shugart, 1990; McCarthy et al., 1990). Quando un organismo è sottoposto all'effetto di composti tossici, s'innescano una serie di meccanismi protettivi a livello biochimico e fisiologico che tendono a riportare il sistema ad uno stato d'omeostasi; se l'esposizione continua o aumenta i processi compensativi diventano inefficienti ed iniziano i processi di riparo. Quando i meccanismi di riparo non sono più sufficienti, siamo nella fase di manifestazioni visibile degli effetti tossici, con fenomeni d'infezioni batteriche, parassitismo, cancerogenesi e morte (Depledge, 1989). Potendo utilizzare una serie di biomarker aventi successivi tempi di risposta, che permettono di identificare il livello in cui si trova la popolazione (omeostasi, risposte compensative, risposte di riparo, malattia), si può fare una valutazione del "livello di rischio" cui la popolazione è sottoposta.

Vantaggi dei biomarker

La valutazione degli effetti della contaminazione di una comunità che popola un ecosistema è un problema di difficile risoluzione per diversi motivi tra i quali vanno annoverati i seguenti (McCarthy et al., 1990):

- esistono diverse possibili vie d'assunzione dei composti inquinanti nell'organismo;
- i contaminanti presentano una diversa biodisponibilità secondo i comparti ambientali in cui si trovano;
- gli individui sono in genere sottoposti ad una miscela di contaminanti; tali sostanze possono generare diverse interazioni biochimiche e tossicologiche tra loro;
- esiste un periodo di latenza in genere molto lungo prima che si manifestino alterazioni a livello di popolazioni e comunità.

Il principio che si trova alla base della bioindicazione è la possibilità di ottenere informazioni sui composti inquinanti a valle dei loro processi cioè direttamente sui recettori biologici, saltando i passaggi relativi ai composti abiotici, e commisurare l'impatto in relazione alla risposta biologica. Il biomonitoraggio mediante l'utilizzo dei biomarker fornisce informazioni aggiuntive a quelle ricavate dal monitoraggio chimico o Introduzione al Biomarker **tossicologico**. Le analisi di chimica ambientale in molti casi non sono complete per studi sulla qualità ambientale, poiché forniscono informazioni precise ed accurate dal punto di vista quantitativo e qualitativo sulla distribuzione degli inquinanti nei vari comparti, ma non prevedono l'effetto che la sommatoria di questi contaminanti esercita sull'organismo. Dato il sempre crescente numero d'inquinanti e la variabilità cui esse vanno incontro soprattutto in ambiente marino, tali analisi si presentano inoltre estremamente dispendiose in termini d'uomini e di mezzi (McCarthy et al., 1990). Parte di tali problemi possono essere risolti con l'utilizzo di biomarker in organismi sentinella (McCarthy &

Shugart, 1990; McCarthy et al., 1990):

- forniscono una risposta integrata dell'esposizione complessiva della specie sentinella ai composti tossici, considerando sia la sommatoria delle diverse vie d'assunzione che l'esposizione nel tempo entro un determinato intervallo spaziale;
- forniscono una risposta immediata all'esposizione alle sostanze tossiche; questo permette di prevedere l'effetto negativo a lungo termine.

Limiti o fattori di disturbo

Esistono anche fattori naturali che influiscono sullo stato fisiologico dell'organismo e quindi alterano in una certa maniera il segnale fornito dagli indici di stress. Questi fattori di disturbo come lo stato ormonale, l'età ed il sesso dell'organismo (Fossi et al., 1990) possono influire sulle reazioni multienzimatiche, ad esempio il sistema delle monoossigenasi a funzione mista, oppure sulla **produzione di metallotioneine**. Si osserva che nelle femmine durante la maturità sessuale si riscontrano alte concentrazioni di metallotioneine dello Zn a livello epatico, e l'induzione stessa delle MT può variare tra maschi e femmine (Viarengo et al., 1997).

L'influenza dei fattori di disturbo può essere minimizzata tramite una conoscenza approfondita dei cicli riproduttivi dell'organismo sentinella, delle sue caratteristiche fisiologiche e con un adeguato programma di campionamento, che copra le principali stagioni. Inoltre nei programmi di biomonitoraggio viene sempre analizzata una "batteria" di biomarker, comprendente un numero medio di 8-10 parametri. Questo fa sì che la diagnosi sulla salute dell'ambiente in esame sia stilata sulla base dell'alterazione di più parametri contemporaneamente, e non di uno solo, che potrebbe risultare ingannevole.

Classificazione dei biomarker

Suddividere i biomarker attualmente disponibili in categorie non è semplice; infatti, i parametri discriminanti possono essere differenti, ne individuiamo solo alcuni.

Interazione tra organismo e contaminante Una prima suddivisione può interessare i livelli crescenti d'interazione tra il contaminante e l'organismo sentinella (Fossi et al., 1992):

- **biomarker d'esposizione:** segnalano risposte relative alla prima interazione tra la molecola (inquinante) ed il recettore biologico. Tramite quest'indice si individua l'avvenuta esposizione al contaminante. Per questo scopo possono essere utilizzati indici di distress quali le attività enzimatiche delle monoossigenasi a funzione miste (MFO), oppure **le metallotioneine** (vedi cap. 5) come segnalatori d'esposizione ai composti organoclorurati ed ai metalli pesanti, l'inibizione dell'acetilcolinesterasi a seguito d'esposizione ad insetticidi organofosforici e carbammati o la quantificazione degli addotti del DNA derivanti da idrocarburi policiclici aromatici (IPA) (Fossi et al., 1992);
- **biomarker d'effetto:** segnalano come un organismo, una popolazione o una comunità siano soggette ad effetti tossicologici da parte di uno o più inquinanti.

Specificità della risposta

I biomarker possono essere divisi anche in funzione della loro "specificità" di risposta nei confronti d'agenti inquinanti (Bayne, 1986; Moore, 1985)

- **biomarker specifici:** quelle risposte molecolari e biochimiche che si manifestano in un organismo come risposta ad una specifica classe di contaminanti (**ad esempio metallotioneine in risposta all'inquinamento da metalli**). In questo caso la risposta di difesa è estremamente specifica e indica chiaramente la classe di sostanze responsabile della contaminazione.
- **biomarker generali:** quelle risposte dell'organismo a livello molecolare, cellulare e fisiologico, che non possono essere ricondotte ad una specifica classe d'inquinanti, ma rappresentano **lo stato generale di stress dell'organismo** (certi danni al DNA, i disordini immunitari, gli indici somatici, la stabilità della membrana lisosomiale ecc..).

biomarker come strumento di diagnosi

Nel biomonitoraggio con l'utilizzo di una batteria di biomarker possiamo diagnosticare la presenza di particolari inquinanti con i biomarker specifici, o semplicemente uno stato di sofferenza degli organismi attraverso i biomarker generali. Esistono tre livelli gerarchici in cui possono essere applicati i biomarker nei programmi di biomonitoraggio (McCarthy & Shugart, 1990):

1. il primo stadio è l'identificazione del pericolo, tale approccio è applicato quando non si conosce la composizione della miscela contaminante. L'individuazione del pericolo è diagnosticata con l'utilizzo dei biomarker generali, la risposta che se ne ricava è la presenza o assenza di un rischio chimico;
2. il secondo stadio è la valutazione del pericolo, che si attua quando conosciamo a priori i potenziali inquinanti. In questa fase l'utilizzo dei biomarker specifici ci consente di identificare le classi dei contaminanti presenti, l'estensione e la gravità dell'area di contaminazione;
3. l'ultimo stadio è la previsione del rischio, dove le risposte dei biomarker possono dare indicazioni sulle potenziali conseguenze negative a lungo termine a livello di popolazione e di comunità.

Biomarker Contaminante Informazione

Biomarker	Contaminante	Informazione
Alterazione DNA	Metalli pesanti, composti organici	S,DP,
Esterasi ematiche	Organosoforici, Carbammati	S,D,P
Metallotionine	Metalli Pesanti	S,D,
MFO	Orgnosoforici, DDT,PCBs	S,D,
Risposte immunitarie	Metalli Pesanti, composti organici	S

Tabella :Risposta interpretativa dei vari biomarker (Shugart et al., 1990) dove:

S: Segnale di problema potenziale

D: Indicatore definitivo di una classe di contaminanti

P: Indicatore predittivo di un effetto negativo a lungo termine Introduzione Biomarker

Principali biomarker

Una classificazione generale dei biomarker, intesi come alterazione della fisiologia dell'organismo, distingue le seguenti categorie (McCarthy et al., 1990):

- alterazioni del DNA;
- risposte in termini d'induzione/inibizione della sintesi di proteine.
- alterazioni del sistema immunitario;
- alterazioni istopatologiche;

Alterazioni del DNA a diversi livelli

Molti inquinanti ambientali cancerogeni e mutageni, quali gli **Idrocarburi Policiclici Aromatici (IPA)** e le diossine, possono **danneggiare il DNA** in vario modo, causando la rottura della doppia elica, la frammentazioni deicromosomi, mutazioni. Ognuna di queste alterazioni può essere

quantificata ed utilizzata come biomarker (Shugart, 1990).

- **Formazione degli addotti:** si originano quando certe molecole genotossiche formano legami stabili con il DNA. Questo tipo di risposta è identificata con il metodo immunochimico (ELISA) e con tecniche radiochimiche (32 P-Postlabeling).
- **Modificazioni secondarie:** sono rappresentate dalla rottura della doppia elica, causata dalla formazione degli addotti. Questa tecnica è investigata con il metodo dell' "Alcaline Unwinding" che è una valutazione quantitativa spettrofotometrica.
- **Eventi irreversibili:** si manifestano quando la capacità di riparo dell'organismo è superata dall'effetto dell'inquinante. Sono un esempio le aberrazioni cromosomiche. La quantificazione avviene tramite test citologici.
- **Mutazioni:** rappresentano l'evento ultimo d'alterazione del DNA, sono modificazioni che vanno ad incidere sulla funzionalità del

Proteine come risposte

In questa categoria di biomarker ricadono tutte quelle proteine funzionali che possono essere indotte o inibite dalla presenza di contaminanti (McCarthy & Shugart, 1990):

Proteine inducibili:

In questa suddivisione troviamo meccanismi adattativi e protettivi coinvolti nella detossificazione da composti xenobiotici e metalli pesanti quali:

- **Sistema delle monoossigenasi a funzione mista (MFO):** ha la funzione di ossidare i composti organici lipofili anche d'origine xenobiotica (idrocarburi aromatici, pesticidi, ecc.), per renderli più solubili e più facilmente eliminabili. Questo sistema multienzimatico è "substrato-inducibile" e "substrato-specifica" ossia la presenza di sostanze xenobiotiche induce la sintesi di nuove proteine funzionali in una quantità proporzionale alla concentrazione dell'inquinante. Possiamo quindi estrapolare informazioni sia di tipo qualitativo sia di tipo semi-quantitativo.
- **Metallotioneine:** sono proteine citoplasmatiche, che hanno la capacità di legare stabilmente metalli essenziali Cu e Zn ma anche metalli estremamente tossici come Cd e Hg riducendone gli effetti. Esse sono substrato-inducibili e quindi rappresentano un biomarker specifico per i metalli pesanti (Viarengo, 1990) (vedi cap. 5).
- **Proteine da shock termico (HSP):** sono proteine citoplasmatiche, che svolgono un ruolo molto importante nel ripiegamento delle proteine cellulari. È dimostrato che la risposta "heat shock" è un evento comune a tutti gli organismi (animali e vegetali), caratterizzato dall'aumentata sintesi delle proteine hsp in risposta ad un numero molto elevato di stimoli endogeni (febbre, infiammazione, ischemia, carenza di glucosio, ma anche differenziamento, cancerogenesi, invecchiamento) ed ambientali, Introduzione Biomarker naturali e non (aumento di temperatura, ipossia, shock osmotico, variazione di pH, metalli pesanti, etanolo, policlorobifenili, perossido di idrogeno, tossine metaboliche, etc) (vedi cap. 4).

Proteine inibite:

Di questa categoria fanno parte le attività enzimatiche come l'esterasi ematiche e cerebrali che sono bloccate da insetticidi organofosforici. Nella famiglia dell'esterasi troviamo due classi fondamentali: l'esterasi A destinate alla detossificazione da organofosforici e l'esterasi B che invece sono inibite. Le esterasi β cerebrali (acetilcolinesterasi) ed ematiche (butirilcolinesterasi, carbossiesterasi) rappresentano uno strumento valido per la valutazione del rischio connesso all'utilizzo degli insetticidi.

L'inibizione è stimata comunemente con test enzimatici spettrofotometrici.

Alterazioni sistema immunitario

Il sistema immunitario ha la capacità di distruggere elementi estranei e difendere l'organismo da agenti patogeni. L'utilizzo delle risposte immunitarie come biomarker è un buon indice dello stato di salute dell'organismo. Un aumento nel sangue di cellule con la funzione di difesa o d'anticorpi,

oppure l'attivazione di riposte citotossiche negli emociti, rappresenta uno stato di salute alterato.

Alterazioni istopatologiche

In conseguenza del loro effetto tossico, molti composti inquinanti provocano alterazioni istopatologiche in organi bersaglio, in particolare, nel fegato nei vertebrati e nella ghiandola digestiva nei molluschi. L'utilizzo di tecniche istochimiche rappresenta quindi un ottimo strumento per valutare la risposta ad effetti acuti e cronici indotti da inquinanti.

Stabilità delle membrane lisosomiale

I lisosomi sono organuli citoplasmatici circondati da una propria membrana contenenti enzimi idrolitici che servono alla cellula per la digestione. Introduzione Biomarker di macromolecole. Gli enzimi lisosomiali sono in grado di idrolizzare proteine, polisaccaridi, grassi, acidi nucleici. Essi lavorano in ambiente acido, ad un pH ottimale 5. La membrana lisosomiale riesce a mantenere bassi livelli di pH interno pompando ioni idrogeno dal citosol verso l'interno del lume del lisosoma. Un'altra funzione chiave dei lisosomi è il riciclaggio delle sostanze organiche cellulari, un processo denominato autofagia che si verifica quando un lisosoma ingloba un altro organulo o una piccola parte del citosol (Campbell, 1995). Molto importante è il ruolo dei lisosomi negli organismi acquatici in relazione alla regolazione dell'osmolarità e del volume cellulare ottenuta attraverso il catabolismo proteico e il controllo della concentrazione citosolica degli amminoacidi. Proprio per i compiti assolti i lisosomi entrano in contatto con le sostanze xenobiotiche, le quali inducono alterazioni alle membrane lisosomiali causando la loro destabilizzazione. Recenti studi hanno mostrato un significativo aumento del volume dei lisosomi nei mitili (*Muyilus edulis*) e nella chiocciola (*Liottorina littorea*) in risposta a idrocarburi (Lowe et al., 1981). L'aumento del volume lisosomiale è stato associato alla destabilizzazione delle membrane o all'incremento della permeabilità delle stesse (Moore, 1976; Baccino, 1978).

Accumulo di lipidi neutri nei lisosomi

Altre alterazioni, indotte dagli idrocarburi, in particolare quelli aromatici, sono l'accumulo di lipidi neutri insaturi all'interno dei lisosomi. Tale alterazione del metabolismo è in genere correlata ad una alterazione dello stato redox cellulare, e può essere messa in evidenza con una opportuna colorazione.

Accumulo di lipofuscine nei lisosomi

L'alterazione dello stato redox dei lisosomi è segnalato dall'accumulo di lipofuscine. Quest'ultime sono pigmenti di derivazione lipidica presenti all'interno dei lisosomi, che si originano dall'ossidazione degli acidi grassi polinsaturi di cui sono ricchi i tessuti. L'accumulo di lipofuscine può essere correlato ad una alterazione dello stato redox cellulare può essere messo in evidenza con opportune analisi citochimiche quantitative che permettono di stimare il livello di alterazione dell'attività lisosomiale.

Uso dei biomarcatori nello studio della sensibilità chimica multipla

L'uso di biomarcatori in salute ambientale è stata descritta in una serie di pubblicazioni edite dal Consiglio di Studi Ambientali in Tossicologia del Consiglio Nazionale delle Ricerche (NRC, 1989a; NRC, 1989b; NST, 1992a; NRC, 1992b). I biomarcatori sono stati definiti come "INDICATORI degli eventi in sistemi biologici o campioni" (NRC, 1987) e sono stati ulteriormente descritti come "strumenti che possono essere utilizzati per chiarire il rapporto, se esistente, tra l'esposizione ad una sostanza xenobiotico e la malattia" (NRC, 1989b). (Il termine xenobiotico denota una sostanza chimica che è estraneo e forse dannoso per gli organismi viventi.) L'NRC (1987) biomarcatori classificati in tre categorie in base alla loro relazione con il continuum di esposizione-malattia.

a . Biomarcatori di esposizione è stata definita come l'identificazione di una sostanza

esogena all'interno del sistema biologico, il prodotto interattivo tra un composto xenobiotico e componenti endogeni, o altri eventi nel sistema biologico correlato all'esposizione.

- b. **Biomarcatori di effetto** sono stati definiti gli eventuali cambiamenti che sono qualitativamente o quantitativamente predittivi di danni alla salute o potenziale perdita di valore derivanti da esposizione.
- c. **Biomarcatori di suscettibilità** sono stati definiti come indicatori che la salute di un organismo è particolarmente sensibile alla sfida di esposizione ad un composto xenobiotico.

In pratica, la maggior parte dei biomarcatori sono determinate da prove di laboratorio o procedure funzionali come la spirometria, la soglia tattile, o di imaging funzionale del cervello. Pertanto, molte delle stesse considerazioni che si applicano ai test e procedure diagnostiche in ambito clinico si applicano anche a misurare i biomarcatori in applicazioni di ricerca. Applicazioni cliniche sono discussi in una sezione separata, mentre questa sezione si concentra sulla ricerca.

L'uso dei biomarcatori ha il potenziale per aiutare a chiarire i meccanismi di risposte biologiche alle esposizioni ambientali e, quindi, di individuare (o sostanzialmente escludere) i meccanismi responsabili della MCS. Biomarcatori di suscettibilità possono essere sonde particolarmente prezioso per identificare le persone a rischio per la MCS. Tuttavia, ad oggi, i biomarcatori che producono le informazioni sulla salute pubblica più utili sono stati biomarcatori di esposizione.

Questi includono i metodi avanzati fisico-chimici in grado di misurare xenobiotici di basso livello nel **siero e nelle urine da esposizione a: metalli tossici; (Brody et al, 1994.) composti organici volatili (Ashley et al, 1994.); fumo di tabacco ambientale (Pirkle et al, 1996.); pesticidi (Hill et al, 1995.); composti aromatici, come le diossine ei bifenili policlorurati (Pirkle et al, 1995.); e altri inquinanti chimici.**

Il potenziale utilità di misurazioni biomarker è minata da difetti sia tecnici o epidemiologici (Vineis et al., 1993). Tecnicamente, il valore di un biomarker può essere superiore alla validità dello strumento di misura. Imprecisione (scarsa riproducibilità della misurazione) e imprecisione (significativa polarizzazione tra il risultato della misurazione e il valore reale della biomarker) può portare a conclusioni erranee in due direzioni: le differenze genuini possono passare inosservate, o le differenze artefatti possono essere creati laddove non davvero esistere (Vineis et al., 1993). L'incapacità di valutare e documentare imprecisione e inaccuratezza è una lacuna frequente di rapporti di ricerca che affrontano biomarcatori e MCS, rendendo tali risultati di scarsa utilità nella pratica della sanità pubblica.

Il corretto uso dei test biomarker è stato affrontato da CDC e ATSDR in una serie di rapporti di laboratori e attività di ricerca rivolte a indagini sanitarie pubbliche nei siti Superfund (Hutchinson et al, 1992;. Dritto et al, 1994;. Metcalf et al. , 1994;. Vogt et al, 1993).Questi rapporti suggeriscono che i test di laboratorio siano eseguite solo da laboratori certificati sotto la Clinical Laboratory Improvement Act (CLIA) (Bachner e Hamlin, 1993a; Bachner e Hamlin, 1993b) o impegnati in attività di ricerca clinica con i programmi di garanzia della qualità multicentrico (Schenker et al ., 1993). I test effettuati al di fuori queste linee guida sono spesso inaffidabili. Gli stessi punti si applicano ai biomarcatori misurati mediante procedure quali scansioni cerebrali e test neurocomportamentali, che spesso sono ancora più difficili da standardizzare e interpretazione di prove di laboratorio (dritto et al., 1995).

Considerazioni epidemiologiche nell'uso biomarcatori nella ricerca sulla salute pubblica sono importanti quanto la validità delle misurazioni. Le definizioni dei casi di malattie devono essere specificati con sufficiente precisione e chiarezza per consentire ad altri ricercatori di riprodurre lo studio. Il progetto deve essere solido, gli investigatori e partecipanti correttamente accecati, i controlli adeguatamente selezionati, e la potenza dello studio deve essere sufficiente per rilevare le differenze tra la gamma di normale variazione biologica e l'impatto previsto degli effetti delle esposizioni legate. Biomarcatori di effetto e di suscettibilità sono soggetti a molte variabili

fisiologiche di confondimento come variazione diurna, stress, stato nutrizionale, malattie concomitanti, e altri collaboratori di variabilità biologica, che devono essere considerati nel disegno dello studio. Anche se queste considerazioni sono vere per qualsiasi indagine salute pubblica utilizzando biomarcatori, che meritano particolare attenzione per quanto riguarda gli studi che coinvolgono MCS a causa della mancanza di criteri stabiliti per la definizione di caso. Tra i biomarcatori segnalati per avere qualche associazione con la MCS, **praticamente nessuno è stato testato in studi in cieco con popolazioni ben definite con metodi documentati per precisione e accuratezza.**

I costi connessi con la progettazione studio adeguato per la garanzia della qualità sono notevoli, ma i ricercatori e centri di finanziamento devono accettare queste spese come parte del prezzo di suono scienza della salute pubblica. La necessità di sostenere la garanzia della qualità è stata riconosciuta in altre attività di sanità pubblica, come ad esempio il National Health and Nutrition Examination Survey e il Multicenter AIDS Cohort Study (Schenker et al., 1993), ma è stato meno ben riconosciuto in molti salute ambientale impostazioni, in particolare quelli che coinvolgono MCS. Fortunatamente, sono stati organizzati protocolli pilota per standardizzare i test di laboratorio per la multi-centro studi sulla salute ambientale (Vogt et al., 1990), e il primo studio multicentrico che li impiega per esaminare biomarcatori immunitarie in coorti MCS è stato avviato. Il valore dei biomarcatori nel chiarire i meccanismi di MCS dovrebbe diventare più evidente come i risultati di tali studi ben disegnati sono riportati.

Funzionalità dei vari biomarkers. La selezione di test per valutare le tossine e la loro interpretazione deve essere fatta con molta attenzione - tutto ciò che non è necessariamente quello che sembra. Le tossine sono di solito concentrate in diversi tessuti in diversa misura - non sono distribuiti in modo uniforme attraverso il sistema - il livello di una tossina in un tessuto può essere estremamente diverso da un altro. Tossine liposolubili si concentrano nei tessuti grassi: cervello e altri tessuti nervosi, le membrane delle cellule e del tessuto adiposo. Il Piombo si concentra soprattutto nelle ossa, il cadmio nei reni, ecc I livelli ematici possono durante l'esposizione della dose acuta, relativamente alti, ma di solito o quando l'esposizione è cronica il livello basso, a causa della tossina essere depositato in altri tessuti. E' comune per le vie di escrezione non funzionare in modo efficiente, in effetti questo può contribuire alla tossicità, ma si tradurrà in livelli di escrezione (ad es. Urina, il sudore, i capelli, feci) di tossine che sono ingannevolmente basso. Ad esempio, in uno studio si è scoperto che vi è una relazione inversa tra la gravità di autismo e il livello di mercurio dei capelli - il più povero l'escrezione di mercurio, il peggio l'autismo. In queste situazioni il **test di provocazione** può essere più utile - dare una o più sostanze che sopprimerà o mobilitare la tossina da dove risiede, ad es. misurazione del mercurio urinario prima e dopo il zinco, selenio e vitamina C, o un agente chelante, come DMSA.

Le indagini descritte qui di seguito sono in aggiunta alle indagini convenzionali normali per il fegato e la funzione renale, ematologia, tiroide e funzione surrenale, ecc

Lo stato nutrizionale deve sempre essere valutato -le tossine sono tossiche perché interferiscono con la nostra biochimica. Noi siamo molto più suscettibili ad assorbire e trattenere le tossine e ai loro effetti tossici se la nostra biochimica è già compromessa da carenze nutrizionali.

Elementi tossici

La maggior parte degli elementi tossici possono essere valutati in una varietà di campioni compreso **il sangue (intero, siero o globuli rossi), l'urina, il sudore, i capelli, feci o di altri tessuti..**

Elementi tossici nelle urine o nel sangue

Misure: alluminio, antimonio, arsenico, bario, berillio, bismuto, cadmio, cromo, cobalto, rame, gallio, germanio, indio, iridio, ferro, piombo, litio, manganese, mercurio, molibdeno, nichel, palladio, platino, rodio, Selenio, Argento, Stronzio, tantalio, tellurio, tallio, torio, stagno, titanio, tungsteno, uranio, vanadio, zinco, zirconio.

Elementi tossici nelle feci

Mercurio, Antimonio, Arsenico, berillio, bismuto, cadmio, rame, piombo, nichel, platino, tallio, tungsteno, uranio

Metalli tossici in Sudore

Come parte del Sudore Analisi Minerale: Alluminio, Cadmio, Piombo, Mercurio, Nichel.

Elementi tossici in capelli

Tutti i seguenti laboratori comprendono un ampio profilo di elemento nutritivo - vedi: Indagini nutrizionali .

- Alluminio, Arsenico, Cadmio, Piombo, Mercurio, Nichel.
- Genova: Alluminio, Antimonio, Arsenico, Bario, bismuto, cadmio, gadolinio, Piombo, Mercurio, Nichel, Rhodium, rubidio, Tallio, stagno, uranio.
- Capelli Profilo Tossico Elemento: + gallio, germanio, palladio, platino, Tellurio, torio, tungsteno.
- Mineral Lab: Alluminio, Antimonio, Arsenico, Bario, berillio, bismuto, cadmio, piombo, mercurio, nichel, platino, Tallio, stagno, titanio, uranio, zirconio.
- Alluminio, Antimonio, Arsenico, Bario, berillio, bismuto, cadmio, piombo, mercurio, nichel, platino, tallio, torio, stagno, titanio, uranio, zirconio.
- Minerogramma dal capello Profilo Elemento: + cesio, gadolinio, oro, palladio, tellurio, tungsteno.

Pesticidi Questa è una schermata per determinare i livelli di una vasta gamma di pesticidi, erbicidi, fungicidi, tra cui organofosfati, composti alogenati (ad es. Lindano), carbammati, piretroidi, PCB, PBB e composti correlati. I livelli sierici sono i più appropriati per le esposizioni acute e per quei composti che sono almeno liposolubili. Livelli delle cellule di grasso sono i migliori per pregressa esposizione a composti liposolubili.

Composti organici volatili - in Blood nelle cellule adipose

Composti aromatici: benzene, toluene, l'etilbenzene, xilene, stirene, trimetilbenzene, diclorometano, cloroformio, tricloroetano, tricloroetilene, Tetracloroetilene, diclorobenzene, bromodiclorometano, tetracloruro di carbonio.

Composti alifatici: n-pentano, Ciclopentano, metilpentano, metilpentano, n-esano, n-eptano.

Glutazione S-transferasi (GST)

GST è una famiglia di enzimi che disintossicano coniugando glutazione ridotto a una vasta gamma di sostanze potenzialmente tossiche. Questo test è molto utile come screening iniziale per individuare se xenobiotici possono contribuire alla malattia.

Siero GST: è fegato-derivato e un aumento del livello riflette la maggiore esposizione ai prodotti chimici epatotossici che sono, almeno in parte, detossificate glutazione coniugazione nel fegato. Questo include molti farmaci, pesticidi e solventi organici volatili, ad es. fluidi di lavaggio a secco. Cromatografia di affinità può rivelare bande di enzimi anormali che riflettono alterazioni nelle sottounità modo enzimatici sono assemblati. Molto meno frequentemente, si può riflettere tentativi per disintossicare eccessivi tessuto-degradazione. Occasionalmente, una variante genetica dell'enzima può essere rilevato.

Metallotioneina

Metallotioneina è una proteina di trasporto del sangue per lo zinco, il rame e metalli tossici. Il test misura la quantità totale di metallotioneina e la percentuale e l'identità dei metalli vincolato ad esso.

Le porfirine urinarie

Questo è un test di screening utile quando si sospettano tossine ambientali. Porfirine urinarie sono ossidati metaboliti intermedi di sintesi dell'eme e le alterazioni in essi possono essere associati a malattie genetiche, disturbi metabolici / malattie, scarso stato nutrizionale, lo stress ossidativo, e

l'esposizione a determinate sostanze chimiche tossiche o metalli. Specifici modelli di porfirine urinarie possono essere associati con il mercurio, arsenico, piombo, alluminio e alcune sostanze chimiche tossiche, per esempio. esaclorobenzene (HCB), cloruro di polivinile (PVC), bifenili polibromurati (PBB), policlorobifenili (PCB), diossine, alcuni pesticidi.

DNA Addotti

Una vasta gamma di sostanze sono in grado di attaccare ('addotto') al DNA, cambiare la sua struttura e la forma, e interferire con i meccanismi di replicazione, trascrizione e riparazione del DNA. Addotti di DNA possono quindi attivare o bloccare l'espressione dei geni. Questo può avere una vasta gamma di effetti metabolici, a seconda di quale gene un addotto è sopra o vicino e che enzima / proteina le gene codifica per. Se un oncogene (gene che predispone il cancro) si attiva o un gene anti-tumorale è bloccato, ci sarà un aumento predisposizione al cancro - questo è uno dei modi principali agenti cancerogeni possono cancro.

Questa rottura indagine terra rileva, identifica e misura la quantità di sostanze addotti al DNA. Per maggiori dettagli, si veda: nuove indagini

Test mitocondriali

1. • ATP Profilo - di solito indica se vi è il blocco tossico; individua le tossine responsabili, traslocatore Studi proteine sono necessari (qui di seguito).
2. • Mitocondriale Translocator Proteine / membrana mitocondriale Studies
3. • Respirazione mitocondriale Studies
4. • Cardiolipin Profile

Le tossine possono interferire con la funzione mitocondriale in diversi modi:

1. • Blocco fosforilazione ossidativa
2. • Proteina Block traslocatore (che si muove ATP e ADP attraverso la membrana mitocondriale)
3. • Addotto al DNA mitocondriale
4. • Bloccare l'enzima che rende cardiolipina (una membrana lipidica vitale esclusivo di mitocondri)
5. • Sganciare fosforilazione ossidativa dalla catena di trasporto degli elettroni

Test linfociti Sensibilità

Test di sensibilità linfociti per i metalli, (*Vera DM Stejskal,1 Antero Danersund,2 Anders Lindvall,2 Romuald Hudecek,2 Veronica Nordman,1 Amer Yaqob,3,5 Wolfgang Mayer,4 Wilfried Bieger4 & Ulf Lindh3,5 <http://www.melisa.org/pdf/biomark.pdf>*) (tra cui il mercurio, nichel, piombo, cadmio, argento e oro), pesticidi, composti organici volatili (ad es. Formaldeide, benzene, stirene, ecc), silicioni, lattice e una gamma di altri xenobiotici. I linfociti sono separati da campione di sangue e incubate con perle di vetro microscopico-attivati dal calore. I linfociti che aderiscono vengono poi visualizzati tramite microscopio a contrasto di video-fase. Elettrodi microcapillare sono utilizzati per misurare il potenziale di riposo di una serie di linfociti e quantità della sostanza in esame minuto sono direttamente applicati alla membrana cellulare. La variazione di potenziale di riposo viene registrata per un numero sufficiente di cellule per fornire un'indicazione affidabile del grado di sensibilità. Per ogni sostanza in esame, si segnala un valore numerico derivato dalla variazione media nel potenziale di riposo. I valori inferiori a 100 sono considerati normali. Valori fino a 1000 sono visti in una sensibilità marcata.

Melisa

Melisa (Memoria del linfocita Immunostimolazione Assay) rileva Tipo-IV allergia ai metalli, sostanze chimiche, tossine ambientali, farmaci, Candida, stampi, glutine e la malattia di Lyme.

Toxic Effects Test

E' il primo test clinico disponibile che misura realmente fino a che punto una sostanza potenzialmente tossica sta inibendo la funzione cellulare in un dato paziente. Il primo test misura l'attività metabolica delle cellule bianche del sangue misto e quindi l'inibizione percentuale di questa sostanza (s) in fase di sperimentazione. Questo test è stato introdotto all'inizio del 2011 e sta dimostrando di essere di notevole beneficio per: 1) misurazione di questo importante indicatore di come una sostanza tossica è nel singolo paziente, 2) trattamento priorità per quelle sostanze che hanno la più grande tossicità per cui più tossine sono coinvolti, e 3) monitorare l'efficacia di disintossicazione. Ma va notato che esso non sostituisce altri test che identificano specifici siti di legame per le sostanze tossiche, ad es. Addotti DNA mitocondriale translocator, studi, ecc

(**Approfondimento su**

http://www.drforstyth.com/Dr_Charles_Forstyth/Toxicology_Investigations.html Dr Charles Forstyth , General Medical Practitioner)

Unità di controllo ambientale come strumento di diagnosi e terapia

Il primo a descrivere la costruzione di un ambiente meno inquinato in ambito ospedaliero è stato il dott. Theodore Randolph, pioniere degli studi sulla Sensibilità Chimica Multipla (MCS). L'utilizzo di un'unità di controllo ambientale ovvero Environmental Control Units (**ECU**) è stato suggerito da molti ricercatori come un potenziale mezzo per chiarire i meccanismi della MCS. La ECU è costruita con materiali non sintetici che non rilasciano vapori (noti come "gasazione off") ed è ventilato attraverso un filtrato, alimentazione di aria a pressione positiva. I Mobili all'interno della camera sono costruiti con materiali naturali, non sintetici. Assistenti e altri che lavorano nella centralina non devono indossare indumenti puliti a secco e cosmetici profumati. Il protocollo tipico consiste nel posizionare il paziente in ECU per eliminare le fonti esogene di contaminazione. Dopo un periodo di tempo (4-7 giorni o più a lungo), il paziente si decontamina e le condizioni di salute migliorano ma non appena viene sottratto dalla "decontaminazione" della ECU avviene lo "smascheramento" cioè si verifica che il paziente è "sfidato" dai vari potenziali fattori scatenanti di sintomi e le reazioni riprendono a manifestarsi (*Ashford e Miller, 1991*).

Una ECU, a seconda del suo utilizzo, può essere una forma di camera di esposizione, che è uno spazio chiuso appositamente progettato per lo svolgimento di studi di inalazione di tossicologia. Camere di esposizione sono utilizzati in studi tossicologici animali e alcune indagini umane. Essi sono progettati per controllare con precisione la ventilazione, la temperatura e l'umidità dell'aria all'interno della camera, e contengono attrezzature per fornire attentamente le concentrazioni misurate di sostanze chimiche (ad esempio, vapori di solventi nella camera.) **Sono stati segnalati molti protocolli per le camere e sono stati utilizzati per la diagnosi, il trattamento e la ricerca (Selner, 1996).** Molte complessità sono associate all'uso di centraline. La cura deve essere fornita tutto il giorno (spesso una settimana o più), insieme con i vestiti speciali, alimenti, materiali di lettura, e altre forniture. I costi di funzionamento e manutenzione, quindi, sono sostanziali. Molti fattori possono influenzare come i soggetti rispondono alla ECU. Essi comprendono temperatura gamma, l'intensità e il tipo di luce nella camera, e la velocità del flusso d'aria. Per testare accuratamente le sostanze chimiche o in prossimità della soglia di odore, è stato raccomandato l'uso di agenti mascheranti, anche se alcuni ricercatori ritengono che gli esperimenti devono iniziare con una esposizione "smascherata" naturale. Trovare un agente che non causa una risposta può essere difficile (**Selner e Staudenmayer, 1995**). Due sono i punti rilevanti per l'uso di centraline nella ricerca su soggetti umani sulla sensibilità chimica. Il primo è la questione etica di esporre le persone a sostanze dentro l' ECU che possono eventualmente causare i sintomi. Questo tipo di preoccupazione etica è considerato dagli Institutional Review Boards, che devono esaminare e approvare qualsiasi protocollo di studio di ricerca umana. Un'altra considerazione è il grado in cui una centralina rappresenta **un ambiente innaturale alle persone che sono soggetti di ricerca**. Se

una persona risponde positivamente in una ECU, sarebbe possibile dopo l' autoisolamento riprodurre quelle stesse condizioni di evitamento trovate in una ECU? Anche se queste complessità sono difficili da superare, gli investigatori negli Stati Uniti che hanno una grande esperienza utilizzano centraline nella loro ricerca. Poche unità sono attualmente in uso negli Stati Uniti, però, soprattutto perché sono molto costose da gestire e ci sono domande riguardanti la loro efficacia nella diagnosi e nel trattamento di routine. Per scopi di ricerca, le Ecu possono offrire la possibilità di imparare se molte delle eziologie e dei meccanismi proposti per la MCS possono essere convalidate. Alcuni scienziati e medici credono che le informazioni importanti potrebbero essere acquisite dal corretto uso di una ECU (AOEC, 1992; Ashford e Miller, 1991; Miller, 1994; NRC, 1992; Selner, 1996).

Le Ecu presso il Centro di Salute Ambientale - Dallas (EHC-D)-

L'ospedale più noto per le terapie delle patologie ambientali è l'Environmental Health Center di Dallas fondato dal dott. W.J. Rea nel 1978 (- *Environmental Health Center-Dallas 8345 Walnut Hill Lane, Suite # 220 Dallas, Texas 75231 USA Telefono: 214.368.4132 Fax: 214.691.8432*) In questo ospedale vengono trattati pazienti con patologie legate ad esposizioni chimiche (cardiocircolatorie, neurologiche, metaboliche, allergiche, ecc.) ma soprattutto persone affette da sensibilità chimica multipla (MCS) per le quali l'evitamento chimico ambientale è una terapia salvavita da seguire costantemente. E' una struttura medica completa per adulti e bambini unica nel suo genere per il trattamento della sensibilità chimica multipla in quanto è dotata di Strumenti di diagnostica all' avanguardia per la ricerca di metalli pesanti nei tessuti, nel dna e nel cervello, la disregolazione immunitaria e la possibilità di effettuare programmi di detossificazione, immunoterapia, programmi nutrizionali specifici, interventi odontoiatrici e chirurgici in condizioni di massima sicurezza per il paziente. E' dotata di *Unità di controllo ambientale (ECU) specifiche per le patologia costruite con materiali compatibili con la patologia e l'ambiente ; Impianto di depurazione dedicato HEPA a carbone per la purificazione dell'aria dalle particelle e sostanze chimiche. mobili con materiali organici o di legno e metallo che eliminano il volatilizzarsi di sostanze chimiche. **Le ECU al Il Centro di Salute Ambientale - Dallas (EHC-D)** sono unità ambientali costruite con particolari materiali e tecniche volte a massimizzare il controllo sugli inquinanti, come sostanze chimiche volatili o VOC, polveri sottili o particolato, pollini, muffe, ma anche eccesso di luce, di rumore e di fonti elettromagnetiche. La ECU garantisce il controllo di altri due parametri necessari al benessere psicofisico: la temperatura e l'umidità. Obiettivo del Ecu è aiutare i medici **nella diagnosi e nel trattamento delle patologie scatenate dall'ambiente**. Abbassando il carico tossico del corpo del malato, infatti, si può valutare meglio quali sono i fattori che scatenano le reazioni e ottenere, parallelamente, una stabilizzazione e spesso un miglioramento clinico che permette al paziente di sottoporsi a ulteriori terapie, come la terapia fisica e del calore (sauna), il massaggio, l'integrazione alimentare, ecc

Molti pazienti non possono neppure essere trattati se prima non soggiornano per un certo periodo in una ECU, specialmente se devono sottoporsi a interventi chirurgici. La validità delle conoscenze acquisite nel controllo ambientale e nella costruzione delle ECU è dimostrata non solo dai parametri strumentali, ma anche dal miglioramento clinicamente rilevabile dei pazienti che vi soggiornano.

Non a caso il giudizio finale sulla qualità dell'aria e sull'assenza di fonti inquinanti è dato da "sensori umani", cioè persone sensibili, con una sviluppata acutizzazione dei sensi (particolarmente l'olfatto), alle sostanze chimiche, che non si trovano in uno stato di adattamento (cioè di abitudine) a contaminanti. Il dott. W.Rea riferisce che le prime ECU sono state realizzate principalmente con l'aiuto di questi "sensori", visto che non era ancora disponibile la tecnologia per tutte le misurazioni. Oggi, invece, la valutazione organolettica dei sensori umani, che è paragonabile a quella dei sommelier o degli esperti di profumi, va di pari passo con **i test strumentali: cromatografia o gas, spettrometria di massa, conta del particolato, rilevamento del radon e**

dei campi elettromagnetici, ecc. Tali analisi si rendono particolarmente indispensabili anche perché, a causa dei **segreti industriali, spesso non sono indicati tutti i componenti dei materiali edili, né seguono sempre gli standard di legge che assicurano, già di per sé, solo una sicurezza minima e non la massima possibile.**

I malati di MCS dovrebbero, per quanto possibile, organizzare il proprio ambiente di vita e di lavoro secondo i principi delle ECU.

*Fonte-approfondimenti su <http://www.ehcd.com/treatment/>;
<http://www.health.gov/environment/mcs/IV.htm>*

POSIZIONE URBANISTICA

Maggiore è la qualità dell'aria esterna, minori le misure necessarie a depurare l'aria interna; perciò le ECU dovrebbero essere posizionate il più possibile lontano da inquinanti industriali, urbani (aree trafficate, stazioni di benzina, lavanderie, ecc.) e derivanti dalle attività agricole.

La dott.ssa Grace Ziem, autrice del famoso protocollo terapeutico ambientale per MCS, osserva che i suoi pazienti migliorano notevolmente se vanno a vivere distanti almeno 1.5 km da campi coltivati con pesticidi e altre sostanze chimiche disperse nell'aria e a 500 metri da strade trafficate.

Chi può scegliere un terreno su cui costruire una ECU deve considerare se questo era prima un luogo di interrimento di rifiuti o un'area agricola trattata con pesticidi e se la pendenza del terreno tende a riportare, con l'acqua, l'inquinamento prodotto a monte. Parallelamente deve essere valutato l'inquinamento elettromagnetico (linee d'alta tensione, ripetitori tv e cellulari, ecc.) e quello provocato dal radon.

Particolare attenzione va posta alla direzione dei venti che possono trasportare inquinanti generati anche a grandi distanze. In generale le aree meno inquinate sono quelle adiacenti il mare e l'alta montagna. Le prime devono essere sufficientemente distanti da emissioni inquinanti presenti nell'entroterra perché l'inversione atmosferica produce venti notturni da terra verso il mare. In montagna l'unica controindicazione sono i boschi di conifere che producono terpeni dannosi e resine che tendono a raccogliere l'inquinamento.

MATERIALI DA COSTRUZIONE

All'EHC di Dallas sono state realizzate diverse tipologie di ECU, ma secondo Rea la migliore è quella con struttura di pannelli di acciaio con pareti esterne a mattoni o stucco e pavimento di cemento non trattato (non a presa rapida). La struttura esterna può essere realizzata anche con travi e assi in legno (meglio se foderato con fogli di alluminio per ridurre l'emissione di terpeni) oppure in blocchetti di cemento atossico.

Queste due soluzioni sono particolarmente indicate per le persone elettrosensibili che tollerano male una struttura metallica.

INTERNI DELLA ECU

Le stanze nell'ECU possono essere costruite con qualsiasi materiale inerte. I materiali da costruzione devono essere selezionati con attenzione e bisogna scegliere con attenzione anche tutti i complementi della ECU (per esempio, gli strumenti disinquinanti, le luci e gli infissi, i mobili, gli strumenti per il controllo dell'umidità e la temperatura).

Ci sono solo pochi materiali facilmente disponibili e, quindi, usati: carta da parati in alluminio, calce, piastrelle di ceramica vetrificata (glazed ceramic), porcellana, legno massello e vetro.

LE PARETI

La carta da parati d'alluminio fornisce una copertura in qualche modo inerte per fermare l'emissione di gas di formaldeide e altre sostanze sintetiche. L'alluminio agisce, inoltre, come protezione parziale dai campi elettromagnetici generati da dispositivi elettrici ed è privo di

particolato. Sfortunatamente alcuni individui sono intolleranti all'alluminio. Un paziente su 50 trattati nelle ECU di Dallas è sensibile all'alluminio, ma tale sensibilità è meno frequente nella popolazione generale che cerca una salute ottimale. Nonostante dietro l'alluminio possa proliferare della muffa, si può gestire questo problema se le giunzioni sono ben coibentate con una colla non tossica. Sono disponibili oggi delle bellissime carte da parati in alluminio presso il negozio dell'American Environmental Foundation all'8345 di Walmet Hill Lone, Svite 220, Dallas, Texas.

PAVIMENTI

La porcellana, la pietra e il marmo tendono ad essere migliori per i pavimenti rispetto all'acciaio e gli individui sensibili ai campi elettromagnetici (EMF) li tollerano meglio. Le piastrelle di ceramica vetrificata, il legno massiccio (lisciato), la porcellana o composti di vinile estremamente duro (la qualità auto-adesiva) sembrano più accettabili per i pavimenti. Bisogna fare attenzione che non ci siano influssi d'inquinanti chimici dai pannelli antincendio e dall'isolamento.

INTONACO

L'intonaco sembra essere soddisfacente nella ECU, se non contiene agenti essiccanti o altre sostanze chimiche tossiche, come la formaldeide. Più dura è la calce e meglio è, perché la calce più dura tende ad essere resistente alla muffa. L'aggiunta di sodio silicato, alla calce e al cemento, li rende più duri. Gli intonaci normali sono porosi e trattengono gli odori più a lungo di altri materiali. Nessuno di questi intonaci rilascia campi elettromagnetici. Possono servire fino a sei mesi per asciugare completamente la malta da intonaco. Rea riferisce che nelle ECU dell'EHC, costruite recentemente, l'intonaco non si è asciugato per sei mesi fino a quando è arrivato il calore dell'estate.

PIASTRELLE DI CERAMICA VETRIFICATA (glazed ceramic)

La ceramica vetrificata è accettabile per un'ECU se si usa una malta liquida non sintetica libera da inquinanti. I vantaggi dell'uso della ceramica vetrificata sono la sua pronta disponibilità e l'abbondanza di buoni artigiani che conoscono la tecnologia per realizzarla e posarla.

Questa piastrella, inoltre, non emette esalazioni e non rilascia particolato. Ciò nonostante comporta degli svantaggi; innanzitutto, la muffa tende a crescere negli interstizi (quindi è consigliabile una posa con una fuga minimale), secondariamente non fa uscire i campi elettromagnetici e, inoltre, del particolato può essere rilasciato dalla malta.

PORCELLANA

Poiché la porcellana è facilmente tollerata da coloro che soffrono di patologie scatenate dall'ambiente, questa è un materiale ideale per una ECU. Questa superficie è composta essenzialmente da silicio fuso ed acciaio con una cottura a 1600-2000° F. Per ovvie ragioni i problemi inerenti gli altri materiali sopra menzionati sono eliminati. Il materiale è libero da polveri e chimicamente inerte e protegge i campi elettrici dai cavi elettrici, cambia alcuni input magnetici e permette colonie solo di pochissimi funghi e batteri. Le unità di porcellana su acciaio, come quelle d'alluminio, hanno interferenze elettriche minime, mentre la precedente altera il magnetismo a causa del ferro nell'acciaio. Nelle ECU del dott. Rea, la misurazione della radiazione ionizzante nella forma di radon mostrava livelli che variavano da 0.24 a 0.35 pc, che sono molto più bassi di quelli trovati nelle costruzioni in pietra. Nonostante questi livelli non destino preoccupazione, bisognerebbe sempre misurare quelli al di sopra di tale soglia, che possono esacerbare i problemi di salute esistenti, peggiorarli o crearne di nuovi.

LEGNO MASSELLO

Il legno massello è stato usato per i pavimenti, le pareti e il tetto di alcune ECU. Quella di Meberly è un esempio particolarmente buono di questo tipo di costruzione. Bisogna scegliere del legno massello non trattato con conservanti del legno o coibentanti. Il legno deve essere liscio e non incollato. Sebbene un'unità costruita in legno massello non protegge dalle radiazioni

elettromagnetiche, alcuni individui estremamente elettrosensibili si trovano meglio in un ambiente di legno piuttosto che di porcellana. Alcuni individui estremamente sensibili ai terpeni, invece, hanno problemi per lungo tempo con l'odore del legno. Inoltre, il legno comporta lo svantaggio di lasciare proliferare la muffa tra le tavole se queste non sono state adeguatamente ventilate e poi coibentate.

Tipi di legno consigliati: quercia, frassino, acero.

VETRO

Il vetro è stato usato nella costruzione di alcune ECU e sembra tollerato bene tanto quanto l'acciaio porcellanato. Tuttavia, il vetro trattiene gli odori tossici e deve essere pulito frequentemente. Alcuni individui sopportano il vetro meglio di qualsiasi altro tipo di stanza.

Il vetro è generalmente libero da muffa, ma non protegge da alcuna radiazione elettromagnetica e deve essere lavato spesso perché trattiene residui chimici.

L'ILLUMINAZIONE

Secondo Rea l'illuminazione migliore per la ECU è quella con lampade a incandescenza perché quelle fluorescenti rilasciano emissioni al neon, xeno e berillio, contenuti all'interno, così come anche perdite di idrocarburi ai loro lati. Devono essere schermate con griglie metalliche (preferibilmente di 1mm di diametro) perché gli individui sensibili potrebbero reagire alle emissioni elettriche che producono.

Le lampade a incandescenza emettono una radiazione elettromagnetica inferiore, ma vanno comunque schermate con un vetro per ridurre almeno la radiazione elettrica.

In caso di trattamento di pazienti con grave elettrosensibilità si possono scegliere voltaggi bassi o attrezzare delle ECU con grandi vetrate.

RISCALDAMENTO E RAFFREDDAMENTO

Premesso che l'aria della ECU deve essere sempre filtrata quando entra dall'esterno e nel ricircolo, i sistemi di riscaldamento più adeguati sono quelli ad acqua riscaldata con la fonte di calore posta all'esterno. Tale fonte dovrebbe essere il più lontano possibile dalla casa, preferibilmente elettrica o, in alternativa, a gas metano.

Le apparecchiature e le condutture devono essere tutte in metallo e posate in modo da poter essere pulite facilmente.

In alternativa il mezzo di riscaldamento/raffreddamento può essere anche l'aria, anche se questa tende ad accrescere il problema della polvere.

MOBILI

I migliori materiali per la costruzione di mobili per l'ECU sono il metallo, il vetro e i legni massello che non rilasciano particolato e plastiche. Mobili in truciolato non sono consentiti.

Generalmente la biancheria e i tendaggi usati nell'ECU sono fatti di 100% cotone, lino o seta a bassa contaminazione chimica. Gli individui fortemente sensibili al cotone possono, tuttavia, usare tessuti di poliestere/cotone (30/70%). Tutti sono lavati in lavatrice con sapone puro vegetale o animale, bicarbonato di sodio, borace o solo acqua.

I materassi sono al 100% di cotone organico ecologico, tenuto insieme da un tessuto a trama fitta di cotone che fa da barriera alla polvere e alla muffa. Questa barriera non eliminerà le sostanze chimiche tossiche, perciò è strettamente proibito l'uso di materiali contaminati con pesticidi o sterilizzanti chimici nel cotone o sotto la federa di protezione.

POLITICHE DI USO DELLA ECU

Per assicurarsi un ambiente meno tossico, ci si può astenere dall'uso di spray e decorazioni per capelli, deodoranti cosmetici (eccetto bicarbonato), prodotti profumati, tabacco e abiti in poliestere. Si possono indossare abiti di 100% cotone, seta o lino a bassa contaminazione chimica. Per aiutare a mantenere l'ambiente il meno inquinato possibile, si dovrebbero avvisare i visitatori della ECU dei

contaminanti chimici che trasportano con sé quando indossano abiti che sono stati recentemente lavati a secco, sono di poliestere o contengono fumo di sigaretta. Poiché potrebbe essere impraticabile ed offensivo suggerire loro di coprire i propri abiti con mantelle di cotone quando entrano in un ambiente meno inquinato, potrebbe essere necessario avvisarli in anticipo circa il comportamento accettabile. Si deve proibire l'ingresso nelle aree meno inquinate a visitatori fin tanto che indossano materiali odorosi, come i profumi.

TELEVISIONE, COMPUTER E CARTE TOSSICHE

Quando usate nell'ECU, televisioni, computer e carte tossiche, come giornali, riviste e fatture, dovrebbero esser schermati con scatole di vetro e di metallo dotate di ventilatori per bloccare la radiazione elettrica e i fumi che emettono.

Chi guarda la tv o usa il computer dovrebbe stare ad almeno due metri dagli schermi per evitare la radiazione magnetica che emettono.

Le carte tossiche possono essere schermate da una scatola per la lettura.

STRUMENTI DI DEPURAZIONE

I sistemi di depurazione per l'aria possono essere centralizzati, con flussi dedicati separati verso le varie stanze, oppure locali in ogni ambiente.

Bisognerebbe usare sistemi con filtri di cotone, carta e prefiltri con maglie di metallo, impregnato di permanganato di potassio, per la rimozione delle altre sostanze tossiche e carta non incollata e non trattata a fisarmonica, tondini di vetro, maglie dei filtri di marmo, acciaio o alluminio che riducano il problema del particolato dai carboni e da altri filtri d'ossido di alluminio e permanganato di potassio. I filtri di ciascuna stanza dovrebbero essere posti vicino all'entrata e nell'unità e possono essere usati in modo intermittente perché l'uso costante tende ad aumentare il rischio di sensibilizzazione degli occupanti ai materiali dei filtri. In teoria tutti i filtri dovrebbero essere posti in scatole tutte di metallo. Si sconsigliano filtri elettronici a causa della loro emissione d'ozono e fogene.

I filtri HEPA sembrano essere i più tossici tra i filtri ad alta efficienza, apparentemente a causa delle colle usate per tenere insieme i fogli. Sono tollerati i filtri a più maglie (intrecci) di carta non chimicamente trattata senza colla, nonostante alcuni individui sembrano reagire a questi nell'area di sbocco dell'aria. E' preferibile un filtro intrappolante. Non si dovrebbe usare alcun olio perché raccoglie la polvere. Sono indicati tondini di vetro come filtri finali. Possono essere facilmente lavati, tuttavia, richiedono flussi d'aria più alti e, quindi, motori più potenti: tutti i motori dovrebbero essere posti fuori del flusso dell'aria. Dovrebbero essere usati sistemi a gabbie che muovono l'aria, connessi ad un motore esterno con una asta di teflon.

Le condutture usate nell'ECU dovrebbero essere costruite con metallo galvanizzato fissato meccanicamente (non incollato). Nei sistemi di depurazione dell'aria non si devono usare legno di conifere, fibre di vetro, plastica, fogli incollati e condotte o contenitori di plastica impregnata d'alluminio a causa del loro sbavatura di fumi e particolato. L'uso costante di aria forzata nell'ECU è precluso a causa della sensibilità di alcuni individui ai gas, al particolato e alla emissione elettromagnetica di questi apparecchi. Perciò, in teoria, si dovrebbe essere in grado di accendere e spegnere il flusso dell'aria quando necessario.

Per potenziare il controllo della qualità dell'aria bisogna fare particolare attenzione all'ingresso della ECU che dovrebbe avere una doppia porta con un'area di passaggio (come le case di vecchia concezione) in cui le polveri possano precipitare a terra prima di riuscire a contaminare l'aria interna della ECU.

Profilo genetico e principali Polimorfismi che influenzano la predisposizione alla sensibilità chimica multipla

Premessa.

Il profilo genomico identifica i difetti genetici nel sistema di disintossicazione che sono stati associati ad un aumentato rischio per una varietà di tumori, tutte le condizioni psichiatriche, dipendenza (alcol, tabacco, droghe, psicofarmaci), sensibilità chimica multipla, la depressione e c affaticamento cronico. Queste variazioni genetiche possono influenzare la capacità di disintossicare tossine, sia interne che esterne, come pesticidi, metalli pesanti, additivi alimentari, farmaci, inquinamento, ecc muffa, così come i prodotti di scarto del metabolismo o di organismi come candida, batteri, virus e parassiti. Quando le tossine non sono eliminate in modo efficiente, subentrano una vasta gamma di condizioni patologiche. I Polimorfismi genetici del sistema di disintossicazione rendono l'individuo vulnerabile alle tossine nel nostro mondo moderno. Questi polimorfismi si sono modificati in risposta ad un fattore di stress ambientale; ora che siamo tutti esposti nel nostro ambiente a livelli senza precedenti di tossine, (che non rientrava del piano evolutivo biochimica) il vantaggio della modifica è diventato uno svantaggio. Un polimorfismo genetico si sviluppa attraverso il processo di evoluzione, quindi, può essere ereditato e modificato dalla selezione naturale.

In sostanza, il Profilo genomico ci dice che è il più vulnerabile alle tossine di ogni genere, geneticamente. Tossine come pesticidi, metalli pesanti, micotossine, endotossine intestinali muffe, inquinamento, farmaci, conservanti, solventi, ormoni, prodotti petrolchimici, cosmetici, gomma e altro ancora. Una volta saputo se un individuo ha una vulnerabilità più o meno verso una specifica condizione, malattia o un disturbo, allora può fare interventi con i cambiamenti dieta, stile di vita, l'ambiente e nutrizionali che aiutano a contrastare l'impatto e migliorare l'espressione del gene. Questo si chiama ottimizzare espressione epigenetica. Modifiche epigenetiche sono cambiamenti nel modo in cui un gene si esprime o si comporta come risultato di fattori non genetici come la dieta, l'ambiente, lo stress, le tossine, integratori alimentari, ecc, ma non c'è alcuna modifica alla sequenza di DNA sottostante. Ci sono molti aspetti che influenzano il modo in cui un gene si esprime. Il nostro livello di salute è determinato da una complessa interazione tra geni, l'ambiente, la dieta, stile di vita, tossine, stress ossidativo, capacità di disintossicazione, stress emotivo ecc L' Ottimizzazione della espressione genica in un individuo con una condizione di salute esistente può contribuire ad alleviare i sintomi. Da un punto di vista del benessere, ottimizzare l'espressione genetica può aiutare a mantenere una buona salute e prevenire future condizioni di sviluppo.. Anche se ci sono molti polimorfismi genetici che esistono, il test viene eseguito solo su quelli che sono rilevanti, prevalenti, modificabili e misurabili

la MCS è una sindrome determinata dal mal funzionamento dei sistemi di disintossicazione delle sostanze xenobiotiche. Il sistema detossificante può essere danneggiato, talvolta su base genetica, cioè ci sono fattori di suscettibilità, tra cui la predisposizione genetica, che svolgerà un ruolo nella sensibilizzazione e nella manifestazione della malattia (*Turner-Warwick, 1978..; . Gregg, 1983*) ; *ricerca di Toronto 2004; ricerca genetica del Fabig 2004 Germania*)

Gli enzimi, ed in particolare il citocromo P450, incaricati dei processi di detossificazione degli xenobiotici (compresi i fenoli e i suoi derivati) sono sotto il controllo di polimorfismi genetici ovvero di una variabilità genetica che fornisce una comprensione del perché alcune persone sono in grado di metabolizzare le sostanze chimiche e altre persone no (*Fabig, 2004*) È ovvio che variabilità genetica non è, e non può essere, sinonimo di malattia geneticamente determinata ma di predisposizione alla patologia.

I geni che seguono sono valutati nel Profilo genomico per la sensibilità chimica multipla.:

- **Gene PON1: deputato alla detossificazione delle tossine organofosforiche e dei pesticidi. Riferimenti scientifici MCS 1.** *Haley et al 1999. In uno studio genotipico di veterani della Guerra del Golfo, Haley et al. (1999) riportarono una associazione tra sintomi neurologici cronici e PON1 paraoxonase / gene arylesterase polimorfismi. Studiando 20 soggetti sani di controllo (10 schierato e 10 non schierati personale) e 25 veterani della Guerra del Golfo con sintomi neurologici che vanno da alterata cognizione di varie manifestazioni di confusione / atassia, i veterani sono stati significativamente più probabile che i controlli e di possedere l'allele PON1 R (QR eterozigoti o R omozigote). Questo allele codifica un allozyme R associata ad alterazioni del metabolismo di prodotti chimici organofosfati come il sarin e clorpirifos a cui i veterani della Guerra del Golfo sono stati esposti a livelli bassi. Questi risultati vengono interpretati per sostenere la teoria che danno neurologico in veterani possono derivare da un'esposizione a particolari sostanze chimiche ambientali in assenza di alleli di protezione del polimorfico PON 1 gene ;* **2** *McKeown-Eyssen et al, 2004;* **3** *Wiesmüller, Andreas Gerthard; Niggemann, Hiltrud; Weissbach, Wibke; Riley, Felix; Maarouf, Zackaria; Dott, Wolfgang; Kunert, Hanns-Jürgen; Zerres, Klaus; Eggermann, Thomas; Blömeke, Brunhilde. Sequence variations in subjects with self-reported multiple chemical sensitivity (sMCS): a case-control study. J Toxicol Environ Health A. 2008; 71(11-12):786-94.;* **4.** *Case-control study of genotypes in multiple chemical sensitivity: CYP2D6, NAT1, NAT2, PON1, PON2 and MTHFR Gail McKeown-Eyssen, 1,2 Cornelia Baines, 1 David EC Cole, 3,4,5 Nicole Riley, 1 Rachel F Tyndale, 6,7 Lynn Marshall, 8,9 and Vartouhi Jazmaji;*
- **Riferimenti scientifici MCS *Fase I Citocromo P-450 Enzimi • CYP1A1 • CYP1B1 • CYP2A6 • CYP2C9 • CYP2C19 • CYP2D6 • CYP2E1 • CYP3A4** Ciascun enzima del citocromo P-450 è responsabile di disintossicazione una varietà di differenti tossine. Collettivamente sono necessari ad eliminare le tossine, come pesticidi, metalli pesanti, farmaci da prescrizione e illecite, inquinamento, scarichi auto, fumo di sigaretta, carne alla brace, ormoni, nitrati, fluorocarburi, benzene, toluene e molto altro ancora. **Il Gene CYP2D6:** fa parte degli enzima del citocromo P-450 è responsabile della idrossilazione di composti idrofobi **1.** *McKeown-Eyssen et al, 2004 Case-control study of genotypes in multiple chemical sensitivity: CYP2D6, NAT1, NAT2, PON1, PON2 and MTHFR Gail McKeown-Eyssen, 1,2 Cornelia Baines, 1 David EC Cole, 3,4,5 Nicole Riley, 1 Rachel F Tyndale, 6,7 Lynn Marshall, 8,9 and Vartouhi Jazmaji;*
- **Riferimenti scientifici MCS Glutazione (glutazione-s-transferasi)** Un polimorfismo in questo gene, riduce la capacità di del glutazione di attaccare le tossine. Il glutazione è necessario per disintossicare una grande varietà di tossine come i metalli pesanti, solventi, pesticidi, erbicidi e idrocarburi policiclici aromatici (**Tossicologia e Farmacologia Applicata, Volume 248, Issue 3, 1 novembre, 2010, pagine 285-292 Chiara De Luca, Maria G. Scordo, Eleonora Cesareo, Saveria Pastore, Serena Mariani, Gianluca Maiani, Andrea Stancato, Beatrice Loreti, Giuseppe Valacchi, Carla Lubrano, Desanka Raskovic, et al;*) **GSTM1, GSTT1** (**1.** *Haley, RW, Billecke, S, & La Du, BN (1999). Association of low PON1 type Q (type A) arylesterase activity with neurologic symptom complexes in Gulf War veterans. Toxicology and Applied Pharmacology 157(3):227-33.* **2.** *McKeown-Eyssen, G, Baines, C, Cole, D, Riley, N, Tyndale, R, Marshall, L, & Jazmaji, V (2004). Case-control studies of genotypes in multiple chemical sensitivity: CYP2D, NAT1, NAT2, PON1, PON2 and MTHFR. International Journal of Epidemiology 33, 1-8.* **3** *Schnakenberg, E, Karl-Rainer, F, Stanulla, M, Strobl, N, Lustig, M, Fabig, N, & Schloot, W (2007). A cross-sectional study of self-reported chemical-related sensitivity is associated with gene variants of drug-metabolizing enzymes. Environ Health. 2007 Feb 10;6:6.*
- **Riferimenti scientifici MCS Acetilazione (n-acetil-transferasi)** L'acetilazione è importante per la disintossicazione molti xenobiotici, tra cui ammine aromatiche

hyeterocrylic come il benzene, caffeina e fumo di sigaretta. **NAT1, NAT2** **1.** Muller et Schnakenberg 2008; **2.** Wiesmüller, Andreas Gerthard; Niggemann, Hiltrud; Weissbach, Wibke; Riley, Felix; Maarouf, Zackaria; Dott, Wolfgang; . Kunert, Hanns-Jürgen; Zerres, Klaus; Eggermann, Thomas; Blömeke, Brunhilde. *Sequence variations in subjects with self-reported multiple chemical sensitivity (sMCS)*; **3.** Case-control study of genotypes in multiple chemical sensitivity: CYP2D6, NAT1, NAT2, PON1, PON2 and MTHFGail McKeown-Eyssen,1,2 Cornelia Baines,1 David EC Cole,3,4,5 Nicole Riley,1 Rachel F Tyndale,6,7Lynn Marshall8,9 and Vartouhi Jazmaji **4.** Haley, RW, Billecke, S, & La Du, BN (1999). Association of low PON1 type Q (type A) arylesterase activity with neurologic symptom complexes in Gulf War veterans. *Toxicology and Applied Pharmacology* 157(3):227-33 . **5.** McKeown-Eyssen, G, Baines, C, Cole, D, Riley, N, Tyndale, R, Marshall, L, & Jazmaji, V (2004). Case-control studies of genotypes in multiple chemical sensitivity: CYP2D, NAT1, NAT2, PON1, PON2 and MTHFR. *International Journal of Epidemiology* 33, 1-8 **6.** Schnakenberg, E, Karl-Rainer, F, Stanulla, M, Strobl, N, Lustig, M, Fabig, N, & Schloot, W(2007). A cross-sectional study of self-reported chemical-related sensitivity is associated with gene variants of drug-metabolizing enzymes. *Environ Health.* 2007 Feb 10;6:6; **7.** Case-control study of genotypes in multiple chemical sensitivity: CYP2D6, NAT1, NAT2, PON1, PON2 and MTHFGail McKeown-Eyssen,1,2 Cornelia Baines,1 David EC Cole,3,4,5 Nicole Riley,1 Rachel F Tyndale,6,7Lynn Marshall8,9 and Vartouhi Jazmaji

- **Riferimenti scientifici MCS Superossido dismutasi** - Riduce lo stress ossidativo, trasforma l'ossigeno in meno reattivo H2O2 (perossido di idrogeno), quindi nella fase 2 disintossicazione prende la tossina ossidata altamente reattiva e lo trasforma in una forma meno reattiva, riducendo lo stress ossidativo SOD1 SOD2 **1.** Wiesmüller, Andreas Gerthard; Niggemann, Hiltrud; Weissbach, Wibke; Riley, Felix; Maarouf, Zackaria; Dott, Wolfgang; Kunert, Hanns-Jürgen; Zerres, Klaus; Eggermann, Thomas; Blömeke, Brunhilde. *Sequence variations in subjects with self-reported multiple chemical sensitivity (sMCS): a case-control study.* *J Toxicol Environ Health A.* 2008; 71(11-12):786-94; **2** **Tossicologia e Farmacologia Applicata* , Volume 248, Issue 3 , 1 novembre, 2010 , pagine 285-292 Chiara De Luca, Maria G. Scordo, Eleonora Cesareo, Saveria Pastore, Serena Mariani, Gianluca Maiani, Andrea Stancato, Beatrice Loreti, Giuseppe Valacchi, Carla Lubrano, Desanka Raskovic at all)
- **Riferimenti scientifici MCS UGT1A1** è un [glucuroniltransferase uridina difosfato](#) (UDP-glucuronosiltransferasi, UDPGT), un enzima della [glucuronidazione](#) percorso che trasforma piccole molecole lipofile, come [gli steroidi](#) , [bilirubina](#) ,[ormoni](#) e [farmaci](#) , in [idrosolubili](#) , espulse come [metaboliti](#) . (**1.**McKeown-eyssen et all,2004; **2.**Schnakenberg et all,2007)

Ulteriori Riferimenti:

1) *Multiple chemical sensitivity seen from physiological and genetic properties of human populations affected by chemical stress - Karl-Rainer Fabig* Practitioner (Hamburg). - The presentation was given at the second day of the "Workshop of the Thematic Network SUSTAINABILITY STRATEGY" (<http://www.sustainability-strategy.net/>) , From sustainability science to sustainability governance Proposals for an improvement of European sustainability strategy elaboration and implementation" which was held from 01.-03.12.2004 in Roskilde and Copenhagen*

2) *Case-control study of genotypes in multiple chemical sensitivity: CYP2D6, NAT1, NAT2, PON1, PON2 and MTHFGail McKeown-Eyssen,1,2 Cornelia Baines,1 David EC Cole,3,4,5 Nicole Riley,1 Rachel F Tyndale,6,7Lynn Marshall8,9 and Vartouhi Jazmaji*

Ulteriori fonti scientifiche geni varianti in MCS <http://www.mcs-america.org/april2007pg1011.pdf>

Sebbene in termini assoluti la prevalenza della MCS tra veterani della Guerra del Golfo è bassa (meno al 7%), i veterani della Guerra del Golfo sono circa tre e una volta e mezzo più probabilità di relazione condizioni multi-sintomo compresi MCS, rispetto ai veterani non Gulf (Thomas et al., 2006). Inoltre, in veterani della Guerra del Golfo britannici, MCS è stata fortemente associata con

l'esposizione ai pesticidi (Reid et al., 2001).

Questo studio ha riportato che le donne con MCS mostravano maggiore epatica citocromo P450 isoenzima attività dei geni CYP2D6 e NAT2 "rapida" l'attività dei geni acetilatore rispetto ai controlli. Il gene CYP2D6 codifica la monooxygenase enzimi idrossilasi debrisoquina che metabolizza neurotrasmettitori endogeni ed un varietà di xenobiotici. Il gene codifica per una NAT2 isozyme N-acetiltransferasi che metabolizza ammine aromatiche. Lo studio ha anche trovato una sovrarappresentazione nei casi di MCS del eterozigote PON1 QR genotipo, simile allo studio di Haley et al. (1999) in veterani della Guerra del Golfo. Tuttavia, in contrasto alla Haley et al. (1999) studio, nessuna associazione è stata trovata tra MCS e la omozigote genotipo PON1 R. Inoltre, non sono state trovate associazioni per PON2 o MTHFR Geni C677T, quest'ultimo che codificano riduttori metilene tetra idrofolate coinvolti in La vitamina 12 e folati metabolismo, i processi che sono stati implicati in aspecifica sintomi neurocomportamentali a MCS (McKeown-Eyssen et al., 2004)

Tecniche diagnostiche allergologiche specifico per la sensibilità chimica multipla

“Inhalant Eliminazione / Sfida Testing” La suscettibilità alle varie sostanze chimiche volatili può essere valutato mediante l'utilizzo di appropriate tecniche di eliminazione / challenge inalanti. In vivo i test chimici devono essere fatti in un ambiente più libero possibile da esposizioni a potenziali eccitanti ambientali, (ECU) sotto la supervisione del caso. Il paziente deve essere “sensibile” possibilmente alla sostanza in esame. Questo stato può essere ottenuto mediante attenta elusione della sostanza di prova per quattro a sette giorni prima della prova sfida. (***Bol Asoc Med P R. 1991 Settembre; 83 (9): 389-93. La conferma della sensibilità chimica mediante sfida inalanti in doppio cieco di sostanze chimiche volatili tossiche. Rea WJ¹, Ross GH, Johnson AR, Smilley RE, Sprague DE, Fenyves EJ, Samadi N*** *Informazioni Autore Environmental Health Centro-Dallas*) così che alla immissione/inalazione della sostanza di prova le reazioni riprendono a manifestarsi (Ashford e Miller, 1991).

Provocazione/Test di neutralizzazione. Consiste in una tecnica di somministrazione sottocutanea, intradermica o sublinguale per la valutazione della suscettibilità a vari composti inorganici, organici e composti e altre sostanze chimiche come i vari mediatori, neurotrasmettitori, ormoni e organismi infettivi.

Epidermal Patch Test. Questa tecnica è spesso utile come ausilio nella diagnosi di sensibilità chimica di contatto.

Il test di attivazione dei basofili (*Dipartimento di Medicina – Università degli Studi di Verona*) .Allo stato attuale la diagnosi allergologica di laboratorio conta su pochi test, il test cutaneo o skin test e la ricerca delle IgE totali e specifiche, il vecchio RAST[1] per intenderci. Esistono tuttavia saggi in vitro che si basano sul diverso comportamento delle cellule coinvolte nelle infiammazioni allergiche, come i basofili, ai diversi allergeni (CAST, BAT): tuttavia, ci sono ancora molti problemi di standardizzazione e di messa a punto del test. Il Prof. J. Sainte-Laudy, ha personalmente commentato di recente due pregevoli contributi del Dr. Salvatore Chirumbolo, (*Int. Arch. All. Immunol. e su Inflamm. Res.*) che mettono in discussione la metodologia cellulare usata per la diagnosi di laboratorio delle allergie. Nel commento si riporta che tale dibattito è affrontato, nell'arena internazionale, anche dallo stesso Sainte-Laudy e dal suo gruppo, che per questa ragione ha chiesto la collaborazione al Dr Salvatore Chirumbolo per la formulazione di possibili linee guida internazionali sui basophil activation test o BAT (*Il test di attivazione dei basofili in citofluorimetria nella diagnosi delle reazioni allergiche e pseudo allergiche ad antibiotici betalattamici e FANS I. Brusca, S. Corrao, G. Sceusaa, M. Barralea, G. Dragotto, T.*

Gristinaa, P. Li Vignia, V. Cantisanoa, S.M. La Chiusaa) Il BAT un test inventato proprio da J. Sainte-Laudy circa trent'anni fa e mai del tutto decollato nella routine allergologica che permette di studiare il comportamento dei basofili del sangue quando vengono messi insieme (in gergo si dice "cimentati") con delle sostanze che li attivano, le stesse sostanze, ovviamente purificate, contenute nei prodotti allergici, cioè gli allergeni. Il test viene eseguito con una tecnologia che si chiama citofluorimetria o anche citometria a flusso. Salvatore Chirumbolo, ha studiato per diversi anni la biologia cellulare dei basofili umani, mettendo a punto un sistema per individuarli in citometria a flusso e vincendo il Primo Premio al XXV Congresso Italiano della Società di Citometria Clinica nell'ottobre del 2008 a Roma.

Come sono i basofili e come studiarli. Una recente rassegna pubblicata su Blood Transfusion curata dallo stesso Chirumbolo indica che tali cellule sono globuli bianchi molto sofisticati e complessi che partecipano attivamente al complesso di attività, anche fini, del sistema immunitario, non solo nelle allergie classiche come le reazioni cosiddette atopiche o reazioni di ipersensibilità di tipo I. Possono addirittura presentare l'antigene come le cellule dendritiche, seguono lo sviluppo dei linfociti T (i principi del sistema immunitario), perfino nei linfonodi, reagiscono a sostanze prodotte dal tessuto adiposo, come la leptina, producendo citochine che riducono l'infiammazione di questo tessuto, cosa che è tipica dell'insulino-resistenza e dell'obesità, ad esempio, possono mediare uno shock anafilattico da IgG, contribuiscono all'angiogenesi, cioè allo sviluppo dei vasi sanguigni, nei tumori. Tutta questa panopia di funzioni, molte delle quali illustrate nella rassegna indicata, mal si conciliano con il ridottissimo appeal che tali cellule hanno ancora tra gli specialisti. Il motivo è semplice: sono scarsi nel sangue periferico, sono difficili da isolare puri, si attivano facilmente con le manovre sperimentali ed il prelievo, non sono corredati di linee cellulari pure (e non miste) per lo studio cellulare e molecolare approfondito, mancano gli animali di laboratorio knock out, anche se ci sono dei buoni "surrogati".

Un metodo semplice per identificarli e studiarli. Salvatore Chirumbolo, in collaborazione con diversi colleghi dell'Università di Verona e dell'AOUI, ha messo in piedi un metodo citofluorimetrico che permette di separare elettronicamente i basofili sulla base del fatto che tali cellule, rispetto ad altri globuli bianchi nel sangue, possiedono sulla superficie esterna delle molecole segnale (detti marker fenotipici) diversi in tipo e/o quantità e per questa ragione possono essere discriminati e letteralmente separati da un software. Ora, tutto ciò che diciamo allo strumento di fornirci sulla misura solo delle cellule identificate, ad esempio l'espressione di molecole che cambiano con l'attivazione (l'allergia simulata) dette markers di attivazione, è usato per indicarci un possibile dato allergologico e suggerirci anche l'ipotesi per fare una diagnosi di allergia. Ma come, esattamente?

I marcatori CD63 e CD203c. CD63 è il nome di una molecola che i basofili tengono al loro interno e che portano in superficie, la superficie della cellula, solo se i basofili sono attivati e buttano fuori anche istamina (anche se non sempre). Misurare quanto CD63 è stato portato in superficie è certamente interessante per sapere, ad esempio, qual è il "grado" di reattività della cellula a certe sostanze potenzialmente allergiche. Un'altra molecola, molto più tipica del basofilo, il CD203c aumenta nel basofilo attivato ma si comporta in modo molto diverso rispetto al CD63. J. Sainte-Laudy ha inventato un sistema per misurare il CD63 dei basofili in citofluorimetria, che è una metodologia in grado di poter "vedere" le molecole sulla superficie (ma anche all'interno in casi specifici) della cellula grazie al fatto che esse vengono associate chimicamente a sostanze fluorescenti, in grado di essere, perciò, lette e misurate da sistemi ottici sollecitati da laser.

Il Basophil Activation Test (BAT) e il parametro CD63%: problemi vari. Attualmente esistono molti lavori che descrivono studi allergologici usando il BAT. Il BAT è un prelievo di sangue prelevato da pazienti su cui c'è un'indagine diagnostica per allergia; il sangue viene trattato in un modo speciale (cioè con anticorpi monoclonali coniugati con molecole fluorescenti) dopo essere

stato “stimolato” con la presunta sostanza allergica e quindi “misurato” con il sistema della citometria a flusso. I basofili attivati esprimono il CD63 in certe quantità, non necessariamente al 100%; la percentuale di cellule che esprime il CD63 è considerato un indicatore quantitativo di reattività allergica. In realtà, sebbene in termini molto riduttivi questo è il metodo, esso presenta molte difficoltà perché, come si spiega nei lavori pubblicati da Salvatore Chirumbolo, l’affidabilità del singolo parametro CD63% è scarsamente utilizzabile per un dato quantitativo decisivo ed i valori analitici di specificità e sensibilità dipendono molto dai diversi laboratori di allergologia. Tuttavia, l’uso dei test cellulari è molto più utile e preciso dei test sierologici o cutanei. Questo è il motivo per cui è necessario standardizzare i BAT a livello internazionale per divulgare l’uso del test allergologico nei laboratori e nelle strutture di biomedicina. Il contributo del Dr. Salvatore Chirumbolo è stato prezioso perché ha formulato, uno dei primi nel mondo, oltre a J. Sainte-Laudy, un nuovo algoritmo diagnostico in grado di identificare una risposta allergica in modo molto più fine e con maggiore predittività, tenendo conto oltre che del CD63% anche del valore numerico medio, ossia del parametro quantitativo, della fluorescenza, il cosiddetto MFI. Il nuovo indice diagnostico, chiamato CD63index tiene conto anche della fisiologia del basofilo nel test, dato che circa il 15% dei soggetti non rispondono con l’attivazione dei basofili pur essendo clinicamente allergici e anche che i test cutanei o sierologici non correlano sempre con la risposta cellulare. Le allergie rappresentano un serio problema della salute pubblica che, malgrado l’elevata morbilità, non suscitano la preoccupazione medica, tranne nelle sindromi anafilattiche, poiché spesso le allergie sono considerate solo fastidiose e di fatto clinicamente poco significative, a meno che non ingenerino nelle forme croniche note, come l’orticaria o l’asma o le diverse patologie dermatologiche di eziologia allergica. In realtà, il vero problema è la realizzazione di un test diagnostico di routine che abbia incidenza nei processi di prevenzione, oltre che di diagnosi. Ad esempio, nella valutazione degli effetti avversi delle vaccinazioni (*referenza 5*), il BAT si può rivelare utile ed efficace nel monitorare possibili allergenicità dei vaccini ma anche nell’immunoterapia (*referenze 4,8*). Inoltre, la metodologia oggi messa a punto dal Dr. Salvatore Chirumbolo, permette di discriminare i basofili già nel sangue intero e di studiarne la funzione direttamente nel prelievo, con grande efficienza (*referenza 7*), grazie al protocollo di isolamento, oggi usato dalla maggioranza degli allergologi nel mondo, che hanno sostituito la vecchia marcatura con anti-IgE-FITC.

[1] Il RAST test è un test allergologico che non presuppone l’iniezione (prik) o il contatto con allergeni. Ma misura la presenza di IgE nel sangue.

Bibliografia

1. Chirumbolo S. Basophil activation test in allergy: time for an update? *Int Arch All Immunol*, 2012 in press.
2. Chirumbolo S. State-of-art about basophil research in immunology and allergy: the time is right to treat these cells with the respect they deserve? *Blood Transfusion*, 2012 in press
3. Chirumbolo S. Monitoring of CD63% in basophil activation test and suggested new parameters for allergy diagnosis. *Inflamm Res*. 2011 Dec 29.
4. Chirumbolo S. Low maintenance dose in honeybee venom immunotherapy and basophil-based tests. *Pediatr Allergy Immunol*. 2011 Sep;22(6):644-5. doi:10.1111/j.1399-3038.2011.01168.x
5. Chirumbolo S. Use of basophil activation test in the investigation of adverse effects to vaccines. *Hum Vaccin*. 2011 Aug;7(8):878-80
6. Chirumbolo S. CD164 and other recently discovered activation markers as promising tools for allergy diagnosis: what’s new? *Clin Exp Med*. 2011 Dec;11(4):255-7. doi:10.1007/s10238-011-0132-y
7. Chirumbolo S, Ortolani R, Vella A. CCR3 as a single selection marker compared to CD123/HLADR to isolate basophils in flow cytometry: some comments. *Cytometry A*. 2011 Feb;79(2):102-6. doi: 10.1002/cyto.a.21008.

8. Chirumbolo S, Zanoni G, Ortolani R, Vella A. *In vitro Biphasic Effect of Honey Bee Venom on Basophils from Screened Healthy Blood Donors. Allergy Asthma Immunol Res.* 2011 Jan;3(1):58-61.
9. Chirumbolo S. *The use of IL-3 in basophil activation tests is the real pitfall. Cytometry B Clin Cytom.* 2011 Mar;80(2):137-8
10. Chirumbolo S, Vella A, Ortolani R, De Gironcoli M, Solero P, Tridente G, Bellavite P. *Differential response of human basophil activation markers: a multi-parameter flow cytometry approach. Clin Mol Allergy.* 2008 Oct 16;6:12

Immunopatogenesi di malattia e Sensibilità Chimica È noto che l'interazione del sistema immunitario con sostanze chimiche ambientali può causare malattie. In questa sezione, i noti meccanismi immunologici della malattia saranno rivisti, e saranno discussi la loro possibile relazione con la sindrome da sensibilità chimica multipla. La funzione del sistema immunitario è quello di proteggere l'organismo dall'invasione di agenti patogeni come batteri, funghi, virus e parassiti. È noto che il sistema immunitario ha diversi bracci o rami, come indicato nella [Tabella 1](#), che vengono assunti per trattare diversi tipi di agenti patogeni. Sappiamo che questi rami sono distinti e recenti studi suggeriscono che l'attivazione di un ramo può effettivamente disattivare l'altra (Moore et al., 1990).

[Tabella 1](#)

Ramo	Funzione
IgE-eosinofili sistema	Distruzione di parassiti dei tessuti
IgG-neutrofili sistema / macrofagi	Distruzione di batteri incapsulati
sistema dei linfociti	Eliminazione dei funghi e virus
Sistema di IgA secretoria	La distruzione degli agenti patogeni sulle superfici mucose

Rami del sistema immunitario e la loro funzione. Inoltre, l'attivazione del sistema immunitario può portare a infiammazione, malattie e danni ai tessuti. Le reazioni mediate IgE sorgono quando proteine estranee o composti a basso peso molecolare come farmaci legati alle proteine estranee interagiscono con IgE legate alla superficie dei mastociti a rilasciare istamina e altri mediatori immunitari, portando a reazioni allergiche classiche agli alimenti, allergeni, prodotti farmaceutici, e veleni di insetti. Le manifestazioni cliniche di queste reazioni sono l'asma, orticaria, rinite, shock anafilattico, o problemi gastrointestinali. Alcuni dei mediatori rilasciati in reazioni allergiche sono fattori chemiotattici, cioè, essi attirano le cellule bianche del sangue nei tessuti. Alcuni pazienti con MCS accusano rossore e prurito dopo

esposizione chimiche, e una minoranza di pazienti riferiscono che hanno sviluppato malattia allergica classica dopo l'inizio della MCS. Questi aneddoti non cambiano il fatto che la MCS è distinta da allergia classica, come affermato da Randolph. Gli Immunocomplessi sono aggregati ad alto peso molecolare di antigeni e anticorpi che possono depositarsi nelle pareti dei vasi e portare a infiammazione e danno tissutale, la malattia da siero è la forma classica e sperimentale di malattia complessa immunitaria. Il quadro clinico della malattia da siero è distinta, con febbre, orticaria, stanchezza e malessere, l'artrite, e insufficienza renale a volte. Gli Immunocomplessi sono stati associati con malattie autoimmuni e una serie di altre condizioni cliniche (Cochran, 1988).

L'ipersensibilità di tipo ritardato, anche a volte indicata come l'immunità cellulare e mediata da linfociti T, può portare ad alterazioni infiammatorie nei tessuti dopo una esposizione sensibilizzante a seguito da riesposizione. L'esposizione iniziale porta a cellule T antigene-specifiche che si attivano su riesposizione e rilasciano citochine. Sperimentalmente questo è più comunemente dimostrato nella pelle e dermatite da contatto nell'uomo derivanti da sostanze chimiche organiche ed è mediata da immunità cellulare. Tra i tipi noti di reattività immunitaria, l'immunità cellulare gioca un ruolo diretto nelle reazioni avverse a sostanze chimiche ambientali. La natura ritardata o il ritiro dei sintomi infiammatori descritti in questi pazienti è simile al ritardo visto in un'infiammazione cellulare. Due delle interleuchine (IL-1 e IL-2) sono noti per avere effetti sul sistema nervoso centrale (Obal et al., 1990 e De Sarro et al., 1990). Diversi autori hanno sostenuto anomalie di immunità cellulare in questi pazienti, come ad esempio le alterazioni di rapporti di helper e suppressor e la presenza di lymphocytes attivati nel sangue periferico, come discusso di seguito.

Ci sono analogie almeno teoriche in immunologia ai fenomeni di diffusione discussi per i pazienti con sensibilità chimica multipla. Il concetto di un adiuvante ambientale è stata introdotta per descrivere sostanze che inducono una risposta immunitaria ad altre sostanze. In immunologia, un adiuvante è una sostanza che potenzia una risposta immunitaria ad altre sostanze. Un esempio di un adiuvante è l'allume, un animale iniettato con allume mescolato con una proteina inizierà la produzione di IgE specifici per la proteina. Esempi di adiuvanti ambientali per via inalatoria in modelli sperimentali includono l'anidride solforosa, che può indurre l'asma allergica ad aeroallergeni in un modello cavia (Riedel et al., 1988), e l'ozono, che ha dimostrato di potenziare la sensibilità di platino in scimmia co-somministrato (Biagini et al., 1986).

Il meccanismo di adjuvancy ambientale infiamma l'antigene nei processi dei tessuti. Le sostanze come l'anidride solforosa e l'ozono producono irritazione dei tessuti, che poi porta a infiammazione con il reclutamento di macrofagi nella zona. Macrofagi e poi antigeni presenti nella zona di linfociti producono una risposta immunitaria all'antigene. Dopo l'esposizione sia l'adiuvante o l'antigene potrebbe produrre ulteriore infiammazione e lavorazione di altri antigeni. Il procedimento può essere avviato dalla interazione di sostanze chimiche irritanti con i nervi sensoriali. Il repertorio del trigger di infiammazione cresce, con un aumento del rischio di più sostanze scatenanti.

Revisione dei dati pubblicati selezionati su Immune Anomalie in pazienti chimicamente sensibili. Gli studi sono apparsi nel tentativo di stabilire una base immunologica per i pazienti con sensibilità chimica multipla, come descritto nella Tabella 2. Ci sono studi che descrivono incrementi in rapporti / T8 T4 in pazienti chimicamente sensibili, o una diminuzione o nessuna anomalia in questo rapporto. È importante notare, tuttavia, che le popolazioni di pazienti differiscono in questi studi. Uno studio ha descritto tre gruppi

di pazienti chimicamente sensibili, quelli con disfunzione vascolare (vasculite), l'asma e l'artrite reumatoide (Rea et al, -. + 1986). La sensibilità chimica è stata verificata da sfide chimiche in questi pazienti dello studio.

TABELLA 2

Riferimento	Gruppo di pazienti	Numero	Anormalità
Rea et al., 1986	Vasculite Asma Artrite reumatoide	70 27 7	T8 è diminuito ^{un} , T4 / T8 è aumentato ^{di un} T4% diminuito ^b T8 è diminuito ^{un} , T4 / T8 è aumentato ^c
Terr 1986	Comp del lavoratore. ricorsi	50	Nessuna anomalia immunologici
Broughton & Thrasher 1988	Formaldeide esposizione	67	Gli anticorpi anti-formaldeide albumina aumento delle cellule CD26
Levin & Byers 1989	L'esposizione TCE Chemical Industrial Esposizione Esposizione a PCB Lavoratori elettroniche	25 10 21 78	T4 / T8 diminuita ^d T4 / T8 diminuita ^e T4 / T8 diminuita ^e T4 / T8 diminuita ^e
Patterson et al, 1989	Chimicamente sensibili Pazienti sottoposti a dialisi		Non ci sono gli anticorpi anti-formaldeide all'albumina Gli anticorpi anti-formaldeide-albumina
McConnachie & Zahalsky 1991	Clordano / eptacloro	27	Aumento CD26, diminuito CD45R / T4 Diminuzione Con Una risposta mitogeno Diminuzione della risposta linfocitaria mista

unp <0,0001

bp <0,05

cp <0.001

dp <10⁻⁸

e p <10⁻⁶

Dati pubblicati su Anomalie immunitarie nei pazienti chimicamente esposti.

Levin e Byer (1989) hanno esaminato popolazioni di pazienti che hanno avuto documentate esposizioni ambientali a sostanze chimiche come l'esposizione tricloroetilene, PCB, o una miscela di coloranti industriali, solventi e pesticidi. Questi pazienti sono stati diagnosticati chimicamente sensibili a causa di reazioni a queste esposizioni. Questo studio ha trovato diminuito il rapporto T4: T8 in questi pazienti.

Terr ha esaminato le cartelle cliniche di 50 pazienti che, da Commissione per l'indennizzo del lavoratore d'Appello della California, hanno affermato di avere difficoltà con i prodotti chimici sul posto di lavoro e non ha trovato un modello coerente di anomalie immunologiche. A differenza dei pazienti studiati da Rea e dai suoi collaboratori, questi pazienti avevano una varietà di diagnosi mediche e nessun tentativo è stato fatto per sfidarli con esposizioni chimiche per vedere se erano sensibili alle sostanze chimiche. Piuttosto, si è concluso che, dal momento che avevano un'altra diagnosi medica, non avevano sensibilità chimica e invece avevano avuto un disturbo di somatizzazione.

Questi tre studi ottengono risultati contrastanti sul T4: rapporto T8 nelle popolazioni chimicamente sensibile, ma le popolazioni di pazienti differiscono notevolmente. Il gruppo di Rea ha studiato i pazienti con malattie infiammatorie noti che sono migliorati quando isolati dall'ambiente chimico, Levin e Byer hanno studiato popolazioni esposte per l'ambiente di sostanze chimiche organiche, e Terr ha studiato i pazienti con la sensibilità chimica che avevano presentato una richiesta di risarcimento. Questi studi dimostrano l'importanza di utilizzare protocolli di ricerca clinica ben progettati per valutare i pazienti chimicamente sensibili, utilizzando popolazioni di pazienti ben definiti. L'ipotesi presentate è che un certo numero di condizioni infiammatorie possono insorgere da stress cronico di esposizione a sostanze chimiche ambientali, ed è possibile che le diverse condizioni di sviluppo da esposizioni chimiche possono avere diversi profili immunologici che riflettono la diagnosi medica piuttosto che la chimica eziologia.

Un gruppo di ricercatori ha proposto che gli anticorpi alla formaldeide accoppiati all'album siero umano (f-HSA) può essere un buon indicatore per la sensibilità chimica (Broughton e Thrasher, 1988; Thrasher et al., 1988; Thrasher et al., 1989). Questi ricercatori hanno trovato bassi livelli di IgG, IgE, IgM e titoli a f-HSA, in 1: 4 a 1:16 gamma, in pazienti chimicamente sensibili. Un altro gruppo ha trovato alcuna associazione tra coniugati formaldeide e sensibilità chimica, ma ha trovato titoli per essere un possibile marker di esposizione a formaldeide in pazienti in dialisi renale (Patterson et al., 1989).

Un aumento della frequenza del marcatore CD26 dei linfociti negli individui di sensibilità chimica è stata riportata (Broughton e Thrasher, 1988). Questo indicatore è stato segnalato anche con maggiore frequenza in chlordane / eptacloro di individui esposti (McConnachie e Zahalsky, 1991). Dal momento che CD26 è un marker di attivazione dei linfociti, l'idea che ci sia l'attivazione cronica di immunità cellulare da esposizioni chimiche.

Neuroimmunologia e Sensibilità Chimica.

Negli ultimi dieci anni c'è stato un aumento dell'interesse delle numerose interazioni tra il sistema nervoso ed il sistema immunitario. La comprensione della sensibilità chimica può essere trovata nello studio di neuroimmunologia, date le anomalie neurologiche e comportamentale in questa popolazione di pazienti e la reattività alterata a livelli normalmente innocui di sostanze chimiche ambientali che ricordano fenomeni immunitari mediati. In questa sezione viene proposto un modello ipotetico della malattia sulla base delle interazioni del sistema immunitario e nervoso, sostanze chimiche odorose eccitano il sistema nervoso in due modi, attraverso i nervi olfattivi e fibre nervose irritanti nelle vie aeree. Secondo il principio ipotetico di neuroimmunologia, la stimolazione delle fibre irritanti nelle vie respiratorie da sostanze chimiche organiche volatili porta ad infiammazione. Volontari normali esposti per quattro ore ad una miscela di prodotti chimici organici volatili avevano un aumento di numero di cellule polimorfonucleate nei lavaggi nasali dopo diciotto ore (Koren et al., 1990), suggerendo un'associazione tra sostanze chimiche irritanti e infiammazione.

Gli ipotetici principi di Neuroimmunologia.

Come le vie respiratorie si infiammano, i macrofagi sono reclutati e cominciano a elaborare antigeni, compresi i prodotti chimici organici legati alle proteine dei tessuti, per la presentazione ai linfociti. Questo processo porta alla sensibilizzazione di linfociti specifici per i prodotti chimici che erano presenti nelle vie aeree. La successiva esposizione a queste sostanze può portare alla produzione di citochine che possono avere effetti sistemici e possono influenzare il sistema nervoso centrale. Due interleuchine IL-1 (Obal et al., 1990) e IL-2 (De Sarro et al., 1990) sono noti per avere attività sul sistema nervoso centrale. Forse la difficoltà di concentrazione che viene segnalata da individui chimicamente sensibili dopo le esposizioni è legato al rilascio di interleuchine con l'attività del sistema nervoso centrale.

Il flusso sanguigno nei vasi in tutto il corpo è modulata dalla contrazione e rilassamento dei muscoli lisci nelle pareti dei vasi sanguigni, o tono vasomotore, e il tono di questi muscoli è controllata dal sistema nervoso. Tenet propone che la stimolazione dei recettori irritanti da sostanze chimiche sono in grado di modificare il flusso di sangue dilatando o costringendo i vasi. Le manifestazioni cliniche dovrebbero includere mal di testa, congestione nasale, rinorrea e. È interessante indagare se percorsi neuronali possono essere acquisiti in modo che la stimolazione da sostanze chimiche nelle vie aeree potrebbe portare a fenomeni vasomotori in altri organi. Si potrebbe quindi avere la possibilità di manifestazioni proteiformi di esposizioni chimiche a seconda del proprio "imparato" o risposte acquisite.

È istruttivo discutere di una sindrome da stress chimica in termini di meccanismi neuroimmunologici proposto. Fase 1 pazienti nel HCSS hanno una risposta vasomotoria esagerata alla stimolazione dei recettori irritanti nelle vie aeree, con alterazioni del tono vasomotore in organi diversi da quelli delle vie aeree. Fase 2 pazienti che hanno sviluppato loci ricorrenti di infiammazione derivante da esposizioni chimiche. Fase 3 si pone quando il tessuto viene distrutto dai prodotti infiammatori, tra cui i radicali liberi rilasciati dai macrofagi e neutrofili.

Sommario. La sensibilità chimica multipla è una patologia multisistemica e multifattoriale e una diagnosi oggettiva prevede l'uso di indagini strumentali di neurodiagnostica, l'uso di biomarkers di diverso tipo, indagini di immunoinfezione, analisi dei polimorfismi genetici, indagini allergologiche su sangue, dello stress ossidativo, la valutazione di Test medici anormali e segni fisici associati. Vanno eseguiti inoltre test personalizzati in base alla situazione clinica come la permeabilità intestinale, la valutazione del microbiota e la valutazione della metabolizzazione dei farmaci. L'Unità di Controllo ambientale (ECU) è di fondamentale importanza per studiare i dettagli della risposta alle esposizioni chimiche per implementare anche la ricerca scientifica sulla neuroimmunologia, misurando parametri immunitari, parametri neurologici, e mediatori nel sangue e nelle urine, mentre il paziente si trova in ambienti chimicamente manipolati e controllati.

Riferimenti

- Ashford, NA, e Miller, CS 1990. sensibilità chimica multipla. Relazione al New Jersey Dipartimento dell'Ambiente.
- Ashford, NA, e Miller, CS 1991. chimici Esposizioni: livelli bassi e alta posta in gioco. Van Nostrand Reinhold, New York.
- Bingini, RE, WJ Moorman, TR Lewis, e IL Bernstein. 1986. valorizzazione ozono di asma platino in un modello di primate. Am. Rev. Respir. Dis 134: 719-725. []
- Broughton, A., e JD Thrasher. 1988. Anticorpi e alterata immunità mediata dalle cellule in formaldeide esposti gli esseri umani. Tossicologia Clinica 2, 155-174, 1988.
- Cochran, CG 1988. immunitario malattie complesse, in JB Wyngaarden, redattore; e LH Smith, Jr., editore. , Ed., Cecil Textbook of Medicine, 18 ° edizione, WB Saunders, Philadelphia. capitolo 424, pag 1960.

- Cullen, M. 1989. "L'operaio con la Sensibilità Chimica Multipla: una panoramica." In, Cullen, M., editore. *Lavoratori con Sensibilità Chimica Multipla* (ed.) *Medicina del Lavoro*: Stato delle recensioni d'arte. 2 (4): 655-662. Hanley & Belfus, Philadelphia.
- De Sarro, GB, Y. Masuda, C. Ascioti, MG Audino, G. Nisticò. 1990. comportamentali e ECOG cambiamenti indotti spettro per infusione intracerebrale di interferoni e l'interleuchina 2 nei ratti sono antagonizzati dal naloxone *Neurofarmacologia*. 29: 167-79. []
- Corea, HS, RB Devlin, D. Hourse, S. Steingold, e DE Graham. La risposta infiammatoria delle vie aeree superiori umani di composti organici volatili. 1990. *Atti del 5 ° Convegno internazionale sulla qualità dell'aria interna e del clima*. Ottawa, p. 325.
- Levin, AS & VS Byers. 1989. malattia ambientale: un disturbo della regolazione immunitaria. In MR Cullen, editore. , A cura di, *lavoratori con sensibilità chimica multipla Stato delle riviste d'arte*.. *Medicina del Lavoro*. 2 (4) 669-681.
- Meggs, WJ "Sviluppo di un protocollo di ricerca clinica per la sindrome di sensibilità chimica multipla."
- Moore KW, P. Vieira, DF Fiorentino, ML Trounstein, TA Khan, TR Mosmann. . 1990. omologia di citochine fattore di sintesi inibitorio (IL-10) per il virus di Epstein-Barr virus gene BCRFI *Science* 248: 1230-4. []
- Obal, F. Jr., M. Opp, AB Cady, L Johannsen, AE Postlethwaite, HM Poppleton, JM Seyer, e JM Krueger. 1990. L'interleuchina 1 alfa e l'interleuchina 1 beta frammento sono somnogenic *Amer Jour Physiology* 259: R439-46. []
- Patterson, R. et al. 1989. anticorpi IgG contro le proteine del siero umano formaldeide.: Un confronto di altri anticorpi IgG contro le proteine inalatorie e le sostanze chimiche reattive *J Allergy Clin Immunol* 84: 359-366.[]
- Randolph, TG 1962. *Ecologia Umana e suscettibilità all'ambiente chimico*. Charles C Thomas, Springfield, IL.
- Rea, WJ, AR Johnson, S. Youdim, et al., 1986. T e B linfociti parametri misurati in pazienti e controlli chimicamente sensibili. *Ecologia Clinica* 4, 11.
- Riedel ,, F., M. Kramer, C. Scheibenbogen, e CH Rieger. 1988. Effetti dell'esposizione SO2 sulla sensibilizzazione allergica nella cavia. *Sour Allergy Clin. Immunol* 82: 527-534. []
- Terr, AI 1986. *Malattia ambientale*:. Una revisione clinica di 50 casi *Arch Int Servizio* 146. []

Fonti di approfondimento:

"Utilizzo di biomarker per la valutazione dello stato di salute di Mytilus Galloprovincialis" AA 2001-2002 della Dr. Bruna Gravina – Relatore Prof. Elena Fabbri.

Protocollo ospedalizzazione mcs del Mercy Hospital

Consenso per la MCS

Albert Donnay, 2/1999, rev'd 8/2000

Siti web di approfondiment:

[http://www.ehcd.com/;](http://www.ehcd.com/)

[http://www.health.gov/;](http://www.health.gov/)

[http://www.mcs-america.org/;](http://www.mcs-america.org/)

Consenso canadese

Immunologici meccanismi della malattia e della sindrome di Sensibilità Chimica Multipla William J. Meggs

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK234796/>

Abstracts: la maggior parte della bibliografia è disponibile gratuitamente attraverso PubMed

Associazione MARA