

DOCUMENTO DI CONSENSO SULLA *MULTIPLE CHEMICAL SENSITIVITY (MCS)*

Premesse

Il tema della *multiple chemical sensitivity* (MCS) è da tempo dibattuto dalla comunità scientifica della nostra e di altre aree disciplinari, che hanno ripetutamente espresso la loro difficoltà a riconoscerla come entità nosografica definibile. Questa tematica è stata affrontata per la prima volta in Italia 10 anni or sono, in occasione del Simposio internazionale su Salute umana e ambiente (Salsomaggiore, 25-30 settembre, 1994). Nell'ultimo decennio, sono stati pubblicati numerosi studi e documenti sulla MCS (circa 500 pubblicazioni reperibili con Medline ed oltre 93.000 citazioni attraverso Google Scholar). Nonostante la gran mole di documenti, non sono disponibili risposte decisive ai quesiti sugli aspetti incerti e controversi, riguardanti sia la natura delle manifestazioni che i possibili meccanismi eziopatogenetici. Nonostante tali incertezze, sono state promosse negli ultimi anni diverse iniziative a livello nazionale e regionale, per ottenere il riconoscimento della MCS come malattia rara e, quindi, la possibilità di accertamenti pressoché illimitati a carico del Servizio Sanitario Nazionale.

La MCS viene descritta come una multiforme sintomatologia attribuibile ad un disagio scatenato dalla presenza di sostanze chimiche, in assenza di segni obiettivi. La natura dei sintomi dichiarati e la loro combinazione appaiono assai complesse e mutevoli (Winder, 2002). Numerosissimi studi hanno tentato di correlare la MCS con vari parametri ematochimici, senza giungere a risultati coerenti (Baines et al., 2004; Fiedler e Kipen, 2001; Fiedler et al., 2004; Leznoff, 1997; Dearman e Kimber, 2002; Miller et al., 1999). Altri hanno posto in relazione la MCS con particolari genotipi metabolici (McKeown-Eyssen *et al.*, 2004), senza però dimostrare alcuna relazione tra il metabolismo di determinate sostanze chimiche e gli effetti ad esse attribuiti. Infine, sono state proposte numerose ipotesi per cercare di spiegare i meccanismi alla base delle manifestazioni (Kipen e Fiedler 2002 a e b).

La nostra disciplina è stata coinvolta per studiare la possibile origine lavorativa della MCS. Il Consiglio Direttivo Nazionale della SIMLII ha pertanto deciso di discutere l'argomento, al fine di ricercare una posizione dei medici del lavoro italiani su questo argomento che fosse la più condivisa possibile ed ha al riguardo approvato un documento di lavoro, discusso nella seduta plenaria del 7 ottobre 2005 nell'ambito del 68° Congresso Nazionale (Parma, 5-8 ottobre 2005). La sessione è stata introdotta da una relazione del prof M Lotti e conclusa dal prof L Manzo. In quella occasione, sono stati presentati i contributi di P Carrer *et al.* e di B Papaleo *et al.* e si è registrato un ampio dibattito.

Ottenuti i commenti scritti al documento, è stata convocata una nuova riunione a Parma (4 marzo 2006), espressamente finalizzata alla stesura della versione definitiva del documento di consenso, prima della definitiva approvazione da parte del Consiglio direttivo della SIMLII.

Alla riunione sono stati invitati tutti coloro che avevano partecipato alla stesura del documento di lavoro o che avevano fornito un contributo nel corso della sessione sopraccitata nell'ambito del 68° Congresso Nazionale della SIMLII. Oltre alle giustificazioni per le assenze, i due assenti giustificati hanno inviato le loro osservazioni scritte, di cui si è tenuto conto nella stesura del documento finale.

1 Definizioni

A metà anni '50, in ambito allergologico, TG Randolph (1956) aveva suggerito il termine di "malattia ambientale" per descrivere ciò che non era riuscito a incasellare nella nosologia allora disponibile, a proposito di un gruppo di suoi assistiti che manifestava reazioni negative a sostanze chimiche. In questi primi tentativi di definizione i disturbi venivano attribuiti ad una sorta di "incapacità di adattamento" a vari composti chimici presenti in cosmetici, benzina, fumi di scarico, additivi alimentari, oggetti o arredi di uso comune.

La prima definizione organica di MCS è quella di Cullen et al (1987) come **"disordine acquisito caratterizzato da sintomi ricorrenti, a carico di più organi ed apparati, che insorgono in risposta ad una esposizione dimostrabile a sostanze chimiche, anche a concentrazioni molto inferiori a quelle che sono in grado di causare effetti sulle condizioni di salute nei soggetti appartenenti alla popolazione generale"**.

L'*International Programme on Chemical Safety* (IPCS) dell'OMS ha proposto nel 1996 una definizione su cui un gruppo di esperti ha raggiunto un esplicito consenso: **"un disturbo acquisito con molteplici sintomi ricorrenti associato a diversi fattori ambientali tollerati dalla maggioranza della popolazione, non spiegabile per mezzo delle attuali conoscenze internistiche o psichiatriche"**. In quella sede, la MCS era stata definita anche come "Idiopathic Environmental Intolerance", per sottolineare come i sintomi erano non solo riferiti ad esposizioni a sostanze chimiche ma anche a fattori di rischio fisico, quali i campi elettromagnetici.

Questo concetto è stato ripreso da Sparks (2000), che – in alternativa alla MCS – ha proposto l'indicazione di Intolleranza Ambientale Idiopatica (IAI), definita come **"malattia cronica ricorrente, causata dall'incapacità di una persona a tollerare una sostanza chimica ambientale o una classe di sostanze chimiche esogene"**. La IAI rappresenterebbe, a detta dei proponenti, una complessa interazione gene-ambiente, la cui vera causa è attualmente sconosciuta, per la quale è individuabile (ma non sempre) un evento precipitante (come, ad esempio, annusare una sostanza) ed una risposta che coinvolge uno o più organi o sistemi. A seconda delle sue caratteristiche (prevalere di disturbi somatici o psicologici) può essere confusa con fenomeni allergici o con malattie psichiatriche.

La IAI è stata inoltre messa in relazione (o ha ampie aree di sovrapposizione) con altre problematiche complesse e di difficile riconoscimento ed inquadramento, quali la intolleranza ai cibi, la malattia della guerra del golfo, la fibromialgia, la fatica cronica, il colon irritabile, la ipoglicemia cronica, l'epatite autoimmune da farmaci, la malattia delle discariche di sostanze tossiche, la malattia da amalgami dentali, la sintomatologia da MTBE (Staudermayer et al. 2003 a e b). A conferma dell'impossibilità ad inquadrare la MCS come entità nosologica, si ricordano infine altre definizioni proposte, quali "malattia ambientale", "sintomi multi-organo debilitanti scatenati da esposizioni multiple", "disordine connesso a somatizzazione", "timore irrazionale delle sostanze chimiche" "attacchi di panico associati a stimoli non nocivi".

2 Criteri proposti per il riconoscimento della MCS

Il primo tentativo di fissare alcuni criteri per la standardizzazione della raccolta dei sintomi e della loro classificazione è stato quello di Cullen et al (1987) e riguardava la compatibilità tra sintomatologia ed esposizione a sostanze chimiche, la supposta relazione fra esposizione ed insorgenza della sintomatologia e l'esclusione di altre patologie note. In un lavoro di Lax e Henneberger (1995),

analizzando i dati di alcune centinaia di soggetti ritenuti affetti da MCS, è stato dimostrato che solo il 6.4% soddisfaceva i criteri diagnostici di Cullen sopra sintetizzati.

I criteri di riconoscimento della MCS attualmente più applicati sono quelli proposti in un documento di consenso (Anonimo, 1999 – noti anche come criteri di Bartha et al.):

- [1] condizione cronica
- [2] con sintomi ricorrenti in modo riproducibile
- [3] in risposta a bassi livelli di esposizione
- [4] a sostanze chimiche multiple e non correlate e che
- [5] migliora o scompare quando gli agenti scatenanti sono rimossi.
- [6] La MCS comporta inoltre una sintomatologia a carico di più organi o sistemi.

3 Diffusione del fenomeno

I sostenitori dell'esistenza della MCS ne hanno descritto una maggiore diffusione tra soggetti di sesso femminile, di età compresa tra 25 e 50 anni, tra chi permane per molte ore all'interno di edifici sigillati o comunque chiusi, tra chi vive e lavora in città ad elevato inquinamento e tra gli utilizzatori di detersivi, deodoranti, profumi, detergenti, insetticidi e diserbanti (Caress, 2004). In ambito occupazionale, sono più colpiti dai disturbi tipici gli utilizzatori di sostanze chimiche, specie di composti chimici volatili, quali i solventi organici, o appartenenti ad alcune categorie lavorative, come agricoltori, edili, vigili urbani, parrucchieri, ma soprattutto casalinghe (Watanabe, 2003).

Tentativi di valutazione di prevalenza e di incidenza di MCS sono stati compiuti da Mooser (1987), che aveva sostenuto che percentuali di popolazione comprese tra il 2 ed il 10% potevano aver avuto problemi di MCS. Altri autori hanno ritenuto tali percentuali troppo elevate e proposto valori più intorno all'1% (Cullen e coll., 1992). Successive indagini hanno dimostrato che la percentuale dipendeva dai criteri diagnostici e classificatori. Se si adottavano criteri standardizzati, la percentuale scendeva e solo lo 0.2% avrebbe avuto conferma di MCS (Bell e coll., 1996).

In California, su circa 4000 soggetti, il 16% circa degli intervistati segnalava una elevata sensibilità alle più comuni sostanze chimiche mentre il 6% circa riferiva che gli era stata diagnosticata una MCS (Kreutzer, 1999). In un'altra indagine condotta sempre negli USA su circa 1500 soggetti scelti casualmente il 13% circa riferiva ipersensibilità alle comuni sostanze chimiche ed il 3% di aver avuto una diagnosi medica di MCS (Caress, 2004).

Le attuali evidenze di MCS dipendono dai metodi usati nella selezione e identificazione dei casi (Joffres et al., 2005). Per spiegare la variabilità dei dati, possono essere chiamati in causa i metodi usati (in genere intervista, quasi sempre telefonica). Gli studi sono in genere di prevalenza, presentano ampie oscillazioni, ma sono riferiti soprattutto a soggetti di sesso femminile, di età compresa fra 30 e 45 anni, stato socio-economico medio-alto ed elevata scolarizzazione.

4 La posizione delle autorità sanitarie americane

Poiché questo fenomeno è nato negli USA ed è arrivato con l'abituale latenza e consueto ritardo a muovere anche da noi attenzioni ed interessi, vale la pena vedere come oggi, dopo anni di discussioni, il fenomeno è inquadrato e considerato dalle autorità sanitarie negli USA. Secondo il *National Institute of*

Società Italiana di Medicina del lavoro ed Igiene Industriale (SIMLII)

Environmental Health Sciences (NIEHS) la MCS è un mistero medico e la comunità medica risulta divisa tra chi ritiene che la MCS esista davvero e chi non ne riconosce l'esistenza (NIEHS, 2002). Lo stesso NIEHS confronta le due posizioni:

1. “alcuni medici sono d'accordo sul fatto che la MCS sia un disturbo medico scatenato dall'esposizione a composti chimici presenti nell'ambiente, spesso iniziato da una elevata esposizione di breve durata (rottura di o travasi da grandi recipienti) o da modeste esposizioni di maggiore durata (esposizioni in uffici mal ventilati). Una volta instaurata la MCS, basterebbero le concentrazioni infinitesimali di sostanze chimiche presenti in oggetti di uso quotidiano, come cosmetici, saponi, inchiostri dei giornali, ecc. per scatenare le reazioni. I sintomi riportati comprendono mal di testa, arrossamenti della cute, dispnea, depressione, fatica, perdita di memoria e confusione mentale”.
2. “Altri, nella comunità medica, non accettano la MCS come un vero disturbo medico. Il CDC per esempio non la riconosce come una diagnosi medica. Inoltre, non vi sono definizioni mediche ufficiali della MCS, in parte perché sintomi ed esposizioni sono spesso uniche e variano enormemente tra i pazienti. In particolare, alcuni medici sono scettici sul fatto che livelli di esposizione così bassi ed assolutamente tollerati da chiunque possano scatenare sintomi drammatici in pochissimi soggetti.”

L'*American Medical Association* nega che la MCS sia una condizione clinica, mancando evidenze scientifiche conclusive al riguardo”.

5 La posizione SIMLII

La posizione della SIMLII si rende necessaria in merito a due questioni fondamentali e pertinenti: esiste un quadro configurabile come MCS? Se sì, può tale quadro essere messo in relazione causale con fattori di rischio professionali?

Circa l'esistenza della MCS, va innanzitutto rilevato come la denominazione stessa – che non casualmente è cambiata nel corso degli anni – si presti ad alcune annotazioni critiche:

- *Multiple*: l'aggettivo “multiple” è applicato ad esposizioni che in realtà non sono neppure identificabili né, tanto meno, oggettivabili in termini di composizione, modalità e durata del contatto o delle conseguenze per l'organismo.
- *Chemical*: che si tratti di agenti chimici non sembra documentabile, ma solo ipotizzato per esclusione. Anzi, in alcuni tentativi di definizione, come quella riportata a conclusione del già citato *workshop* svolto sotto l'egida dell'IPCS, viene chiamata in causa, come possibile fattore scatenante, anche l'esposizione ad onde elettromagnetiche.
- *Sensitivity*: il termine, traducibile come “sensibilità”, indica un parametro che in fisiologia umana è riferito alle funzioni del sistema nervoso, in particolare al livello della percezione sensoriale. Non ha significato patologico, che in genere comporta – al contrario – una diminuzione delle capacità percettive, come avviene in alcune neuropatie assonali, prevalentemente sensitive. (nota: il termine *sensitivity* sembra voler indicare una condizione di “anomala suscettibilità”, che si esprimerebbe sotto forma di dispercezione sensoriale).

Mentre la logica vorrebbe che si procedesse ad uno sforzo di individuazione delle basi e dei meccanismi sottesi alle definizioni originariamente proposte, si sta assistendo al contrario ad un rincorrersi di varie definizioni e terminologie che di fatto denotano la difficoltà da una parte a ricondurre ad una singola entità fenomeni fortemente differenziati e dall'altra a dare consistenza a forme di disagio e di difficoltà di adattamento che rimangono sfuggenti. In altre parole, anziché ammettere la difficoltà a definire una causa

Società Italiana di Medicina del lavoro ed Igiene Industriale (SIMLII)

perché cause oggettivamente non si conoscono, si corre il rischio di attribuire a sostanze chimiche presenti negli ambienti di vita o di lavoro disturbi o disagi – di origine endogena e nella maggior parte dei casi riferibili alla sfera psichica – di gravità variabile da sindromi ansiose-depressive a severe patologie psicotiche.

Non appaiono accettabili i richiami a volte fatti circa l'esistenza di similitudini confermate tra MCS ed altre situazioni, come la problematica connessa con gli amalgami dentali e la *sick building syndrome*. La prima è infatti stata esclusa come possibile fonte non solo di "intossicazione", ma anche di assorbimento biologicamente rilevante da evidenze scientifiche internazionali e nazionali (si veda il parere del Consiglio Superiore di Sanità ed i risultati dello studio multicentrico nazionale MIUR sul mercurio). Sulla *sick building syndrome* la nostra disciplina ha fornito contributi rilevanti all'inquadramento eziologico e nosologico, aggiornati nel corso Congresso Nazionale di Sorrento del 2004.

A oggi, non appare ragionevole sostenere il riconoscimento di uno stato di "malattia" in generale e di "malattia professionale" in particolare (neppure ricorrendo ai criteri classificatori del DM 27/04/2004, lista delle possibili malattie professionali) a quadri per i quali non siano stati individuati fattori eziologici (praticamente tutti i possibili composti chimici e molti di quelli fisici) dei quali si ignorino eventuali meccanismi patogenetici (praticamente tutti, ad eccezione, per adesso, di quelli mutageni o cancerogeni). Inoltre, per essi non si dispone di interventi efficaci per risolvere o ridurre il disturbo-disagio, se non ipotizzando forme di isolamento eticamente, praticamente ed economicamente improponibili.

Le procedure di riconoscimento non appaiono oggi scientificamente sostenibili. L'assenza di chiari riferimenti eziologici, patogenetici e diagnostici comporta una serie di rischi, i principali dei quali appaiono quelli legati alla sostanziale auto-referenzialità. Si finirebbe così per sostenere un circuito vizioso, che nasce con accertamenti di ordine tossicologico non motivati, che a loro volta innescano una spirale di ulteriori costose pratiche diagnostiche. Alla fine si giungerebbe ad una "diagnosi" inutile, perché riferita a patologia di dubbia esistenza e, comunque, non affrontabile con interventi razionali di tipo diagnostico, terapeutico o preventivo.

Iniziative come quelle promosse per il riconoscimento dell'origine lavorativa della MCS in assenza di risolutivi chiarimenti da tutti (apparentemente e da più di dieci anni) auspicate, ma finora non ottenute, si configurano come attività non convenzionali (alternative) nell'ambito della Medicina del Lavoro. Il Direttivo Nazionale della SIMLII, anche a seguito del dibattito che si è tenuto nel corso dell'ultimo Congresso Nazionale, fa propri e propone all'attenzione dei propri soci i punti sopra riportati, che appaiono pienamente coerenti con i criteri di valutazione condivisi dalla comunità scientifica.

Poiché alla MCS, così come alla sua evoluzione IAI, non è tuttora riconosciuta una obiettiva base scientifica, il medico del lavoro dovrebbe astenersi dal formulare diagnosi – o anche solo sospetti diagnostici – che esulano da una base scientifica.

Il Medico del Lavoro dovrebbe mantenere i suoi interventi in ambiti nei quali siano fatti salvi i principi della riferibilità dei disturbi presentati ad esposizioni caratterizzabili per tipo, modalità e dose, della dimostrazione di plausibili meccanismi patogenetici e della ricerca di un più ampio supporto di dati specialistici laboratoristici o strumentali.

Bibliografia

ACOEM Position Statement. Multiple chemical sensitivities: idiopathic environmental intolerance. American College of Occupational and Environmental Medicine. *J Occup Environ Med*, 1999;41:940-942.
Anonimo. [No authors listed] Multiple chemical sensitivity: a 1999 consensus. *Arch Environ Health*. 1999 May-Jun;54(3):147-9.

Ashford NA and Miller CS: *Chemical Exposures: Low Levels and High Stakes*, 2nd edition. Wiley & Sons, New York, 1998.

Baines CJ, McKeown-Eyssen GE, Riley N, Cole DE, Marshall L, Loescher B,

Baines CJ, McKeown-Eyssen GE, Riley N, Cole DE, Marshall L, Loescher B, Jazmaji V: Case-control study of multiple chemical sensitivity, comparing haematology, biochemistry, vitamins and serum volatile organic compound measures. *Occup Med (Lond)*. 2004;54:408-18.

Bartha L, Baumzweiger W et al.: Multiple Chemical Sensitivity. A 1999 Consensus; 1999, *Arch Environ Health*, 54: 147-149

Bell IR, Amend D, Peterson JM, Schwartz GE, Miller CS: Neuropsychiatric and somatic characteristics of young adults with and without self-reported chemical odor intolerance and chemical sensitivity. *Arch Environ Health*, 1996;51:9-20.

Bell IR, Schwartz GE, Baldwin CM, Hardin EE, Klimas NG, Kline JP et al: Individual intolerance in neural sensitization and the role of context in illness from low-level environmental chemical exposure. *Environ Health Perspect*, 1997;105 suppl 2:539-547.

Caress SM, Steinemann AC: Prevalence of Multiple Chemical Sensitivities: a population-based study in the Southeastern United States. *Am J Public Health*, 2004;94:746-747.

Cullen MR, Pace PE, Redlich CA: The experience of the Yale occupational and environmental medicine clinics with multiple chemical sensitivities, 1986-1991. *Toxicol Ind Health*, 1992;8:15-19.

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

Dalton P, Hummel T: Chemosensory function and response in idiopathic environmental intolerance. *Occup Med*, 2000;15:539-556.

Dearman RJ, Kimber I. Cytokine profiling and chemical allergy. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2002 Dec 15;185(3):228-9

Fiedler N, Giardino N, Natelson B, Ottenweller JE, Weisel C, Liroy P, Lehrer

Fiedler N, Kipen HM. Controlled exposures to volatile organic compounds in sensitive groups. *Ann N Y Acad Sci*. 2001 Mar;933:24-37. Review.

Greene GJ, Kipen HM. The vomeronasal organ and chemical sensitivity: a hypothesis. *Environ Health Perspect*. 2002 Aug;110 Suppl 4:655-61. Review.

IPCS, Conclusions and recommendations of a workshop on multiple chemical sensitivity. *Regul Toxicol Pharmacol*, 1996;24:188-189.

Jazmaji V. Case-control study of multiple chemical sensitivity, comparing haematology, biochemistry, vitamins and serum volatile organic compound measures. *Occup Med (Lond)*. 2004 Sep;54(6):408-18. Epub 2004 Sep 3.

Joffres MR, Sangalli T, Fox RA: Physiologic and symptomatic responses to low-level substances in individuals with multiple chemical sensitivity: a randomized controlled blinded pilot booth study. *Environ Health Perspect*, 2005;113:1178-1183.

Kreutzer R, Neutra RR, Lashuay N: Prevalence of people reporting sensitivities to chemicals in a population-based survey. *Am J Epidemiol*, 1999; 150:1-12.

Lax MB, Henneberger PK: Patients with multiple chemical sensitivities in an occupational health clinic: presentation and follow up. *Arch Environ Health*, 1995; 51: 425-431.

Leznoff A. Provocative challenges in patients with multiple chemical sensitivity. *J Allergy Clin Immunol*. 1997 Apr;99(4):438-42.

McKeown-Eyssen G, Baines C, Cole DE, Riley N, Tyndale RF, Marshall L, Jazmaji V: Case-control study of genotypes in multiple chemical sensitivity: CYP2D6, NAT1, NAT2, PON1, PON2 and MTHFR. *Int J Epidemiol*. 2004; 33:971-978.

Miller CS, Gammage RB, Jankovic JT. Exacerbation of chemical sensitivity: a case study. *Toxicol Ind Health*. 1999 Apr-Jun;15(3-4):398-402.

Mooser SB: The epidemiology of Multiple Chemical Sensitivities (MCS). *Occup Med* 1987; 2:663-681.

Ohman-Strickland P, Kelly-McNeil K, Kipen H. Responses to controlled diesel vapor exposure among chemically sensitive Gulf War veterans. *Psychosom Med*. 2004 Jul-Aug;66(4):588-98.

oxide/peroxynitrite. *Med Hypotheses*. 2001 Aug;57(2):139-45.

Pall ML. Common etiology of posttraumatic stress disorder, fibromyalgia, chronic fatigue syndrome and multiple chemical sensitivity via elevated nitric

Randolph TG: The specific adaptation syndrome. *J Lab Clin*, 1956;48:934-941.

Sparks PJ: Idiopathic Environmental Intolerance; overview. *Occup Med* 2000; 145: 497-517

Staudermayer H, Leznoff A, Phillips S: Idiopathic Environmental Intolerance: Part 2 a causation analysis applying the Bradford Hill's criteria to the psychogenic theory. *Toxicol Rev* 2003;22:247-261

Staudermayer H, Leznoff A, Phillips S: Idiopathic Environmental Intolerance: Part 1 a causation analysis applying the Bradford Hill's criteria to the toxicogenetic theory. *Toxicol Rev* 2003;22:235-246

U.S. Environmental Protection Agency. Indoor Air Quality and Work Environment Study: multivariate statistical analysis of health, comfort, and odour perceptions as related to personal and workplace characteristics, 1991;21-M-3004:32-33.

Società Italiana di Medicina del lavoro ed Igiene Industriale (SIMLII)

Watanabe N, Tonori H, Aizawa Y: Multiple Chemical Sensitivity and Idiopathic Environmental. Intolerance Environ Health Prev Med 2003;7:264-272.

Winder C: Mechanism of Multiple Chemical Sensitivity. Toxicol Letters, 2002;128:85-97.