



Presidenza del Consiglio dei Ministri

REGIONE CALABRIA

Oggetto: Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale per i soggetti affetti da Sensibilità Chimica Multipla (MSC)

Codice Proposta: 61015

N°. 289 DEL 01/10/2024

Dichiarazione di conformità della copia informatica

Il presente documento, ai sensi dell'art. 23-bis del CAD e successive modificazioni è copia conforme informatica del provvedimento originale in formato elettronico, firmato digitalmente, conservato in banca dati della Regione Calabria.

I Dirigenti responsabili, previo controllo degli atti richiamati, attesta la regolarità amministrativa nonché la legittimità del decreto e la sua conformità alle disposizioni di legge e di regolamento comunitarie, nazionali e regionali

Sottoscritto dal settore 07 -assistenza territoriale – salute nelle
carceri – sistema delle emergenze-urgenze
Dott. LUCIA FRANCESCO
(con firma digitale)

Sottoscritto dal Direttore di Dipartimento
Dott CALABRÒ TOMMASO
(con firma digitale)

IL COMMISSARIO AD ACTA

VISTO l'articolo 120, comma 2, della Costituzione;

VISTO l'articolo 8, comma 1, della legge 5 giugno 2003, n.131;

VISTO l'Accordo sul Piano di rientro della Regione Calabria, perfezionato tra il Ministro della salute, quello dell'Economia e delle Finanze e il Presidente p.t. della Regione Calabria, in data 17 dicembre 2009 e poi recepito con DGR n. 97 del 12 febbraio 2010;

VISTO l'articolo 4, commi 1 e 2, del D.L. 1° ottobre 2007, n. 159, convertito con modificazioni dalla legge 29 novembre 2007, n. 222;

VISTA la legge 23 dicembre 2009, n. 191 e, in particolare, l'articolo 2, commi 80, 88 e 88 bis;

VISTA la delibera del Consiglio dei Ministri del 4 novembre 2021, con la quale il Dott. Roberto Occhiuto è stato nominato quale Commissario *ad acta* per l'attuazione del Piano di rientro dai disavanzi del SSR calabrese, secondo i Programmi operativi di cui all'articolo 2, comma 88, della legge 23 dicembre 2009, n. 191 e ss.mm.ii., confermando i contenuti del mandato commissariale affidato con deliberazione del 27 novembre 2020;

VISTA la delibera del Consiglio dei Ministri adottata nella seduta del 23 dicembre 2021 con la quale si è integrato il mandato commissariale attribuito, con la deliberazione del 4 novembre 2021, che confermava il mandato commissariale del 27 novembre 2020;

VISTA la delibera del Consiglio dei Ministri adottata nella seduta del 15 giugno 2022, con la quale il dott. Ernesto Esposito è stato nominato sub-commissario unico per l'attuazione del Piano di rientro dai disavanzi del Servizio sanitario della Regione Calabria, con il compito di affiancare il Commissario ad acta nella predisposizione dei provvedimenti da assumere in esecuzione dell'incarico commissariale, ai sensi della deliberazione del Consiglio dei Ministri del 4 novembre 2021.

VISTA la delibera del Consiglio dei Ministri adottata nella seduta del 18 settembre 2023, con la quale l'ing. Iole Fantozzi è stata nominata ulteriore sub-commissario per l'attuazione del Piano di rientro dai disavanzi del Servizio sanitario della Regione Calabria, con il compito di affiancare il Commissario ad acta nella predisposizione dei provvedimenti da assumere in esecuzione dell'incarico commissariale ai sensi della deliberazione del Consiglio dei Ministri del 4 novembre 2021, suddividendo i compiti con quelli attribuiti al Sub – commissario dott. Ernesto Esposito già in precedenza nominato;

PREMESSO CHE

- la Sensibilità Chimica Multipla (MCS) è una sindrome immuno-tossica infiammatoria altamente lesiva della qualità della vita dei pazienti che ne sono affetti, caratterizzata da intolleranza ambientale alle sostanze chimiche, quindi ad eziologia multifattoriale;
- il DCA n. 116/2018, all'uopo, aveva dato mandato al Dipartimento Regionale Salute e Welfare, per la costituzione di un Gruppo Tecnico di esperti per l'MCS;
- nel medesimo provvedimento, per l'assistenza ai cittadini affetti da Sensibilità Chimica Multipla, si individuava l'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Catanzaro quale Centro di Riferimento regionale;
- con DDG n. 6232 del 09/06/2022 e s.m.i. è stato conseguentemente istituito il tavolo tecnico Regionale per le intolleranze alle sostanze chimiche, di cui al DCA n. 116/2018 con il compito di effettuare una valutazione tecnica in merito a:
 1. definizione del Quadro epidemiologico regionale;
 2. definizione di un percorso assistenziale per rispondere adeguatamente alle necessità dettate dallo stato di salute dei pazienti;
 3. assicurare l'esenzione dalla partecipazione al costo delle prestazioni sanitarie necessarie per la diagnosi e la cura della malattia per quanto riguarda gli esami di laboratorio e specialistici, finalizzati al trattamento della sintomatologia.;

TENUTO CONTO dell'esigenza di rispondere adeguatamente alle necessità dettate dallo stato di salute degli assistiti, fornendo indicazioni univoche, informazioni e un modello organizzativo per garantire a tutti i pazienti un percorso personalizzato con approfondimenti specialistici;

PRESO ATTO del documento avente ad oggetto "Sensibilità Chimica Multipla - (MCS) Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale", prodotto dal Tavolo Tecnico agli atti del Settore;

CONSIDERATO che il documento di cui trattasi, fornisce importanti indicazioni relative

all'inquadramento della malattia, alla diagnosi, alla terapia, alle strutture ed ai percorsi clinico-assistenziali;
RITENUTO pertanto opportuno approvare il documento denominato "Sensibilità Chimica Multipla (MCS) Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale", allegato al presente provvedimento, per diventarne parte integrante e sostanziale;

PRESO ATTO che con la sottoscrizione del presente atto i dirigenti competenti attestano la regolarità tecnica e amministrativa nonché la completezza dell'istruttoria;

VISTO il supporto consulenziale reso dal Coordinatore dell'Avvocatura regionale, a mente del comma 5-bis, art. 10 della legge regionale 13 maggio 1996 n. 7;

Tutto ciò premesso da valere come parte integrante, sostanziale e motivazionale del presente decreto, il Commissario ad acta, dott. Roberto Occhiuto;

D E C R E T A

DI RITENERE quanto riportato tra i considerata parte integrante e sostanziale del presente provvedimento;

DI APPROVARE il documento denominato "Sensibilità Chimica Multipla (MCS) Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale", allegato al presente provvedimento quale parte integrante e sostanziale;

DI DEMANDARE al Dirigente Generale del Dipartimento Salute e Welfare gli atti consequenziali relativi alle modalità applicative e di diffusione capillare presso le Strutture del territorio regionale;

DI INVIARE il presente decreto incluso gli allegati, ai Ministeri della Salute e dell'Economia e Finanze, attraverso l'apposito sistema documentale "Piani di Rientro";

DI DARE MANDATO al Dirigente Generale del Dipartimento Regionale "Salute e Welfare" per la pubblicazione del presente atto sul Bollettino Ufficiale Regione Calabria, ai sensi della legge Regionale 6 aprile 2011, n. 11 nonché sul sito istituzionale della Regione Calabria, ai sensi del Decreto Legislativo 14 marzo 2013, n. 33.

Avverso il presente provvedimento è possibile presentare ricorso nelle sedi giudiziarie competenti entro il termine previsto dalla legislazione vigente e decorrente dalla data di pubblicazione sul BURC.

**Il Sub Commissario
FANTOZZI IOLE**

(con firma digitale)
(atto firmato digitalmente ai sensi dell'art. 24 del D.lgs 82/2005 e
s.m.i.)

**Il Sub Commissario
ESPOSITO ERNESTO**

(con firma digitale)
(atto firmato digitalmente ai sensi dell'art. 24 del D.lgs 82/2005 e s.m.i.)

**Il Commissario
ROBERTO OCCHIUTO**

(con firma digitale)
(atto firmato digitalmente ai sensi dell'art. 24 del D.lgs 82/2005 e s.m.i.)

DIPARTIMENTO SALUTE E WELFARE
SETTORE 07 -ASSISTENZA TERRITORIALE – SALUTE NELLE CARCERI – SISTEMA DELLE
EMERGENZE-URGENZE

Il responsabile del procedimento.)

ANNA DOMENICA MIGNUOLI

(con firma digitale)

(atto firmato digitalmente ai sensi dell'art. 24 del D.lgs 82/2005 e s.m.i)

Il Dirigente del settore 07 -assistenza territoriale –

salute nelle carceri – sistema delle emergenze-
urgenze

LUCIA FRANCESCO

(con firma digitale)

(atto firmato digitalmente ai sensi dell'art. 24 del D.lgs 82/2005 e s.m.i.)

Il Dirigente Generale

CALABRÒ TOMMASO

(con firma digitale)

(atto firmato digitalmente ai sensi dell'art. 24 del D.lgs 82/2005 e
s.m.i.)



Sensibilità Chimica Multipla (MCS)

Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale

1. Inquadramento della malattia

- 1.1 Introduzione
- 1.2 Definizione
- 1.3 Criteri di definizione
- 1.4 Epidemiologia
- 1.5 Eziologia
- 1.6 Meccanismi patogenetici
- 1.7 Predisposizione genetica
- 1.8 Correlati endocrini e non
- 1.9 Classificazione
- 1.10 Categorie a rischio

2. Diagnosi

- 2.1 Caratteristiche cliniche principali
- 2.2 Questionario Qeesi
- 2.3 Indagini di laboratorio
- 2.4 Esami Diagnostici
- 2.5 Diagnosi differenziale

3. Terapia

- 3.1 Aspetti generali
- 3.2 Protocolli terapeutici personalizzati

4. Struttura di accoglienza

- 4.1 Modalità di accesso
- 4.2 Percorso
- 4.3 Struttura
- 4.4 Pulizia

5. Percorso ambulatoriale presa in carico dei pazienti con MCS

6. Protocollo di ricovero per i pazienti con MCS

7. Implementazione dei PDTA

8. Aspetti socio assistenziali

9. Governance Regionale



1. Inquadramento della malattia

1.1 Introduzione

I primi casi di MCS sono stati descritti nel XVII secolo, ad opera del dott. George Cheyne, che l'ha chiamata “*Malattia Inglese*” o “*I Vapori*”, in quanto è stata osservata subito dopo l'arrivo dell'illuminazione a gas, ricavata dal carbone.

Nel 1956, l'allergologo e immunologo Theron G. Randolph definì come “*Malattia Ambientale*” l'insieme dei disturbi presentanti dai pazienti esposti a vari composti. Randolph stabilì che, nel tempo, il corpo umano è saturato dalla continua esposizione a prodotti chimici, anche a piccole dosi, fino a quando la tolleranza verso le sostanze xenobiotiche ambientali è annullata. Una volta annullata la tolleranza anche minime tracce di sostanze tossiche sono in grado di scatenare una sintomatologia allergica.

Nel 1987, il Medico del Lavoro, Cullen, definì questa intolleranza chimica multipla come un “*disordine acquisito caratterizzato da sintomi ricorrenti a carico di più organi e apparati, che insorgono in risposta a una esposizione dimostrabile a sostanze chimiche, anche a concentrazioni molto inferiori a quelle che sono in grado di causare disturbi nella popolazione in generale*”. (1)

Nel 1994 la Commissione Europea sovvenzionò uno studio sull'esistenza e sulla natura di tale condizione in vari Stati membri. Nello stesso anno iniziarono le ricerche anche in Italia, grazie al professore e ricercatore Nicola Magnavita. Due anni dopo venne pubblicato un secondo studio, sempre ad opera del professor Magnavita.

Nel 1996, l'International Programme of Chemical Safety (IPCS) definì la MCS come una “*Idiopathic Environmental Intolerance*”(IEI), cioè un “*disturbo acquisito con molteplici sintomi ricorrenti, associato a diversi fattori ambientali, tollerati dalla maggior parte della popolazione, non spiegabile dalle conoscenze internistiche e psichiatriche attualmente disponibili*”. (2)

Nel 1998 in Germania il dott. Gunnar Heuser dimostrò che i pazienti con MCS presentavano, all'esame SPECT, lesioni neurologiche nelle strutture profonde del cervello diverse da quelle



REGIONE CALABRIA
Dipartimento Salute e Welfare
Tavolo Tecnico Regionale MCS

presentate da pazienti con altre patologie psichiatriche. Nello stesso anno, negli USA si scrisse la legge ADA (Americans with Disabilities Act) per la tutela dei malati con MCS.

Nel 2001 in Gran Bretagna vennero fornite le prove del riconoscimento della MCS come malattia organica, che può essere diagnosticata e trattata efficacemente.

In letteratura ci sono più di 1500 lavori scientifici e, nel corso degli anni, sono state elaborate diverse definizioni di tale sindrome. L'International Classification of Diseases (ICD) codifica la MCS come una ***“intolleranza a xenobiotici ambientali classificabile come disturbo respiratorio non specificato in relazione all'esposizione ad agenti chimici, gas, fumi o vapori”*** (codice ICD-10 J68.9).

In tutto il territorio italiano, anche se i malati sono in continuo aumento, solo un paio di Regioni d'Italia hanno riconosciuto tale patologia; tra queste la Regione Lazio che ha aperto, al Policlinico Umberto I di Roma, un Centro Regionale di cura per la prevenzione, diagnosi e terapia della sensibilità chimica multipla. Il Governo Italiano ancora non ha riconosciuto tale patologia, perciò non è stata ancora inserita nei LEA. In molti Consigli Regionali sono state create commissioni ad hoc per affrontare il problema del riconoscimento regionale di tale patologia e per stilare delle linee guida per la prevenzione, diagnosi e terapia della MCS.

1.2 Definizione

La **MCS è una sindrome immuno-tossica infiammatoria** simile, per certi aspetti, all'allergia e molto spesso scambiata con essa, poiché i sintomi appaiono e scompaiono con l'allontanamento dalla causa scatenante, ma le sue dinamiche e il suo decorso sono completamente diversi, ovvero si perde la capacità di tollerare gli agenti chimici. La MCS è una sindrome multisistemica di intolleranza ambientale alle sostanze chimiche, quindi ad eziologia multifattoriale. La MCS è una condizione clinica, TILT (Toxicant Induced Loss of Tolerance), che colpisce vari apparati ed organi del corpo umano come quello respiratorio, neurologico, cardiocircolatorio, digerente, renale, muscolare, osteoarticolare, endocrino.



REGIONE CALABRIA
Dipartimento Salute e Welfare
Tavolo Tecnico Regionale MCS

1.3 Criteri di Definizione

Un medico del lavoro, Cullen, nel 1987 pubblicò i 7 criteri di definizione per la MCS (1):

1. Alcune esposizioni, insulti o malattie ambientali documentabili all'insorgenza.
2. Sintomi che coinvolgono più di un apparato.
3. Sintomi ricorrenti e sottostanti che si sviluppano in risposta a stimoli prevedibili.
4. Sintomi che appaiono con l'esposizione a diverse sostanze chimiche e tossine.
5. I sintomi sono causati da esposizioni dimostrate.
6. Le esposizioni che producono sintomi devono essere a livello molto basso (molto lontano dal livello medio).
7. Non sono disponibili test funzionali in grado di spiegare i sintomi.

Nel 1993, Nethercott indicò 5 criteri di definizione:

1. Sintomi riproducibili con l'esposizione
2. Condizione cronica
3. Sindrome si manifesta a seguito di bassi livelli di esposizione
4. Sintomi si attenuano con la rimozione dell'esposizione
5. Risposte sono determinate da sostanze chimiche multiple non correlate

Nel 2005, Lacour modificò e riadattò i criteri di Cullen del 1987:

1. Condizione cronica di durata superiore a 6 mesi, che causa un peggioramento dello stile di vita e delle funzioni organiche.
2. I sintomi ricorrono in modo riproducibile coinvolgendo il sistema nervoso, con una ipersensibilità agli odori.
3. Coinvolgimento costante del SNC e di almeno un altro organo o apparato
4. Risposte evocabili dopo bassi livelli di esposizione
5. Risposta a sostanze chimiche non correlabili
6. Miglioramento o risoluzione dei sintomi quando sono rimossi gli agenti eziologici.

Ad oggi, tali criteri di definizione sono ancora indispensabili per una diagnosi differenziale di MCS.



REGIONE CALABRIA
Dipartimento Salute e Welfare
Tavolo Tecnico Regionale MCS

1.4 Epidemiologia

I dati epidemiologici rinvenibili in letteratura sono estremamente variabili, come confermati da una serie di studi effettuati. Saranno di seguito elencati solo gli studi di maggior rilievo. Secondo uno studio di Caress SM e Steinemann AC, la prevalenza della MCS nella popolazione urbana di Atlanta (Usa) è pari al 12,6% quando self reported e al 3% se diagnosticata da personale medico (3). Gli stessi autori hanno effettuato un altro studio su tutto il territorio degli USA e hanno rilevato una prevalenza dell'11,2% per la MCS se self reported e del 2,5% se diagnosticata dal personale medico (4). Le stime di prevalenza di Mooser sulla MCS, secondo uno studio redatto nel 1987, oscillano tra il 2 e il 10% della popolazione generale degli USA. Secondo uno studio di Heuser del 2000, la popolazione mondiale affetta da MCS è tra 1,5 % e il 3% (5). Lo studio condotto da Hausteiner nel 2005 in Germania riporta una prevalenza del 9% se self reported e del 0,5% se diagnosticata dal medico.

Si riporta nella Tabella 1 un quadro sinottico degli studi di prevalenza.

Tabella 1: studi epidemiologici sulla sensibilità ad agenti chimici/SCM

Autore	Sensibilità ad agenti chimici	SCM self reported	SCM diagnosticata da personale medico
Moosere coll. 1987		2-10%	
Environmental Protection Agency (EPA) – USA 1991	33%		
Bell. Coll. 1993 a		15%	0,2%
Bell. Coll. 1993 a		17%	4%
Meggs e coll. 1996	33%		
Kreutzer e coll. 1996		16%	6,3%
Baldwin e coll. 1997	22,7%		
Caress e coll. 2003-2004 a		12,6%	3,1%
Caress e coll. 2003-2004b		11,2%	2,5%
Hausteiner e coll. 2005		9%	0,5%



REGIONE CALABRIA
Dipartimento Salute e Welfare
Tavolo Tecnico Regionale MCS

Secondo i dati forniti dai Medici del SSN su tutto il territorio Nazionale Italiano ed elaborati dalle Associazioni Italiane di Malati di Sensibilità Chimica Multipla, i pazienti affetti da sensibilità chimica multipla in Italia sarebbero 16.231 (tabella 2). I dati però sono sottostimati, vista la complessità nella diagnosi di tale patologia e date le scarse conoscenze dei medici nell'eseguire la diagnosi differenziale.

Censimento Malati MCS Regione x Regione anno 2010

*Dati elaborati dall'associazione in base alle segnalazioni fornite dai medici del SSN su tutto il territorio nazionale.

I dati sono sottostimati data la complessità a diagnosticare tale patologia e data la scarsa conoscenza dei medici a eseguire la diagnosi differenziale.

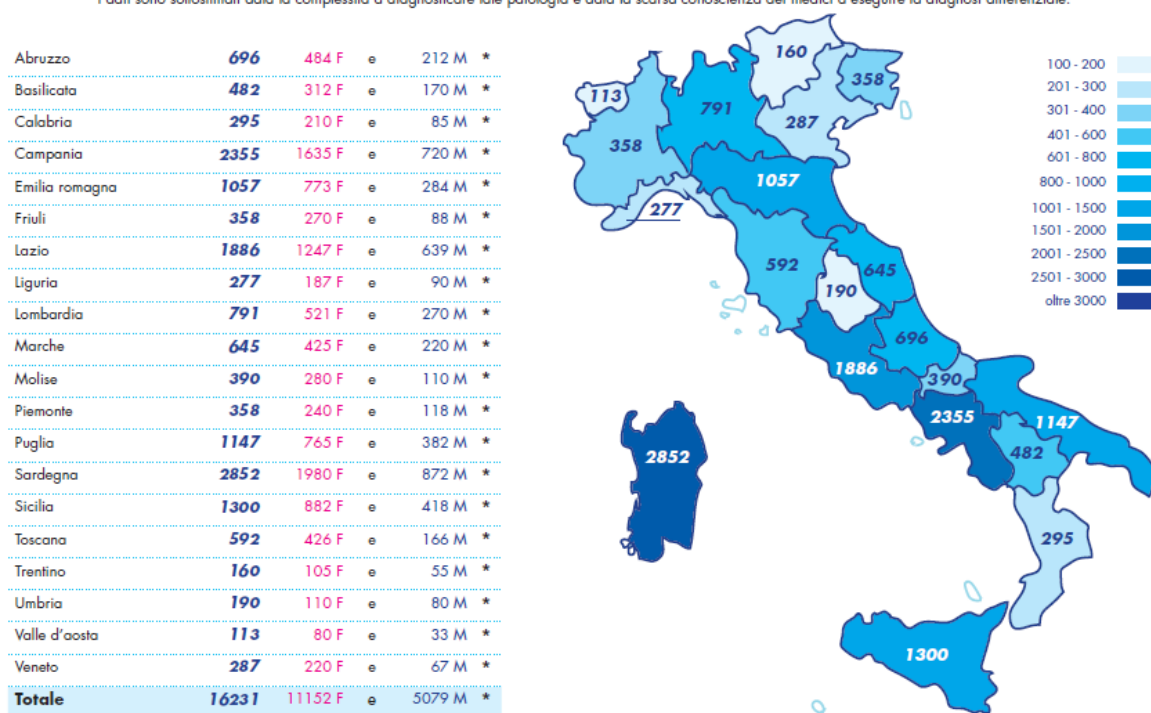


Tabella 2: Censimento malati di MCS

Facciamo una premessa. Si considera malattia rara, una malattia che nella popolazione generale ha una prevalenza sotto una determinata soglia, codificato dalle legislazioni di ogni paese. Per l'Unione Europea tale soglia è lo 0,05%, quindi un caso su 2000 persone. In Italia tale soglia è 1 caso su 5000 persone. Ora i dati forniti dai Medici del SSN ci dicono che in Italia ci sono circa 16231 pazienti affetti da MCS. Se moltiplichiamo tale numero per 5000, avremmo una popolazione di 81 milioni di abitanti in Italia, ma la popolazione italiana, secondo ultimo censimento del 2013 è di 59 milioni di



REGIONE CALABRIA
Dipartimento Salute e Welfare
Tavolo Tecnico Regionale MCS

abitanti. Questi dati confermano quindi che la MCS non è affatto una malattia rara, perché presenta una prevalenza maggiore di 1 caso su 5000 abitanti, con la precisione di 1 caso su 3635 abitanti.

Eziologia

Le sostanze xenobiotiche imputate nello scatenamento della sintomatologia sono molteplici, in generale fanno parte di alcune specifiche categorie biochimiche:

- ✓ Tensioattivi anionici (saponi, sodio lauril solfato, acidi alchil benzen solfonici e lauril etossi solfato).
- ✓ Tensioattivi non ionici (alcooli ed alchili poliglicosidici).
- ✓ Tensioattivi cationici (cloruro di benzalconio e germicidi in generale, bromuro di acetil trimetilammonio).
- ✓ Tensioattivi anfoteri (Zwitterioni o ioni ibridi).
- ✓ Nanoparticelle derivate dalla plastica ed emesse da termovalorizzatori.
- ✓ Chemioterapici e farmaci (anestetici, antipsicotici, antidepressivi, ansiolitici).
- ✓ Idrocarburi aromatici, alifatici, saturi, insaturi (alcheni e alchini) e aliciclici (ciclo alcani, ciclo alcheni e ciclo alchini).
- ✓ Esteri (prodotti di acetilazione di alcooli e fenoli) e Eteri.
- ✓ Resine e vernici.
- ✓ Intossicazione da metalli pesanti come mercurio, alluminio, stagno, nickel, uranio, arsenico, cadmio, ecc.
- ✓ Coloranti, conservanti, pesticidi, insetticidi, detergenti, deodoranti personali o per la casa, cosmetici, detersivi, ammorbidenti, tinture per i capelli, acroleina.
- ✓ Solventi, colle, prodotti catramosi, inchiostri, toner, carta stampata e plastica.
- ✓ Fumi di stufe, camini, barbecue.
- ✓ Vaccini e farmaci.
- ✓ Tessuti e stoffe soprattutto nuove.
- ✓ Condizionatori.



REGIONE CALABRIA
Dipartimento Salute e Welfare
Tavolo Tecnico Regionale MCS

In molti casi, l'ipersensibilità si estende anche a rumori, campi elettromagnetici, radiofrequenze, luce brillante e fluorescente, e alle fonti di calore.

Dobbiamo distinguere 3 tipi di esposizioni alle sostanze xenobiotiche: l'esposizione da uso personale, esposizione professionale per motivi di lavoro e l'esposizione accidentale. Le sostanze xenobiotiche principali e di maggior uso saranno trattati in maniera più approfondita nella restante parte di questo paragrafo.

✓ **Profumi**

I profumi sono miscele di composti chimici che possono contenere molte sostanze chimiche soprattutto solventi. I profumi sono il pericolo maggiore non solo per le persone con MCS, ma anche per le persone con allergia, asma o altre patologie polmonari. Il loro uso dovrebbe essere ridotto affinché i pazienti con MCS possano accedere con sicurezza in locali e spazi pubblici e negli edifici. I profumi contenuti nei preparati di pulizia, nei disinfettanti, negli erogatori dei lavamani e i profumi che gli operatori sanitari usano per uso personale, sono un serio impedimento per i pazienti con MCS, che vogliono accedere o devono accedere nelle strutture pubbliche in particolare negli ospedali o strutture sanitarie. Il continuare a usare prodotti con profumi negli locali pubblici è assolutamente da evitare. I profumi sono usati in una miriade di prodotti in particolare nei cosmetici, detergenti, ammorbidenti, deodoranti per la casa e uso personale. Tutti questi prodotti vengono usati prevalentemente dalle donne, sia per uso personale e sia per eseguire le pulizie dei locali. I pazienti con MCS usano bicarbonato di sodio o detergenti naturali per lavare gli indumenti e prodotti biologici, non contenenti profumi o sostanze intolleranti, per uso estetico e personale per la cura del corpo.

✓ **Pesticidi**

L'uso dei pesticidi è in continuo aumento soprattutto nel settore produttivo primario (agricoltura e zootecnica). L'esposizione a tali sostanze è sia di tipo professionale sia di tipo alimentare, mangiando cibi trattati con pesticidi o carni cotte, latte, formaggi e derivati di animali che abbiano mangiato cibi contaminati.



REGIONE CALABRIA
Dipartimento Salute e Welfare
Tavolo Tecnico Regionale MCS

✓ ***Concimi***

I concimi sono prodotti chimici usati nell'agricoltura per potenziare la produttività. In passato si usavano concimi naturali organici derivati degli animali e maturati sotto azione del *Micrococcus ureae*. Negli ultimi anni invece tali concimi naturali sono stati quasi totalmente sostituiti da concimi chimici di sintesi contenenti metalli pesanti e sostanze intolleranti.

✓ ***Acroleina***

L'acroleina è una epatotossina e un irritante delle mucose dell'apparato gastroenterico. Questa sostanza si forma dalla disidratazione del glicerolo quando la temperatura dell'olio, utilizzato per la friggitura, supera il punto di fumo dell'olio utilizzato. L'acroleina può essere ingerita mangiando i cibi fritti o inalata, irritando nel primo caso la mucosa gastroenterica e nel secondo caso quella respiratoria. Per evitare l'esposizione inalatoria, bisogna far arieggiare i locali della cucina o usare delle mascherine con filtro di carbone attivo.

✓ ***Mercurio in amalgami dentari e carne di pesce***

Il mercurio è un metallo pesante presente in natura sotto diverse forme chimico fisiche. La forma più diffusa è quella inorganica, liquida. Il mercurio si trova associato in molti composti. Il cloruro mercurico è un disinfettante velenoso. Il metilmercurio è un composto liposolubile neurotossico che oltrepassa la membrana ematoencefalica. Il metilmercurio è presente nelle carni di pesce in particolare di grosse taglia (pesce spada, tonno, salmone) e nei vaccini, (usato per la conservazione dei vaccini stessi e per evitare la formazione di muffe). Un'altra frequente intossicazione da mercurio è data dalle otturazioni in amalgami, le quali a contatto con cibi caldi e con il passar del tempo rilasciano mercurio, il quale diffonde in circolo.

✓ ***Fumo di tabacco***

Le foglie della pianta di tabacco vengono prima disidratate, poi sottoposte a fermentazione e infine trattate con additivi. Il fumo di tabacco è uno dei più importanti agenti eziologici dello scatenamento della MCS a causa dell'estrema sensibilità sensoriale olfattiva alle numerose sostanze presenti all'interno della sigaretta e sprigionate al momento della combustione.



REGIONE CALABRIA
Dipartimento Salute e Welfare
Tavolo Tecnico Regionale MCS

✓ ***Toner da fotocopiatrici e da stampanti***

Le fotocopiatrici e le stampanti sono apparecchiature elettriche in grado di produrre grande quantità di polveri ultrafini nocive, VOC, materiali di abrasione, selenio, cadmio, nickel e polveri da toner. Dati scientifici rivelano che lavorare vicino queste apparecchiature, equivale inalare fumi di sigaretta o respirare gas di scarico delle macchine. I gas emessi da tali apparecchiature sono l'Ozono (prodotto dai blocchetti corona è un irritante delle prime vie respiratorie, capace di trasformare i gas e i VOC in formaldeide, una sostanza cancerogena), formaldeide (contenuta spesso nella carta), benzene e altri VOC come butilacrilato, vapori di stirene (sostanza cancerogena). Inoltre nel toner sono presenti materiali termoplastico come lo stirene, coloranti (come pigmenti), carbon black (nerofumo, una sostanza cancerogena), agenti controllori di carica come nigrosina (sostanza cancerogena), ammonio, conservanti come il quaternium 15 (derivato della formaldeide), metalli pesanti come nickel, cromo, selenio, titanio, tungsteno, vanadio e composti metallici contenenti ossidi di metallo.

✓ ***Olio di tessitura***

Gli oli di tessitura sono usati come lubrificanti dell'apparecchiatura dell'industria tessile nella preparazione degli indumenti per risolvere i problemi di attrito e di accumulo elettrostatico durante la lavorazione. Tali sostanze sono emesse soprattutto dagli indumenti nuovi di fabbricazione e sono inalate.

✓ ***Solventi***

L'intossicazione da solventi è in continuo aumento sia nei lavoratori che utilizzano tali sostanze, sia nelle persone che usano articoli di cancelleria per ufficio, contenenti solventi come pennarelli, penne, evidenziatori, bianchetti, colle, gomme, ecc. L'intossicazione può avvenire da inalazione o da contatto con il solvente. È preferibile in questo caso usare articoli da cancelleria più biologici.

✓ ***Campi elettromagnetici (CEM) da telefoni, wi-fi e apparecchi elettrici***

Il campo elettromagnetico è una combinazione sia del campo magnetico, sia del campo elettrico generato in modo locale da una differenza di potenziale elettrico e si propaga nello spazio e nel tempo sotto forma di onde elettromagnetiche con fenomeno ondulatorio, descritto con equazione di



REGIONE CALABRIA
Dipartimento Salute e Welfare
Tavolo Tecnico Regionale MCS

Maxwell. Il campo elettrico esiste anche se non c'è corrente, mentre il campo magnetico si crea quando circola corrente elettrica. Il campo elettromagnetico è quindi una radiazione elettromagnetica di natura quantistica, descritta come un flusso di fotoni che nello spazio tempo viaggia alla velocità della luce. Le applicazioni tecnologiche che usano la radiazione elettromagnetica sono prevalentemente di due tipi: le applicazioni tecnologiche per trasportare informazioni come radio, tv, cellulari, cordless, radar, satelliti, apparecchiature diagnostiche (RM e rx) e le applicazioni tecnologiche per trasportare energia come i forni a microonde. In questi ultimi anni, a causa dell'utilizzo sempre più frequente delle nuove tecnologie, l'inquinamento elettromagnetico (elettrosmog) sta interessando molte persone, ricercatori e medici. I disturbi della salute più frequenti da elettrosmog sono i disturbi neurologici (cefalea, insonnia, tremori continui, formicoli, cali di attenzione, disturbi cognitivi con deficit di memoria a breve termine), disturbi uditivi (acufeni), disturbi cardiaci (aritmie, palpitazioni, extrasistoli), interferenze endocrine soprattutto sull'asse ipotalamo-ipofisi-tiroide, disturbi di secrezione della melatonina con alterazione del ciclo sonno-veglia (insonnia e sonnolenza), maggior incidenza di tumori (6). Un gruppo di ricercatori italiani ha rilevato gli effetti biologici che i campi elettromagnetici hanno sull'uomo, così come su piccoli animali e su cellule osservati (Settimio Grimaldi, CNR, novembre 2011). Si è rilevata l'interferenza con frequenze di risonanza del flusso ionico relativo alle pompe ioniche cellulari (7-8).

✓ **Radiazioni ionizzanti**

Le radiazioni ionizzanti sono usate in modo sempre più frequente nella medicina moderna per scopi diagnostici e terapeutici. Sempre più frequenti sono i tecnici radiologici e radioterapisti che hanno sviluppato sintomi e malattie da esposizione a radiazioni ionizzanti. Non bisogna dimenticare l'uso dell'uranio impoverito nelle tecnologie belliche, le quali hanno causato molti danni con diverse vittime in militari e nelle persone venute a contatto con tali armamenti. Secondo una recente perizia del Dr Jean Monro Direttore del Breakspear Hospital (Hertfordshire, UK) sono noti con certezza i danni causati dall'uranio impoverito ed i derivati post-esplosione sulla salute umana. La radioattività dell'uranio impoverito è costituita da particelle α con energia molto alta che agisce solo a brevi distanze, che nel corpo umano può danneggiare in modo irreversibile i tessuti nervosi. La vera causa scatenante è la presenza di metalli pesanti, i quali, contaminati da uranio impoverito, entrano nel corpo umano attraverso apparato respiratorio superando le barriere alveolari e apparato gastroenterico



REGIONE CALABRIA
Dipartimento Salute e Welfare
Tavolo Tecnico Regionale MCS

ed entrano in circolo raggiungendo tutti gli altri organi bersaglio in particolare rene, fegato, midollo osseo e cervello e causando nell'arco di poco tempo una insufficienza d'organo a cui si associa anche il potere teratogeno dell'uranio impoverito.

✓ ***Farmaci e vaccini***

In questi ultimi anni sta aumentando sempre di più la percentuale di persone che presenta gravi reazioni allergiche, reazioni avverse e ipersensibilità dall'uso di farmaci e vaccini, i quali spesso contengono metalli pesanti, addensanti, conservanti, eccipienti e altre sostanze che nella maggior parte dei casi sono intolleranti alle persone con MCS e che causano neurotossicità, nefrotossicità e genotossicità.

✓ ***Impianti medico chirurgici***

Le protesi, sia odontoiatriche, sia ortopediche, sia chirurgico-estetico, sono uno dei principali strumenti di sensibilità dei pazienti con MCS, perché i pazienti con MCS sono intolleranti ai materiali di cui le protesi stesse sono formate. Tra i principali materiali ritroviamo il nickel, oro delle capsule, le resine, il mercurio usato per amalgami, il silicone, il titanio e tanti altri materiali secondari.

✓ ***Composti Organici Volatili (VOC)***

I composti organici volatili sono sostanze chimiche con un certo grado di volatilità, come ad esempio idrocarburi, benzene, derivati del petrolio, eteri, alcool, aldeidi, esteri, vernici ecc. Sono tutte sostanze nocive a cui possono essere esposti maggiormente i lavoratori, i quali le usano per motivi professionali.

✓ ***Gas di scarico di motori***

L'intossicazione da gas di scarico da motori è direttamente proporzionale al tempo di esposizione e alla quantità dei fumi e vapori inalati, generati dal motore stesso. Le persone più esposte a tale intossicazione sono gli operai delle autorimesse, delle officine e gli autisti stessi, i quali respirano i gas di altri motori quando bloccati nel traffico.



REGIONE CALABRIA
Dipartimento Salute e Welfare
Tavolo Tecnico Regionale MCS

✓ ***Fumi di asfalto-catrame***

L'asfalto è una roccia calcarea, frantumata, macinata e impregnata di bitume (cioè miscela di idrocarburi derivati dalla evaporazione del petrolio greggio) e mescolata poi con sabbia e ghiaia in quantità variabile a seconda dei tipi di asfalto. Le operazioni di lavorazione e messa in opera dell'asfalto sono tossiche perché vengono emessi fumi e vapori di derivazione petrolchimica, inalati sia dai lavoratori, sia dalle persone che soggiornano temporaneamente nel luogo.

✓ ***Fumi di petrolio***

Quando si brucia un combustibile, sono emesse delle piccole particelle, sospese nell'aria, le quali vengono inalate, entrano nell'organismo e causano una tossicità in base alla composizione e alle dimensioni delle particelle stesse. Tale intossicazione ha causato la sindrome della Guerra del Golfo e si è manifestata nei Marines e militari che hanno partecipato alla Guerra del Golfo e che hanno respirato e inalato le sostanze emesse dalla combustione del petrolio.

Una volta analizzate con attenzione tutte le principali sostanze eziologiche, è necessario descrivere i principali meccanismi patogenetici responsabili della MCS.

1.5 Meccanismi Patogenetici

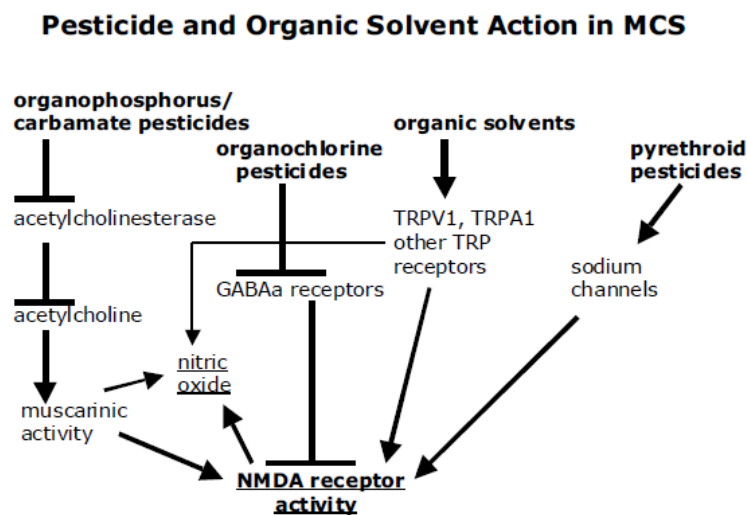
I meccanismi patogenetici sono molteplici e riguardano prevalentemente i meccanismi del sistema limbico e i meccanismi immunologici, biochimici, vascolari, e psicogeni (quest'ultimi oggetto di forti critiche per carenze metodologiche e per il conflitto di interesse degli scienziati che li promuovono). Moltissimi ricercatori internazionali sono ancora oggi impegnati in progetti di ricerca per lo studio e implementazione dei meccanismi patogenetici responsabili della MCS.



REGIONE CALABRIA
Dipartimento Salute e Welfare
Tavolo Tecnico Regionale MCS

Uno dei principali meccanismi patogenetici della MCS è l'iperattivazione dei recettori NMDA. Infatti, le sostanze xenobiotiche, come solventi organici, pesticidi, mercurio, monossido di carbonio, solfuro di idrogeno, si legano ai recettori NMDA e determinano un **aumento dell'attività dei recettori NMDA ionotropici**, con un aumentato afflusso di ioni Ca^{2+} e Na nel neurone e escrezione di K. (figura 1)

Figura 1
Modo di azione dei pesticidi e dei solventi organici nella MCS



L'aumento del calcio intracellulare genera reazioni a cascata: attiva la fosfolipasi A2, che causa il rilascio di acido arachidonico, trasformato poi in prostaglandine e prostacicline (mediatori dei processi infiammatori) e trombossani (regolatori dell'omeostasi piastrinica con aggregazione piastrinica, azione bronco costrittiva e vaso costrittiva); attiva, inoltre, l'ossido nitrico sintetasi (NSO) che genera NO (ossido nitrico), il quale a sua volta attiva la sintesi di cGMP nelle cellule nervose e stimola la captazione di glutammato. Un aumento di glutammato causa danni neurotossici tipici delle sclerosi progressive, malattia di Alzheimer e deficit delle funzioni cognitive con riduzione dell'apprendimento, perdita di memoria a breve termine e difficoltà alla concentrazione.

Il paziente, con l'esposizione continua alle sostanze xenobiotiche, perde la tolleranza verso tali sostanze. Una conseguente riesposizione, dopo la perdita della tolleranza, determina una



REGIONE CALABRIA
Dipartimento Salute e Welfare
Tavolo Tecnico Regionale MCS

ipersensibilità olfattiva amplificata con l'iperstimolazione delle vie neuronali dell'organo vomero nasale. Le vie neuronali iperstimolate inviano impulsi elettrochimici alla rete neuronale encefalica e all'apparato muscolo-scheletrico. La sostanza chimica irritante si lega ai chemiorecettori delle fibre mucose sensoriali c, collocate nella pelle e nelle membrane delle vie aeree, dell'intestino e tratto genitourinario. Una volta che la sostanza chimica si è legata al recettore si ha il rilascio di mediatori infiammatori (sostanza P e altri neuro peptidi). Gli effetti immediati della sostanza P e degli altri neuropeptidi sono molteplici:

- ✓ vasodilatazione da inibizione delle fibre della muscolatura liscia del vaso con marcata ipotensione e stravasamento di liquidi nei tessuti con conseguente edema;
- ✓ secrezione delle ghiandole salivari;
- ✓ diuresi e natriuresi;
- ✓ contrazione delle fibre muscolari lisce delle vene, contrazione della muscolatura del tubo del tratto gastrointestinale (associata a nausea, vomito, reflusso gastroesofageo, dolore e gonfiore addominale) e contrazione dei bronchi con dispnea e insufficienza respiratoria (associata a laringospasmo e broncospasmo);
- ✓ effetti sul SNC e SNP;
- ✓ tachicardia e shock anafilattico. (9)

Sono state eseguite delle *biopsie nasali* in lavoratori esposti a diossido di cloro, con conseguente rinosinusite ed estrema intolleranza agli irritanti respiratori. In tali biopsie si è evidenziato con scientificità l'infiammazione neurogena. I lavoratori presentavano una infiammazione cronica, una proliferazione di fibre nervose e una rottura delle barriere tra le fibre nervose e le sostanze chimiche nelle vie aeree. Inoltre, l'esame al microscopio ottico dimostrava *cambiamenti cellulari e permeabilità*. Queste scoperte dimostrano che, un'esposizione acuta ad un agente irritante, può causare un'infiammazione cronica e una sensibilità agli agenti irritanti attraverso cambiamenti patogeni delle vie aeree che portano a una reattività a bassi livelli. Una manifestazione dell'attivazione neurogena è avvenuta anche quando pazienti, con *asma bronchiale*, **sono** stati esposti a un profumo solo visivamente. Infatti i pazienti respiravano dell'aria senza profumo, ma la stimolazione degli occhi ad un profumo aveva causato tosse e difficoltà respiratorie.



REGIONE CALABRIA
Dipartimento Salute e Welfare
Tavolo Tecnico Regionale MCS

I pazienti con rinite allergica manifestano sintomi scatenati da allergeni e irritanti ambientali. Il *fattore di crescita nervosa (NGF)* causa la proliferazione di fibre nervose che portano ad un accresciuto numero di chemiorecettori per gli irritanti. Uno studio ha dimostrato che i pazienti con rinite allergica hanno una disregolazione dell'NGF nella loro mucosa nasale. L'infiammazione neurogenica può essere il cuore di una nuova teoria medica che emerge nello studio della sensibilità chimica.

Oltre all'aumento di attività dei recettori NMDA e alla conseguente ipersensibilità olfattiva, con lo studio di Martin L. Pall (8) è stato trovato un altro meccanismo patologico, molto correlato a quello dell'aumento di attività dei recettori NMDA. Si è evidenziato infatti che la natura cronica della MCS ed anche delle malattie multisistemiche correlate è causata da un **circolo vizioso biochimico di Ossido Nitrico (NO) / Perossinitrito (ONOO)**, aggravato e innescato da vari fattori di stress. (Figura 2).

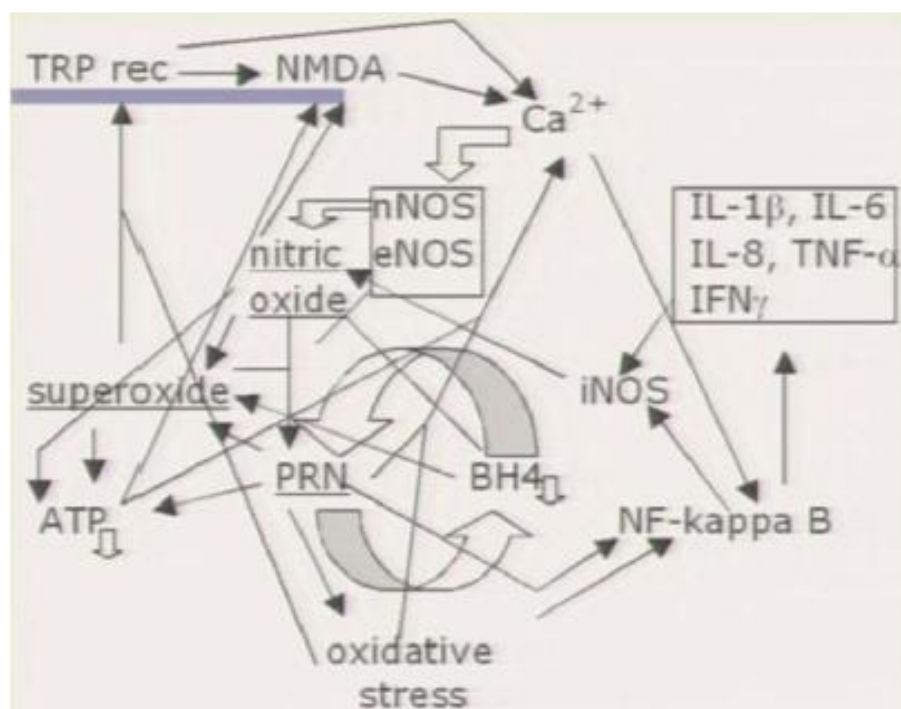


Figura 2. Circolo biochimico NO/ONO

Infatti i fattori di stress a breve termine stimolano l'ossido nitrico, il quale reagisce con il superossido per formare perossinitrito, un potente ossidante. Il perossinitrito attacca diversi componenti del



REGIONE CALABRIA
Dipartimento Salute e Welfare
Tavolo Tecnico Regionale MCS

mitocondrio, causando una carenza di riserve di NAD/NADH. Inoltre l'ossido nitrico inibisce l'attività della dell'ossidasi del citocromo, causando anche disfunzioni mitocondriali. La sintesi di ossido nitrico non è compensata in caso di carenza di tetraidrobiopterina (BH4), la quale sintetizza il superossido al posto dell'ossido nitrico, innescando un circolo vizioso con aumento di perossinitrito, che ossida per risposta il BH4. L'interazione del circolo con altri meccanismi patologici della MCS, come la sensibilizzazione neuronale e l'infiammazione neurogenica, rivela molte proprietà sintomatologiche della MCS che prima non erano state ancora spiegate. Il circolo biochimico NO/ONOO è responsabile non solo della MCS, ma anche della Sindrome da Fatica Cronica, Fibromialgia e il Disturbo da Stress post Traumatico.

Nei pazienti con la MCS si ha, quindi, una sensibilizzazione nervosa in particolare nella regione dell'ippocampo, sede delle funzioni di apprendimento e della memoria. Le sinapsi del SNC possono quindi diventare sia ipersensibili sia iperattive in caso di risposta alle esposizioni chimiche. Lo studio della dott.ssa Iris Bell ha confermato ancora una volta la stretta correlazione tra i vari meccanismi patogenetici implicati nella MCS: il circolo vizioso biochimico NO/ONOO e l'aumento dell'attività del recettore NMDA. Infatti la Iris ha scoperto che il meccanismo principale della sensibilizzazione nervosa è il Potenzamento a Lungo Termine (LTP), coinvolto nell'aumento dell'attività del recettore NMDA, nell'aumento del calcio intracellulare e nell'aumento dell'ossido nitrico e del superossido.

Alcuni ricercatori affermano che la MCS è una malattia psichica, ma questa opinione è incoerente vista l'evidenza scientifica di questi meccanismi patogenetici coinvolti nello scatenamento della sintomatologia; quindi la letteratura che sostiene l'origine psichiatrica della MCS è imprecisa.

Sono stati condotti vari studi con elettroencefalogramma, con la mappatura dell'attività elettrica cerebrale, con PET e SPECT per trovare altri meccanismi patologici e identificare anomalie strutturali nei pazienti con MCS. Nello Studio con SPECT sono state riscontrate anomalie nella perfusione cerebrale di pazienti con MCS, soprattutto nell'area del sistema nervoso centrale autonomo, rispetto ai controlli.

Un ricercatore italiano, De Luca, ha avvalorato l'ipotesi che i meccanismi biochimici patologici alla base della malattia sono sia le alterazioni degli enzimi detossificanti con riduzione dell'attività enzimatica soprattutto della catalasi, glutathione transferasi e superossido dismutasi, sia le alterazioni



REGIONE CALABRIA
Dipartimento Salute e Welfare
Tavolo Tecnico Regionale MCS

tipiche della composizione degli acidi grassi che compongono la membrana plasmatica cellulare. Tale studio spiega il perché i pazienti con la MCS hanno spesso una ridotta capacità ad eliminare le sostanze xenobiotiche e presentano spesso sintomi neurologici (10-11-12).

1.6 Predisposizione Genetica

Visti i meccanismi patogenetici, è intuibile, che le persone, le quali non eliminano bene le sostanze xenobiotiche a causa delle mutazioni degli enzimi dello stress ossidativo e della metabolizzazione dei farmaci (CYP 450), hanno una maggior predisposizione allo sviluppo della MCS con la relativa sintomatologia sistemica. I geni principalmente coinvolti sono quelli codificanti gli enzimi dello stress ossidativo e sono le Glutathione Trasferasi (GST), le SuperOssido Dismutasi (SOD), la Catalasi (CAT), la mieloperossidasi (MPO), la paraoxonasi 1 (PON1), la ossido nitrico sintetasi (eNOS) e la oxoguanina glicosidasi (OGG1). Capita spesso che persone predisposte geneticamente, aventi o delezioni genetiche per la GST o diverse mutazioni in omozigosi degli enzimi dello stress ossidativo e mutazioni dei CYP 450 per la metabolizzazione dei farmaci, non manifestano i sintomi della MCS, perché vivono in ambienti poco inquinati e quindi in assenza o con lieve esposizione alle sostanze xenobiotiche. Di conseguenza capita anche che persone non predisposte geneticamente (in assenza di mutazioni in omozigosi o delezioni), ma che vivono in ambienti inquinanti o che fanno lavori sottoposti ad esposizione a sostanze xenobiotiche, manifestano i sintomi della MCS. Quindi l'elemento fondamentale per lo scatenamento della sintomatologia e la diagnosi di MCS è il fattore ambientale con l'esposizione agli xenobiotici.

✓ Glutathione S transferasi (GST)

Le **glutathione S transferasi (GST)** sono una famiglia di isoenzimi detossificanti che catalizzano la coniugazione di varie molecole tossiche con il glutathione, riducendole a forme meno reattive e più facilmente eliminabili dall'organismo. Questi enzimi sono codificati da geni polimorfici. La **Glutathione S transferasi P1 (GSTP1)** presenta 2 polimorfismi più comuni, associati a una consistente diminuzione dell'attività dell'enzima pari a circa il 30% dell'attività. Il primo polimorfismo è quello **I105V** (frequenza 33% nei caucasici con 14% di omozigoti mutati), caratterizzato da una sostituzione di adenina in guanina sul nucleotide 313 che determina la



REGIONE CALABRIA
Dipartimento Salute e Welfare
Tavolo Tecnico Regionale MCS

sostituzione di un aminoacido alanina in valina in posizione 105. Il secondo polimorfismo è quello **A114V**, caratterizzato da una sostituzione di citosina in timina a livello del nucleotide 341 che determina la sostituzione di un aminoacido isoleucina in valina in posizione 114. La **glutathione S transferasi M1 (GSTM1)** ha polimorfismo genotipo nullo (delezione) cioè assenza del gene che causa una perdita della funzione enzimatica di circa il 30% e infine la **Glutathione S transferasi T1 (GSTT1)** con polimorfismo genotipo nullo (delezione), cioè assenza del gene che causa una perdita della funzione enzimatica di circa il 30%. Quest'ultimo genotipo polimorfico è associato a un aumentato di rischio di tumori a polmoni, laringe, vescica, prostata e cervice uterina. (13-14)

✓ **Superossido Dismutasi (SOD)**

Le **Superossido Dismutasi (SOD)** sono una famiglia di isoenzimi ossidoreduttasi che catalizzano la seguente reazione: $2O_2^- + 2H^+ \rightleftharpoons O_2 + H_2O_2$. La SOD è un importante enzima antiossidante presente in quasi tutte le cellule. Una mutazione in omozigosi di tale enzima determina un deficit di attività antiossidante con aumentato rischio di sviluppare gravi patologie. Sono presenti 3 forme di SOD. La **SOD1 zinco rame dipendente**, con gene sul cromosoma 21, localizzata nel citoplasma delle cellule. La **SOD2 manganese dipendente**, con gene sul cromosoma 6, localizzata nei mitocondri. La **SOD3 zinco rame dipendente**, con gene sul cromosoma 4, a localizzazione extracellulare. Ultimi studi hanno rivelato che un grave deficit di attività della SOD è implicato anche nella sclerosi laterale amiotrofica, con morte selettiva dei motoneuroni nel SNC e nel midollo spinale, determinante quindi una paralisi progressiva e irreversibile. (14)

✓ **Catalasi (CAT)**

La **Catalasi (CAT)** è un enzima ossidoreduttasi che catalizza la seguente reazione: $2 H_2O_2 \rightleftharpoons O_2 + 2H_2O$. La CAT è un enzima importante nella detossificazione delle cellule da specie reattive dell'ossigeno. Una carenza di attività nell'eterozigosi o un grave deficit di attività nella mutazione in omozigosi del polimorfismo del gene CAT possono indurre diverse patologie da deficit di detossificazione dai ROS. (14)



REGIONE CALABRIA
Dipartimento Salute e Welfare
Tavolo Tecnico Regionale MCS

✓ ***Paraoxonasi 1 (PON 1)***

La **Paraoxonasi 1 (PON 1)** è una glicoproteina calcio-dipendente, che circola nelle lipoproteine ad alta densità (HDL). È in grado di prevenire la perossidazione delle lipoproteine a bassa densità (LDL) e di contrastare pertanto il processo ateromasico. Il gene PON1, codificante tale proteina, appartiene ad una famiglia multigenica insieme ad altri due geni PON-simili, denominati PON2 e PON3, tutti localizzati sul braccio lungo del cromosoma 7. Sono noti diversi polimorfismi del cluster dei geni PON: il polimorfismo **Gln192Arg** nel gene PON1 è stato associato sia a rischio cardiovascolare, in quanto favorente il processo aterosclerotico (12-14-15), sia aumento della suscettibilità alla tossicità di organi fosfati, aspetto principale nei malati con la MCS, in quanto la PON1 è anche una esterasi responsabile della detossificazione degli insetticidi organo fosfati, una volta esposti a tali sostanze (16).

✓ ***Ossido Nitrico Sintetasi (NOS)***

L'**Ossido Nitrico Sintetasi (NOS)** è un enzima ossidoreduttasi che produce **ossido nitrico (NO)**, il quale, nel sistema vascolare, causa vasodilatazione, regola il flusso sanguigno, la pressione arteriosa e conferisce trombo resistenza e proprietà protettive all'endotelio dei vasi sanguigni. Una ridotta sintesi di NO o una minore bio-disponibilità causa una ridotta vasodilatazione endotelio-dipendente nei vasi sanguigni di soggetti con maggior rischio di fattori cardiovascolari, quali fumatori attivi e passivi e pazienti con ipertensione o ipercolesterolemia. La mancanza di effetti NO-mediati può predisporre ad arteriosclerosi. Il polimorfismo **786 T>C** della regione promotore del gene codificante ossido sintetasi endoteliale (NOS3) riduce la sintesi di NO endoteliale, suggerendo che i portatori di tale variazione nucleotidica sono predisposti all'insorgenza di patologie coronariche. Ma l'indicazione più importante è data dal fatto che questa riduzione è esacerbata dal fumo di sigaretta. La variante missense **Glu298Asp**, presente a livello dell'esone 7 del gene NOS3, agirebbe in sinergia con il polimorfismo della regione promotore, aumentando ulteriormente il rischio di patologie coronariche. Un raro polimorfismo VNTR localizzato a livello dell'introne 4 del gene NOS3 (**Ins>Del Introne 4**) rappresenta un fattore di rischio di infarto al miocardio (MI). La frequenza di questa variante è circa 7 volte maggiore in pazienti con MI senza conosciuti fattori di rischio secondari. Questa variante è stata inoltre associata con stenosi arteriosa, specialmente in associazione con il tradizionale fattore di rischio del fumo di sigaretta. (14-17)



REGIONE CALABRIA
Dipartimento Salute e Welfare
Tavolo Tecnico Regionale MCS

✓ ***Mieloperossidasi (MPO)***

La **Mieloperossidasi (MPO)** è un'emoproteina ossidoreduttasi che catalizza la seguente reazione: donatore + H₂O₂ ⇌ donatore ossidati + 2H₂O. Ha la funzione di detossificare le cellule dalle specie reattive dell'ossigeno come i perossidi.

✓ ***Oxoguanina Glicosidasi (OGG1)***

L'**Oxoguanina Glicosilasi (OGG1)** è un enzima riparatore dei danni del DNA indotti da radiazioni ionizzanti e da stress ossidativo. Una mutazione di tale enzima causa un deficit di attività dell'enzima stesso con conseguente accumulo di danni sul DNA da stress ossidativo e radiazioni ionizzanti.

✓ ***Citocromo P 450 (CYP450)***

I **Citocromi P450 (CYP450)** sono emoproteine a funzione ossidasi mista. Svolgono azioni detossificanti, catabolizzando sia sostanze esogene, in particolare farmaci e tossine, e sia sostanze endogene come prodotti di scarto dell'organismo. Inoltre partecipano nella catena dei trasporti di elettroni nella fosforilazione ossidativa. Un importante aspetto da non sottovalutare è quello farmacocinetico. Molto spesso i pazienti con MCS, giungono nel nostro centro dopo trattamento farmacologico con antidepressivi, ansiolitici, antipsicotici. Tale trattamento si è rilevato completamente inadeguato, perché, nella maggioranza dei casi, ha accentuato la sintomatologia, dato che i pazienti con MCS presentano spesso mutazioni genotipiche dei principali Citocromi P 450 (CYP450) con fenotipo metabolizzatore rapido, ultrarapido, intermedio, lento o ultralento. I CYP450 sono deputati proprio alla metabolizzazione e cinetica dei farmaci che gli sono stati prescritti per risolvere la sintomatologia della MCS, confusa erroneamente per patologia psichiatrica o psicologica. I citocromi coinvolti principalmente sono il **CYP2D6, CYP2C19, CYP2C9, CYP3A4, CYP3A5 e CYP1A2**. A causa della grande variabilità della predisposizione genetica e dei relativi polimorfismi, la terapia farmacologica è controindicata, salvo in casi di emergenza, per cui è necessario una terapia mirata e personalizzata, da stabilire di volta in volta in base ai risultati degli esami genetici ed epigenetici. Ai pazienti con mutazione dei CYP450, sono quindi consegnati, a seconda del tipo di mutazione e polimorfismo, dei moduli contenenti i principi attivi e i farmaci da evitare (14).



REGIONE CALABRIA
Dipartimento Salute e Welfare
Tavolo Tecnico Regionale MCS

✓ **UDP glucorosil transferasi A1 (UGT1A1)**

L' **UDP glucorosil transferasi A1 (UGT1A1)** è un enzima epatico coinvolto nella glucuronazione della bilirubina, permettendone l'eliminazione sotto forma di composto idrosolubile. Questo enzima inoltre metabolizza anche diversi farmaci o substrati esogeni. Esistono diversi polimorfismi del gene. Il più importante è l'inserzione di due nucleotidi, timina e adenina, nel TATA box del gene promotore dell'UGT1A1. Tale mutazione in omozigosi causa la sindrome di Gilbert, caratterizzata da una ridotta attività dell'enzima, deficit di glucuronazione della bilirubina, aumento della bilirubina totale con ittero intermittente (assente in persone senza la mutazione in omozigosi), e deficit di eliminazione o metabolizzazione delle sostanze tossiche, soprattutto dei farmaci, aspetto più importante nei pazienti con MCS.

1.7 Correlati endocrini e non

Secondo le osservazioni redatte dal Centro Regionale per la prevenzione, diagnosi e cura della MCS del Policlinico Umberto I, la MCS si associa spesso a disturbi endocrini tra cui la disregolazione dell'asse ipotalamo ipofisi surrene con aumentata produzione di cortisolo in seguito ad aumento dello stress, assenza di ovulazione (amenorrea) nelle donne in età riproduttiva, bassi livelli di testosterone negli uomini con infertilità e perdita di libido, tiroidite e bassi livelli di melatonina con insonnia e sonnolenza. Oltre all'associazione dei disturbi endocrini, la MCS si correla spesso ad altre due patologie, la **Sindrome da Fatica Cronica (CSF) o Encefalomielite Mialgica (ME) ed Elettrosensibilità (ES)**, formando una **triade patologica**. Si osservano, infine, correlazioni anche con altre patologie (connettiviti, vasculiti, malattie allergiche, asma non IgE mediata, fibromialgia e patologie neurodegenerative, neurologiche, dermatologiche e cardio-respiratorie).

1.8 Classificazione

A seconda della intolleranza e delle manifestazioni sintomatiche, la MCS è classificata in 4 stadi. Lo **stadio 0** è quello della **tolleranza** caratterizzata da una buona sopportazione all'ambiente circostante da parte dell'individuo.



REGIONE CALABRIA
Dipartimento Salute e Welfare
Tavolo Tecnico Regionale MCS

Lo **stadio I** è quello della **sensibilizzazione**, detto anche fase irritante, si verifica quando una persona è sottoposta ad una esposizione chimica acuta ad alte dosi o ad una esposizione cronica insidiosa. Si manifesta con dolore articolare e muscolare, cefalea, affaticamento (sindrome da fatica cronica), rossore, prurito, nausea, tachicardia, asma, dispnea, insufficiente circolazione periferica, etc. Già in questo stadio, tramite una tempestiva diagnosi con ausilio anche di esami epigenetici, è possibile identificare la presenza di sostanze xenobiotiche sugli addotti del DNA e metalli pesanti sulle metallotioneine e programmare una terapia mirata personalizzata in modo da eliminare le cause dell'inflammatione e far regredire l'intolleranza.

Lo **stadio II** è quello dell'**inflammatione** in uno o più organi. L'esposizione chimica determina una inflammatione cronica dei tessuti, degli organi e la membrana ematoencefalica perde la sua impermeabilità consentendo ai virus, oltre che agli agenti chimici, di penetrarla. La maggior parte di queste sostanze è lipofila e si insedia all'interno del cervello nella materia grigia provocando uno squilibrio endocrino (Endocrine Disruptors) con disfunzione dell'asse ipofisi ipotalamo tiroide o surrene, malattie autoimmuni, iperplasie ipofisarie, tiroidite di Hashimoto, soppressione delle ghiandole surrenali, lupus eritematosus sistemico, sclerosi multipla, fibrosi cistica, vitiligine, artrite reumatoide, vasculiti, dermatiti, asma non IgE mediata, coliti, miositi, riniti, disturbi della coagulazione sanguigna, anemie leucemie, porfiria, ostruzioni arteriali, ictus, infarti e tumori. La progressione allo Stadio III avviene con nuove esposizioni anche a basse dosi. Nel caso in cui non si sono verificate lesioni importanti ai tessuti e organi interni, il processo può essere invertito con l'evitamento chimico e con specifiche cure di disintossicazione, non ancora praticate in Italia ma solo in stati Europei ed Extraeuropei, quali per esempio Inghilterra ed America. In assenza dell'evitamento chimico e delle terapie personalizzate si passa allo stadio III.

Lo **stadio III** è quello del **deterioramento** con inflammatione cronica in seguito a esposizione chimica e conseguenti danni ai tessuti e organi (lesioni al SNC, rene, fegato e polmone, alterazioni del sistema immunitario, cancro e leucemie). Dallo stadio III è difficile regredire nello stadio II.



REGIONE CALABRIA
Dipartimento Salute e Welfare
Tavolo Tecnico Regionale MCS

1.9 Categorie a rischio

Le categorie con maggior rischio di sviluppare MCS sono:

- ✓ Lavoratori dell'industria, soggetti a esposizione acuta e cronica a prodotti chimici
- ✓ Altre categorie professionali come agricoltori a contatto con pesticidi, erbicidi, fertilizzanti ecc, come i parrucchieri e estetisti a contatto con prodotti cosmetici, deodoranti, lacche, come i tecnici radiologici, di laboratorio, odontoiatrici ecc.
- ✓ Persone che vivono o lavorano in ambienti chiusi soprattutto se in assenza di adeguato ricambio di aria, potenzialmente esposti all'inalazione di sostanze volatili (VOC) sprigionate da materiali di costruzione, moquette, apparecchiature o articoli per ufficio, fumo di tabacco ecc (18)
- ✓ Residenti in comunità la cui aria o acqua è contaminata da prodotti chimici (falde acquifere contaminate, inquinamento aereo causato da industrie, vicinanza ai siti di smaltimento dei rifiuti tossici, trattamenti aerei con pesticidi, ecc) (18-19)
- ✓ Individui che per qualche ragione si siano trovati esposti, anche solo per una sola volta, a sostanze chimiche tossiche (pesticidi, farmaci, vittime di incidenti industriali e chimici) (18)
- ✓ Reduci della Guerra del Golfo (19-20)
- ✓ Portatori di impianti di silicone (21)
- ✓ Portatori di protesi in metallo e di amalgami/a (22-23)

Sono inoltre a rischio tutti coloro che sono esposti a sostanze xenobiotiche o che vengono a contatto con esse direttamente o indirettamente sul luogo di lavoro per motivi professionali o in modo accidentale o per uso personale. Esiste, quindi, una vasta variabilità di persone a rischio di sviluppare la patologia, con o senza predisposizione genetica.



2. Diagnosi

2.1 Caratteristiche cliniche principali

Anamnesi

La gestione del paziente con sospetta MCS inizia con un esame clinico anamnestico per definire l'intensità, il momento e le modalità di insorgenza dei sintomi, dando particolare attenzione al ruolo dei fattori ambientali e alle possibili correlazioni temporali tra l'esposizione e l'esordio della sintomatologia. All'anamnesi bisogna quindi individuare l'esposizione ambientale a sostanze xenobiotiche, odorigene e non, sia indoor (prodotti impiegati per igiene della casa, moquette ecc) sia outdoor (vicinanza di insediamenti industriali o potenziali sorgenti inquinanti ecc); bisogna fare attenzione ai tipi di lavori svolti, alle caratteristiche ambientali in cui il paziente ha vissuto, alle possibili esposizioni alle sostanze eziologiche, alla presenza di amalgami e tatuaggi, ai vaccini eseguiti, alla dieta alimentare, alla presenza di possibili altre patologie correlate, alle possibili infezioni virali, ai trattamenti farmacologici eseguiti, alle radiazioni ionizzanti, ecc. È necessario inoltre identificare i sintomi mediante un dettagliato questionario Qeesi Informativo, suddiviso in 4 parti.

Esame Obiettivo

L'esame obiettivo deve essere il più accurato possibile, soffermandosi principalmente sui sintomi che il paziente manifesta con particolare attenzione alla valutazione olfattiva, psicologica, neurologica, allergologica, endocrina, cardiorespiratoria e muco-cutanea.

Sintomi Sistemici

- ✓ **Otorinolaringoiatrici:** sinusite, polipi, acufeni, otiti ricorrenti.
- ✓ **Neuropsicologici:** MCS, ADHD, depressione, depressione maniacale, emicrania, cefalee e convulsioni, tensione, nervosismo, ansia, attacchi di panico, irritabilità
- ✓ **Cardiovascolari:** aritmie, tachicardia, extrasistole, ipotensione, ipertensione, fenomeno di Raynaud.



REGIONE CALABRIA
Dipartimento Salute e Welfare
Tavolo Tecnico Regionale MCS

- ✓ **Respiratori:** asma, dispnea, laringospasmo, broncospasmo, sindrome delle vie aeree iper-reattive, tosse produttiva, riniti e sinusiti ricorrenti, insufficienza respiratoria.
- ✓ **Gastroenterologici:** dispepsia, reflusso gastroesofageo, intestino irritabile, nausea, dolore e gonfiore addominale, crampi addominali, flatulenza, diarrea.
- ✓ **Connettivali e muscolo-scheletrici:** fibromialgia, dolori articolari e muscolari, crampi muscolari, sindrome del tunnel carpale, sindrome di disfunzione dell'articolazione temporomandibolare (TMJ), artriti, lupus.
- ✓ **Dermatologici:** eritema, eczema, esantemi, eruzioni cutanee, associato a prurito.
- ✓ **Disturbi cognitivi** di apprendimento, memoria a breve termine e disturbi d'attenzione
- ✓ Vertigini, perdita di equilibrio e disorientamento.
- ✓ Insonnia e sonnolenza.
- ✓ **Disturbi endocrinologici:** infertilità nell'uomo, amenorrea, tiroiditi, disregolazione asse ipotalamo-ipofisi-surrene, perdita di libido.
- ✓ **Disturbi genito-urinari:** disuria, stranguria, infezioni delle basse vie urinarie
- ✓ **Sindrome da Fatica Cronica (CSF), detta anche Encefalomielite Mialgica (ME), ed Elettrosensibilità (ES)**
- ✓ **Sintomi da patologie correlate**

Approccio Diagnostico Multidisciplinare

La MCS è una sindrome multi sistemica di intolleranza ambientale alle sostanze chimiche, che colpisce vari apparati ed organi del corpo umano come quello respiratorio, neurologico, cardiocircolatorio, digerente, renale, muscolare, osteoarticolare, endocrino, quindi per la diagnosi è consigliabile un approccio multidisciplinare con un cardiologo, endocrinologo, dermatologo, allergologo, immunologo, pneumologo, psicologo e nutrizionista.

2.2 Questionario Qeesi

Il **Quick Environmental Exposure and Sensitivity Inventory (Qeesi)** è un questionario ideato per identificare le intolleranze multiple da sensibilità chimica (24). Nel corso degli anni, il Qeesi, ideato da Miller e Mitzel, ha subito diverse modifiche per renderlo più funzionale e pratico. La versione più



REGIONE CALABRIA
Dipartimento Salute e Welfare
Tavolo Tecnico Regionale MCS

completa del Qeesi è quella composta da 4 scale di valori, valutanti la gravità dei sintomi, le intolleranze chimiche, l'impatto ambientale e le altre intolleranze. Ogni scala ha valori progressivi da 0 a 10, dove 0 è il valore minimo indicante nessun problema e 10 è il valore massimo indicante un problema serio o disabilitante. Il Qeesi è utilizzato per:

- ✓ La ricerca, per caratterizzare e comparare le popolazioni in esame e per selezionare i soggetti e i controlli;
- ✓ La valutazione clinica, per definire il profilo dei sintomi e delle intolleranze autodiagnosticate dai pazienti. Ai pazienti può essere chiesto di compilare il Qeesi più volte in più occasioni per seguire l'andamento della malattia nel tempo o come risposta alla terapia o all'evitamento delle esposizioni;
- ✓ Le indagini sul posto di lavoro o nelle comunità, per identificare e fornire delle informazioni di autovalutazione alle persone che possono essere più soggette o che riportano nuove intolleranze. I lavoratori esposti a sostanze xeno biotiche devono avere occasione e opportunità di discutere i risultati del Qeesi con i datori di lavoro, ricercatori e medici.

In caso di inizio o peggioramento della sintomatologia a seguito di un particolare evento espositivo, i pazienti possono compilare il Qeesi con più penne o pastelli a diversi colori per mettere a confronto i sintomi prima e dopo le esposizioni. I dati del Qeesi vengono elaborati su un grafico a stella, il quale fornisce una rappresentazione grafica delle risposte del paziente in funzione della scala di gravità dei sintomi. Lo scopo di questo questionario è quello di contribuire ad identificare i problemi di salute del paziente in base alle varie esposizioni. Dal questionario Qeesi si può capire se i problemi sono iniziati dopo esposizione acuta o cronica. In uno studio realizzato con 421 persone con 4 gruppi di esposti e un gruppo di controllo, il Qeesi ha evidenziato una sensibilità del 92% e una specificità del 95% nel differenziare le persone intolleranti alle sostanze chimiche con MCS e la popolazione comune (Miller e Prihoda 1999).

Nella prima parte del Qeesi (esposizioni chimiche) viene focalizzata l'attenzione sulle sostanze con cui il paziente potrebbe essere entrato in contatto. Nella seconda parte (sintomi) si focalizza l'attenzione sul tipo di disturbi presentati dal paziente in seguito all'esposizione alle sostanze chimiche xeno biotiche. Nella terza parte (mascheramento) si individuano i fattori di esposizione



REGIONE CALABRIA
Dipartimento Salute e Welfare
Tavolo Tecnico Regionale MCS

quotidiana che possono mascherare le reazioni. Nella quarta parte (impatto della sensibilità) si valuta l'impatto della malattia sulle capacità del paziente di condurre le normali attività di vita.

Esposizioni chimiche (prima parte)

Per ogni voce , cerciate un solo numero :

1. scarichi di motore diesel o motore a gas	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
2. Fumo di sigaretta	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
3. Insetticida	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
4. Benzina , ad esempio mentre riempite il serbatoio in un distributore	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
5. Vernice o diluente per vernice	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
6. Prodotti per la pulizia come i disinfettanti, candeggina, detersivi per bagno o detersivi per pavimento	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
7. Alcuni profumi, deodoranti per l'ambiente o altre profumazioni	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
8. Catrame fresco oppure asfalto	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
9. lacca per unghie, acetone per unghie o spray per capelli	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
10. Nuovi arredi come ad esempio nuovi tappeti, una nuova tenda per doccia in plastica soffice oppure l'interno di una nuova macchina	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Risultato totale dell'intolleranza chimica (0-100)											

Valori da 0 a 19 indicano una bassa esposizione.

Valori da 20 a 39 indicano una media esposizione.

Valori da 40 a 100 indicano una alta esposizione.



REGIONE CALABRIA
Dipartimento Salute e Welfare
Tavolo Tecnico Regionale MCS

Altre esposizioni (prima parte)

1. Acqua chlorata del rubinetto	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
2. Certi cibi, come caramelle , pizza, latte, cibi grassi, carni,barbecue,cipolle, aglio, cibi con spezie oppure additivi per cibi tipo MSG (glutammato)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
3. Forti desideri inusuali per alcuni cibi, oppure ingestione di alcuni cibi come se foste dipendenti ; oppure disturbi se saltate un pasto	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
4. Disturbi dopo i pasti	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
5. Caffeina, come il caffè, tè, Snapple, bevande a base di cola , Big Red, Dr. Pepper o Mountain Dew, oppure la cioccolata	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
6. Disturbi se bevete oppure mangiate meno della vostra dose abituale di caffè, tè, soda a base di caffeina, cioccolata, o se non ingerite nessuno di tutti questi	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
7. bevande alcoliche in piccole quantità , i.e., una birra oppure un bicchiere di vino	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
8. Stoffe, gioielli in metallo, creme, cosmetici, oppure altre cose a contatto con la vostra pelle	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
9. Intolleranza o reazione allergiche gravi per i medicinali oppure le medicazioni (antibiotici, anestetici, antidolorifici, sostanze di contrasto per raggi X, vaccini oppure pillole <i>contraccettive</i>), oppure gli impianti , le protesi , le sostanze chimiche o i sistemi di contraccezione , oppure altri materiali o trattamenti di medicina, chirurgia o odontoiatria	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
10. Problemi causati da qualsiasi reazione allergica classica (asma,sintomi nasali, orticaria,choc anafilattico oppure eczema) quando siete esposti ad allergeni quali : albero, polline di erba oppure di alga, polvere, muffa, pelo di animale, punture di insetto o cibi particolari	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Risultato totale di altre intolleranze (0-100)											

Valori da 0 a 19 indicano una bassa esposizione.

Valori da 20 a 39 indicano una media esposizione.

Valori da 40 a 100 indicano una alta esposizione.



REGIONE CALABRIA
Dipartimento Salute e Welfare
Tavolo Tecnico Regionale MCS

Sintomi (seconda parte)

Per ogni voce, cerciate un numero solo :

1. Problemi con i muscoli oppure le giunture, quali sofferenza dolore, crampi, rigidità o debolezza?	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
2. Problemi di bruciore oppure irritazione degli occhi , oppure problemi con le vie respiratorie oppure il respiro, quali mancanza di respiro, tosse, oppure quantità importante di muco, scarico post-nasale, oppure infezioni respiratorie?	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
3. Problemi di cuore o di petto, quale frequenza cardiaca rapida o irregolare, tachicardia , cuore che batte , oppure oppressione toracica?	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
4. problemi di stomaco o del tubo digerente, quali dolori addominali o crampi, gonfiori addominali oppure flatulenza, nausea, diarrea oppure costipazione ?	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
5. Problemi relativi alla capacità di ragionare , quali difficoltà di concentrazione o di memoria, sensazione di essere drogato , oppure difficoltà a prendere delle decisioni?	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
6. Problemi di umore, sensazione di tensione o di nervosismo, irritabilità, depressione, attacchi di pianto o di rabbia, oppure mancanza di motivazione nel fare le cose che vi hanno sempre interessato ?	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
7. Problemi di equilibrio oppure di coordinazione i.e. intorpidimento oppure formicolio/bruciore nelle estremità, oppure di messa a fuoco con gli occhi	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
8. Problemi con la testa, come male di testa, oppure sensazione di pressione o di pienezza sul viso o nella testa	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
9. Problemi di pelle, come l'eritema , l'orticaria oppure la pelle secca?	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
10. Problemi del tratto urinario o dei genitali, come dolore pelvico oppure desiderio frequente o urgente di urinare ? (per le donne : disagio o altri problemi mestruali	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Risultato totale dei sintomi (0-100)											

Valori da 0 a 19 indicano una bassa sintomatologia,

Valori da 20 a 39 indicano una media sintomatologia

Valori da 40 a 100 indicano una alta sintomatologia, molto grave.



REGIONE CALABRIA
Dipartimento Salute e Welfare
Tavolo Tecnico Regionale MCS

Indice di mascheramento (terza parte)

Cerchiate soltanto '0' oppure '1'

1. Fumate oppure masticate del tabacco una volta alla settimana o più spesso ?	No = 0	Si =1
2. Bevete delle bevande alcoliche, birra, o vino una volta alla settimana oppure più spesso?	No = 0	Si =1
3. Consumate delle bevande con caffeina una volta alla settimana oppure più spesso?	No = 0	Si =1
4. Di solito (una volta alla settimana oppure più spesso), utilizzate un profumo, dello spray per capelli, oppure altri prodotti profumati per l'igiene personale ?	No = 0	Si =1
5. La vostra casa oppure il vostro ufficio è mai stato spruzzato con dell'insetticida oppure disinfettato l'anno scorso?	No = 0	Si =1
6. Durante la vostra occupazione attuale o durante i vostri hobbies, siete generalmente esposti (una volta alla settimana oppure più spesso) a prodotti chimici, fumo oppure fumi?	No = 0	Si =1
7. Oltre a voi, qualcun altro fuma normalmente nella vostra casa ?	No = 0	Si =1
8. Nella vostra casa, viene usato una cucina a gas oppure a propano ?	No = 0	Si =1
9. Per la pulizia dei vostri vestiti o delle vostre lenzuola o coperte, viene usato un ammorbidente profumato (liquido o a secco?)	No = 0	Si =1
10. Di solito (una volta alla settimana oppure più spesso) prendete quanto segue : degli steroidi, tipo il prednisone ; delle medicine antidolorifiche che richiedono una ricetta; delle medicine per la depressione, l'ansia, o i disturbi dell'umore; delle medicine per dormire, oppure delle droghe leggere o pesanti (<i>recreational or street</i>) .	No = 0	Si =1
Indice di mascheramento (0-10): (Numero totale con risposte		

Valori da 0 a 3 indicano un basso mascheramento.

Valori da 4 a 5 indicano un medio mascheramento.

Valori da 6 a 10 indicano un alto mascheramento.



REGIONE CALABRIA
Dipartimento Salute e Welfare
Tavolo Tecnico Regionale MCS

Impatto delle sensibilità (quarta parte)

A che punto le vostre sensibilità hanno avuto un effetto su :

1. la vostra dieta	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
2. La vostra capacità di lavorare oppure di andare a scuola	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
3. Il modo in cui arredate la casa	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
4. La scelta dei vostri abiti	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
5. La vostra capacità a viaggiare in altre città oppure a guidare un'auto	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
6. La scelta dei prodotti per l'igiene personale, quali i deodoranti oppure il trucco	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
7. La capacità di stare con gli altri e di poter partecipare a delle attività sociali, come per esempio assistere a delle riunioni, andare in chiesa, al ristorante, etc.	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
8. La scelta dei vostri hobbies oppure delle attività ricreative	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
9. Il vostro rapporto con il congiunto o la famiglia	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
10. La vostra capacità di pulire la casa, stirare, tagliare l'erba, oppure eseguire altre faccende domestiche usuali	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Risultato totale dell'impatto sulla vita (0-100)											

Valori da 0 a 11 indicano un basso impatto sulla vita.

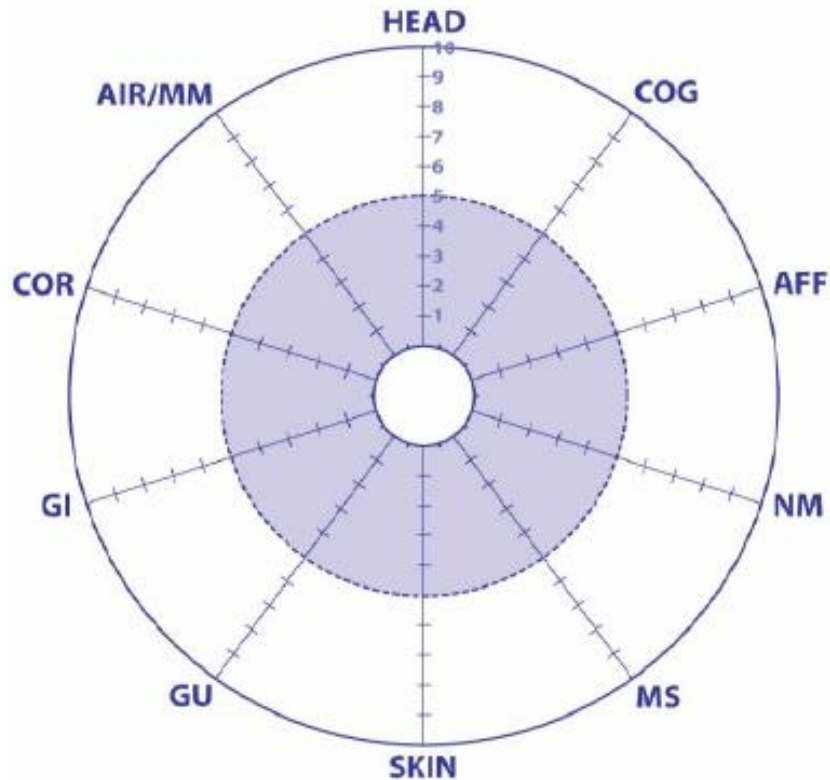
Valori da 12 a 23 indicano un impatto medio sulla vita

Valori da 24 a 100 indicano un alto impatto sulla vita.



REGIONE CALABRIA
Dipartimento Salute e Welfare
Tavolo Tecnico Regionale MCS

Stella dei sintomi qeesi



La stella dei sintomi Qeesi illustra la gravità di un sintomo prima e dopo esposizione alla sostanza chimica o tossica.

SM: sintomi muscolari, associati alla domanda 1 dei sintomi.

AIR/MM: sintomi delle vie aeree e delle membrane mucose, associati alla domanda 2 dei sintomi

COR: sintomi cardiaci e del petto, associati alla domanda 3 dei sintomi

GI: sintomi gastrointestinali, associati alla domanda 4 dei sintomi

COG: sintomi cognitivi, associati alla domanda 5 dei sintomi

AFF. Sintomi affettivi, associati alla domanda 6 dei sintomi

NM: sintomi neuromuscolari, associati alla domanda 7 dei sintomi



REGIONE CALABRIA
Dipartimento Salute e Welfare
Tavolo Tecnico Regionale MCS

HEAD: sintomi della testa, associati alla domanda 8 dei sintomi

SKIN: sintomi cutanei, associati alla domanda 9 dei sintomi

GU. Sintomi genito urinari, associati alla domanda 10 dei sintomi

2.3 Indagini di laboratorio

Vista la complessità sistemica del quadro sintomatico e clinico della patologia, sono richieste indagini di laboratorio di primo e secondo livello.

Le **Indagini di primo livello** da eseguire sono:

- ✓ Emocromo completo con formula leucocitaria,
- ✓ Dosaggio della sideremia, transferrina e ferritina,
- ✓ Dosaggio delle Ig (G, M, A, e E),
- ✓ Valutazione della glicemia,
- ✓ Protidogramma ed elettroforesi delle proteine,
- ✓ Tipizzazione linfocitaria,
- ✓ Valutazione degli indici di flogosi (VES e PCR),
- ✓ Valutazione della funzionalità renale (creatinemia e azotemia) e funzionalità epatica (GOT, GPT, γ GT, bilirubina totale e frazionata, trigliceridi, colesterolo totale, HDL e LDL),
- ✓ Valutazione degli elettroliti (Na, K, Cl, Mg).

Le **indagini di secondo livello** si eseguono in caso di correlazione di altre patologie e in caso di approfondimento clinico-diagnostico e sono:

- ✓ Valutazione della funzionalità tiroidea (FT3, FT4, TSH, Ab TG e Ab TPO)
- ✓ Assetto emocoagulativo (PT, aPTT, fibrinogeno e omocisteina)
- ✓ Assetto anticorpale (ANA, ENA, AMA, ASMA, anti ds-DNA, ANCA)
- ✓ Markers per virus dell'epatite e sierologia per CMV e EBV
- ✓ Dosaggio della vitamina B1, B6, B12, folati, C, D3, E e coenzima Q
- ✓ Esame delle urine e urinocultura
- ✓ Screening per la celiachia (Ab anti endomisio, anti transglutaminasi e anti gliadina)



REGIONE CALABRIA
Dipartimento Salute e Welfare
Tavolo Tecnico Regionale MCS

- ✓ Breath test (urea, lattosio, lattulosio)
- ✓ Spirometria globale
- ✓ CPK e isoenzimi con valutazione dell'attività della Glutathione transferasi e catalasi.

2.4 Esami diagnostici

Per la diagnosi definitiva di MCS sono necessari sia gli esami genetici che gli esami epigenetici. Gli **esami genetici** richiesti sono i polimorfismi degli enzimi dello stress ossidativo e dei CYP 450, i quali si eseguono in convenzione con codice R99 (in caso di sospetto di malattia rara), solo presso il Policlinico Universitario Sant'Andrea – Università Sapienza di Roma.

Gli **esami genetici degli enzimi dello stress ossidativo** richiesti sono:

- ✓ Glutathione Trasferasi (GST), nel polimorfismo GSTM1 (*codice di prescrizione LA 640.49*), GSTT1 (*codice prescrizione LA 640.50*) e GSTP1 A313G (*codice di prescrizione LA 646.23*). Secondo i dati elaborati dal Centro Regionale MCS, su 150 casi, il 48,7% dei sani presenta la delezione GSTM1, mentre negli MCS la delezione è presente nel 79%; invece la delezione GSTT1 nei sani e negli MCS è quasi simile (19,1% nei sani e 18,9% negli MCS). La doppia delezione GSTM1 e GSTT1 è presente nel 9,3% dei sani e nel 18,35% degli MCS.
- ✓ Superossido Dismutasi (SOD) (*codice di prescrizione LA 646.100*). Secondo i dati elaborati dal Centro Regionale MCS, i sani con mutazione in omozigosi della SOD sono il 27%, mentre gli MCS con mutazione SOD sono il 65%. Questi dati, relativi alla delezione dei polimorfismi della GST e alla mutazione in omozigosi della SOD, confermano che le mutazioni genetiche non sono i fattori eziologici della MCS, ma solo una predisposizione dovuta a una deficit di eliminazione delle sostanze xenobiotiche. Quindi la vera causa scatenante è l'esposizione e il contatto con la sostanza xenobiotica.
- ✓ Catalasi (CAT) (*codice di prescrizione LA 646.101*)
- ✓ Mieloperossidasi (MPO) (*codice di prescrizione LA 646.97*)
- ✓ Paraoxonasi 1 (PON1), nel polimorfismo PON1 A575G (*codice di prescrizione LA 646.102*) e PON1 108C/T (*codice di prescrizione LA 646.105*)
- ✓ Ossido Nitrico Sintetasi (eNOS) (*codice di prescrizione LA 646.87*)



REGIONE CALABRIA
Dipartimento Salute e Welfare
Tavolo Tecnico Regionale MCS

- ✓ Oxoguanina glicosidasi (OGG1) (*codice di prescrizione LA 646.103*)
- ✓ UDP glucosil transferasi A1 (UGT1A1) (*codice di prescrizione LA 646.36*).

Gli **esami genetici dei CYP 450** richiesti sono:

- ✓ CYP2C19 (*codice di prescrizione LA 640.44 X 10*)
- ✓ CYP2D6 (*codice di prescrizione LA 640.44 X 14*)
- ✓ CYP3A4 (*codice di prescrizione LA 646.27*)
- ✓ CYP3A5 (*codice di prescrizione LA 646.28*)
- ✓ CYP2C9 (*codice di prescrizione LA 640.46 e LA 640.47*)
- ✓ VKORC1 (*codice di prescrizione LA 640.48*)
- ✓ ABCB1 (*codice di prescrizione LA 646.29*)
- ✓ ABCC2 (*codice di prescrizione LA 646.35*)

Gli **Esami Epigenetici** non sono eseguibili negli ospedali o nei laboratori presenti sul territorio italiano, per cui non sono in convezione con il SSN. Di norma si richiedono:

- ✓ Gli **Addotti sul DNA dei leucociti**, per evidenziare le sostanze xenobiotiche legate alla doppia elica del DNA. Spesso gli addotti si legano in aree geniche impedendo anche l'espressione di altri importanti geni. Con il test degli addotti sul DNA, che di norma non deve legare nessuna sostanza, negli MCS si evidenzia la sostanza xenobiotica addotta, la quantità e il sito di adduzione del DNA. Secondo i dati del Centro Regionale MCS, i geni addotti con maggior frequenza sono DNA ligasi nel 10,71%, la SOD nel 7,1%, la GST1 nel 7,1%, la GSH-PX nel 9%. L'adduzione di questi geni, non permette nella maggior parte dei casi, l'espressione dell'enzima codificato, aggravando quindi il deficit di attività dell'enzima e di conseguenza l'attività riducente lo stress ossidativo. Sempre secondo i dati del Centro Regionale MCS, le sostanze rilevabili con maggior frequenza sono il Benzochinone, Biclorobenzene, complessi di Nickel e Mercurio, Cadmio VI, Nickel, Mercurio, Nitrosamine, Cetrimide, Pentaclorofenolo, B-naftolo, diamino composti. Con il test degli addotti sul DNA è possibile inoltre quantificare lo Zinco associato al DNA (valori normali 21-74 ng/ml). Negli MCS vi è un deficit di zinco associato al DNA.



REGIONE CALABRIA
Dipartimento Salute e Welfare
Tavolo Tecnico Regionale MCS

- ✓ Le **Metallotioneine**, per evidenziare i metalli pesanti che si sono legati a queste proteine. Di norma le metallotioneine legano per il 40% zinco e per il 60% rame (due metalli leggeri che fanno legami deboli). Negli MCS si riscontra un deficit di zinco, a volte associato anche a deficit di rame, con presenza di uno o più metalli pesanti come Mercurio, Alluminio, Piombo, Stagno, Cadmio, Arsenico, ecc. Secondo i dati del Centro Regionale MCS, su 47 casi, le metallotioneine legano Nickel in 34%, Mercurio in 34%, Alluminio in 30%, Cadmio in 19% e Cromo VI in 15%. Con lo studio delle metallotioneine, si possono dosare anche le metallotioneine, le quali negli MCS, risultano spesso inferiori ai valori normali (84-360 ug/l).

Possono essere richiesti **Altri Esami Epigenetici**, a seconda delle patologie correlate e dei casi clinici:

- ✓ Il **Profilo della Sindrome da Fatica Cronica** (CSF Profile) è uno studio dettagliato sulla capacità di produzione di ATP, capacità di conversione di ADP in ATP, attività della SOD, dosaggio del DNA libero nel plasma e dosaggio del NAD sugli eritrociti come indicatore di stato della Vitamina B3. Negli MCS si riscontra una ridotta capacità di produzione di ATP, associata a un deficit più o meno grave di conversione di ADP in ATP. Si riscontra, inoltre, un aumento del DNA libero nel plasma superiore a 9,5 ug/l indicante una degradazione tissutale di gravità direttamente proporzionale alla quantità di DNA libero nel plasma. Si riscontra, infine, una ridotta attività enzimatica della SOD, dovuta in parte alle mutazioni e in parte alla presenza di addotti sul gene della SOD, che ne impediscono la trascrizione del gene. Questo esame deve essere prescritto nei pazienti che, oltre alla MCS, presentano sintomi da Sindrome da Fatica Cronica, una patologia che spesso, insieme all'elettrosensibilità, è correlata alla MCS, determinando una triade patologica.
- ✓ Il **test di sensibilità linfocitaria alle sostanze xenobiotiche** è un LTT più dettagliato evidenziante le sostanze xenobiotiche che hanno causato una maggior sensibilità dei linfociti. La presenza di un allergene anche a basse dosi, causa nei linfociti un passaggio di calcio intracellulare, che può essere misurato con metodica in fluorescenza, usando calcio radiomarcato. La sensibilizzazione si manifesta quando il flusso di calcio intracellulare è maggiore di 200nmol/litro. Secondo i dati del Centro Regionale MCS, su 58 casi, le sostanze più coinvolte nella sensibilità linfocitaria sono il Nickel nel 24%, mercurio inorganico nel



REGIONE CALABRIA
Dipartimento Salute e Welfare
Tavolo Tecnico Regionale MCS

17%, mercurio organico nel 16%, alluminio nel 16%, benzoato nel 16%, piombo nel 16%, formaldeide nel 14%, metabisolfiti nel 14%, cadmio nel 10%.

- ✓ **Il test di sensibilità linfocitaria chimica ed elettrica**, è una variante del precedente test, prescritto nei pazienti, che oltre alla MCS, presentano anche sintomi di elettrosensibilità. Una volta identificata la sostanza chimica a cui i linfociti sono sensibili, i linfociti sono esposti a un campo elettromagnetico, in modo da analizzare la variazione del flusso di calcio intracellulare prima e dopo esposizione al campo elettromagnetico. Si è elettrosensibili alla relativa sostanza xenobiotica, quando il flusso di calcio intracellulare è maggiore di 125 nmol/litro.
- ✓ Lo **studio della glutathione transferasi nel siero e negli eritrociti** serve a dosare con precisione la quantità dell'enzima in modo da avere un ulteriore dato diagnostico in correlazione alle possibili mutazioni o delezioni dell'enzima stesso.
- ✓ Lo **studio in microscopia in fluorescenza della membrana plasmatica e mitocondriale** ci mostra e identifica i danni da stress ossidativo sulla membrana plasmatica e mitocondriale e sul citoscheletro. Questo studio viene prescritto nei casi in cui al paziente è necessaria una relazione specialistica diagnostica più accurata.
- ✓ Lo **studio della Nagalase** misura l'attività della α -N-acetilgalattosaminidasi nel sangue, un enzima di degradazione della matrice extracellulare, che risulta aumentato nelle malattie infettive e post infettive con disregolazione immunitaria. È prodotto per lo più dalle cellule tumorali. La nagalase deglicosila la proteina DBP (nota come proteina Gc), precursore del più importante fattore di attivazione macrofagica (MAF). La proteina Gc trasporta un trisaccaride N-acetilgalattosamina. Attraverso la deglicosilazione il trisaccaride viene rimosso dalla proteina Gc. La proteina Gc glicosilata non può più essere convertita in MAF. Questo test è prescritto nei pazienti con MCS che presentano una sospetta infezione virale o post virale.
- ✓ **Altri esami epigenetici**

In caso di patologie correlate sono richiesti altri indagini di laboratorio ed esami diagnostici specifici (come ECG, RX, TC, RM, laringoscopia, EGDS, ENG, PET, SPECT). L'integrazione degli esami genetici, epigenetici, di laboratorio e diagnostici è necessaria per una corretta diagnosi della MCS e per impostare una giusta terapia.



REGIONE CALABRIA
Dipartimento Salute e Welfare
Tavolo Tecnico Regionale MCS

2.5 Diagnosi differenziale

La MCS viene spesso curata e classificata sia come malattia psichiatrica e psicosomatica, sia come malattia allergica. Nel primo caso viene curata con antipsicotici, antidepressivi, ansiolitici, i quali spesso vanno ad aggravare il quadro clinico e sintomatologico visto le frequenti mutazioni dei CYP 450, responsabili della metabolizzazione dei farmaci prescritti come terapia. Nel secondo caso la viene trattata con farmaci cortisonici, antinfiammatori e antistaminici. Come abbiamo potuto vedere nei meccanismi eziopatogenetici ed eziopatologici, la MCS non è una malattia IgE mediata e neanche una patologia psichiatrica e psicosomatica, quindi tali terapie si sono rilevate in entrambi i casi inefficaci per la prevenzione e terapia della malattia.



3. Terapia

3.1 Aspetti generali

Allo stato attuale delle conoscenze scientifiche non è possibile determinare un protocollo standard di trattamento farmacologico o nutrizionale della MCS. Il trattamento terapeutico deve essere mirato e personalizzato sia in base alle predisponenti caratteristiche genetiche dei polimorfismi degli enzimi dello stress ossidativo e dei CYP450, deputati alla metabolizzazione dei farmaci, sia in base alle sostanze che risultano intolleranti e che spesso variano da paziente a paziente. Inoltre, la maggior parte dei pazienti con MCS risulta intollerante anche a molti farmaci a causa della enorme sensibilità agli addensanti, agli eccipienti e a qualsiasi altra sostanza non tollerata, contenuta all'interno del farmaco, quindi spesso è necessario una preparazione galenica del solo principio attivo. È indispensabile una buona alimentazione, privilegiando prodotti biologici, privi di sostanze xenobiotiche, metalli pesanti, coloranti, conservanti e qualsiasi altra sostanza intollerante.

Gli obiettivi primari della terapia sono:

- ✓ L'evitamento dell'esposizione alle sostanze xenobiotiche utilizzando l'ausilio anche di mascherine protettive.
- ✓ L'individuazione di alimenti tollerati e di farmaci da usare in caso di emergenza e urgenza (antistaminici, cortisonici, antileucotrienici, sodio cromoglicato) (25-26)
- ✓ Correzione dei deficit ossidativi, delle alterazioni elettrolitiche e di tutti i parametri clinici alterati.

Alcuni pazienti con MCS riportano una scarsa ossigenazione tissutale, come effetto della esposizione alle sostanze tossiche e dello stress ossidativo (27-28) o come conseguenza della infiammazione neurale, che riduce il flusso di sangue nei vasi (29), e presentano reazioni di carattere cardio-respiratorio associato ad astenia e confusione mentale. Per tali motivi è richiesta una terapia con ossigeno gassoso tramite gorgogliatore in vetro o tubo di Tygon o occhialini privi di lattice (30-31-32).



REGIONE CALABRIA
Dipartimento Salute e Welfare
Tavolo Tecnico Regionale MCS

Il Glutathione Ridotto è indispensabile per l'eliminare la tossicità sugli addotti del DNA e sulle metallotioneine; ma tale trattamento terapeutico è controindicato se il paziente ha uno o più amalgami. Per eseguire la terapia con glutathione, in casi di presenza di amalgami, è necessaria la rimozione delle amalgami secondo determinati protocolli di protezione e rimozione. Al Glutathione vanno associati altri trattamenti personalizzati in base alla presenza dei deficit ossidativi, delle alterazioni elettrolitiche e dei relativi parametri vitali alterati.

In alcuni pazienti, è necessaria una fleboterapia con diversi principi attivi, sempre personalizzati a seconda delle caratteristiche genetiche, epigenetiche e del quadro sintomatologico.

Per un miglior successo terapeutico è essenziale cambiare ambiente dove si vive, trovarne quindi uno dove le esposizioni alle sostanze xenobiotiche siano nettamente inferiori rispetto al luogo dove si è manifestata la sintomatologia, e iniziare una dieta alimentare fatta di prodotti prevalentemente biologici privi di coloranti, conservanti, pesticidi, erbicidi, fertilizzanti e sostanze intolleranti.

Per poter valutare l'efficacia della terapia è consigliabile ripetere dopo un anno circa gli esami epigenetici, almeno quelli più importanti (valutazione degli addotti sul DNA e metallotioneine).

La terapia, a causa dell'assenza di protocolli standard, ma personalizzati in base alle caratteristiche genetiche ed epigenetiche, delle intolleranze e del quadro sintomatico del paziente è quindi la parte più complessa e delicata di tutto iter diagnostico e terapeutico della MCS.

3.2 Protocolli terapeutici personalizzati

In paesi in cui l'MCS è stata riconosciuta come patologia sono utilizzati diversi protocolli terapeutici sempre personalizzati.

- ✓ Il **NAET (Nambudripads Tecnica Allergy Elimination)**, scoperto dal Dr. S. Devi Nambudripad, agopuntore e chiropratico, nel novembre del 1983 è caratterizzato da bilanciamento energetico, test e le procedure di trattamento di agopuntura, chiropratica, nutrizione e kinesiologia. Mentre il paziente tiene un allergene o di un flacone contenente l'impronta energetica di un allergene, il medico stimola i punti di digitopressione specifici del corpo con un piccolo elettro-agopuntura, strumento laser per eliminare blocchi di energia nel



REGIONE CALABRIA
Dipartimento Salute e Welfare
Tavolo Tecnico Regionale MCS

meridiano selezionato. Gli individui affetti da elettrosensibilità dovrebbe fare ulteriori ricerche e consultare un medico prima di provare NAET.

- ✓ L'**EPD (Enzimi Potenziati di desensibilizzazione)** è una forma di immunoterapia per le allergie vere, che è stato sviluppato dal Dr. Len McEwen nel Regno Unito nel 1960, e consiste nell'iniezione di una piccola quantità di allergene mescolato con un enzima beta-glucuronidasi, che accresce la capacità immunizzante dell'allergene iniettato. Tale protocollo non è più in vigore negli USA.
- ✓ La **LDA (terapia di immunodesensibilizzazione a basso dosaggio)** è una versione migliorata dell'EPD, sviluppato nel 2003. Utilizza come principio attivo lo stesso enzima dell'EPD, cioè la beta-glucuronidasi, la quale attiva dosi estremamente minuscole di allergeni e stimola la produzione di linfociti T reg (soppressori), i quali inducono lo switch off dei linfociti Th (inibendoli). All'inizio LDA deve essere somministrato ogni due mesi, poi con il passar del tempo le somministrazioni intradermiche si riducono a piccole dosi.

Nel Centro Regionale per la prevenzione, diagnosi e terapia della MCS dell'AOU Dulbecco di Catanzaro ex presidio Mater Domini, non è ancora possibile effettuare questi tipi di terapia, vista l'assenza di strumentazioni e fondi per programmare questi trattamenti. Molti pazienti quindi richiedono di poter eseguire tali terapie in strutture estere. Un paradosso tutto italiano: non ci sono fondi per poter effettuare nel Centro Regionale di Prevenzione, Diagnosi e Terapia delle MCS queste terapie di immuno desensibilizzazione a basse dosi, ma si autorizzano i pazienti con MCS a eseguire tali cure all'estero, con rimborsi onerosi delle cure eseguite in territori extranazionali.



4. Struttura di Accoglienza

4.1 Modalità di accesso

La struttura di accesso e accoglienza ambulatoriale deve essere dislocata presumibilmente al piano terra con ingresso indipendente o ai piani superiori raggiungibile con scala esterna, evitando l'attraversamento di reparti di degenza o sale di attesa in genere affollate. La struttura deve essere il più lontano possibile da area preposta alla raccolta o smaltimento dei rifiuti, dalla lavanderia, dai laboratori chimici, da sale operatorie o reparti radiologici o chemioterapici, da caldaie di riscaldamento, centraline elettriche, ripetitori di telefonia mobile, wi-fi.

Le stanze devono affacciare su un cortile o una strada poco trafficata così da poter arieggiare tra una visita e l'altra, se necessario, o almeno nelle prime ore del mattino. Nel caso affacciasse su un giardino, bisogna accertarsi che non vengano usati pesticidi, erbicidi, fertilizzanti o fitofarmaci chimici. Prima di scegliere le stanze da adibire ad ambulatorio per MCS è opportuno effettuare le misurazioni dei campi elettromagnetici per assicurarsi che siano al di sotto della soglia stabilita dalla legge (inferiore a 0,1 volt/metro, soglia indicata dallo scienziato Roger come tollerante dai malati elettrosensibili più gravi), soprattutto se ci sono fonti elettromagnetiche nelle vicinanze, come elettrodi, cabine elettriche, ripetitori di telefonia mobile o apparecchiatura che utilizzi wi-fi.

4.2 Percorso

Non si deve consentire l'accesso in ambulatorio per MCS a chi indossa profumi, lacche per capelli, deodoranti, tracce di fumo di sigaretta. Non si devono usare profumatori di area. La soluzione più idonea è avere un vestibolo di pre-ingresso o uno spogliatoio accanto all'ambulatorio, dove il personale sanitario si può cambiare il camice che usa generalmente per l'ospedale e indossarne uno "per MCS" di cotone, lavato solo con acqua e bicarbonato o detersivo senza profumi (Ulrich). Si può predisporre un Kit contenente camice, guanti, tubi dell'ossigenazione senza lattice e senza ftalati (per esempio tygon), mascherina per l'ossigeno in silicone facilmente riutilizzabile con un lavaggio con saponi adeguati. Se serve toccare il malato si possono usare guanti in vinile senza polvere o guanti in cotone. I guanti della farmacia non sono adatti perché trattati con biocidi.



REGIONE CALABRIA
Dipartimento Salute e Welfare
Tavolo Tecnico Regionale MCS

4.3 Struttura

La struttura di accesso e accoglienza ambulatoriale per MCS deve essere realizzata internamente con materiali atossici e inodori (marmo non trattato, maioliche, calce naturale, vetro, acciaio porcellano, alluminio anodizzato), secondo le indicazioni usate nelle Unità Ambientali Controllate degli ospedali internazionali per MCS. Il modo più economico e immediato per riadattare una stanza per la degenza di un malato di MCS è rimuovere meccanicamente lo strato superficiale del muro (almeno 1 cm, di più se c'è contaminazione da muffa) e applicare un nuovo intonaco di calce pura al 100%, e rivestire le pareti di maioliche così da evitare i primi mesi di emissione odorosa della calce.

I mobili devono essere di vetro, acciaio non trattato, alluminio, plexiglas o plastica rigida ed inodore. Nei mobili non devono essere presenti parti in gomma vulcanizzata e, in caso di mobili in acciaio bisogna detergerli bene prima dell'utilizzo per rimuovere tutti i residui oleosi della lavorazione.

I tendaggi e la biancheria, se necessari, devono essere fatti di cotone 100% lavato solo con detersivo inodore e disinfettati esclusivamente con perossido di idrogeno. Le luci devono essere ad incandescenza e assolutamente non fluorescente, ma è importante che ci siano finestre, perché spesso i malati elettrosensibili non tollerano del tutto la luce a fluorescenza. Gli Infissi devono essere in alluminio con guarnizioni di plastica dura, più inodori rispetto alla plastica morbida. Si può usare il silicone a base neutra, non aceto.

Nel caso vi sia un sistema di ventilazione centralizzato è necessario purificare l'aria prima che acceda nell'ambulatorio per pazienti con MCS. La purificazione deve avvenire esclusivamente con filtri ai carboni attivi, filtri HEPA, zeolite tenuti insieme meccanicamente e senza colle o siliconi. I canali di ventilazione/purificazione dell'aria e riscaldamento devono essere in metallo.

Se un paziente con MCS deve rimuovere otturazioni in amalgama dentale, in una struttura odontoiatrica, è vitale la presenza di una stanza a parte, provvista di un efficiente sistema di aspirazione dell'aria con bocchette in alto e vicino al pavimento perché i metalli pesanti, come il mercurio, tendono a depositarsi verso il basso. La camera per la rimozione dell'amalgama deve contenere anche: aspirazione clean-up con separatori dell'amalgama dentale affinché non entri nel circolo delle acque reflue, ossigeno gassoso e trapano a bassi giri come fresa a fiamma fissur bur. Il



REGIONE CALABRIA
Dipartimento Salute e Welfare
Tavolo Tecnico Regionale MCS

paziente con MCS o pluriallergie deve soggiornare in questa stanza lo stretto tempo necessario per la rimozione dell'amalgama e subito dopo deve essere fatto accomodare in una stanza a parte dove si effettuano tutte le terapie di ricostruzione dentaria.

4.4 Pulizia

Le pulizie dei locali di accesso e accoglienza della struttura per MCS deve essere fatta con macchinari a vapore che hanno tubi e caldaia in acciaio senza parti in plastica, oppure con acqua e bicarbonato e/o perossido di idrogeno successivamente sciacquato con acqua e bicarbonato in caso in cui sia necessaria la disinfezione. Tutti gli utensili devono essere ad esclusivo uso di tali ambienti. In caso di ricovero deve essere disponibile una camera singola con le suddette caratteristiche sopra citate nel rispetto delle politiche di accesso e accoglienza, con le caratteristiche di struttura citate e rispettando anche i parametri di pulizia.



5. Percorso ambulatoriale di presa in carico del paziente

Fasi di studio nei pazienti con MCS

Le fasi che saranno attuate in ciascun paziente che afferirà all'ambulatorio con una presunta diagnosi di MCS o con un quadro clinico altamente probabile di MCS sono così schematizzate:

Fase 1) valutazione clinica e documentale: in tale fase, che sarà attuata dal gruppo della Farmacologia Clinica dell'AOU Dulbecco, anche mediante l'ausilio della telemedicina per i pazienti con difficoltà a raggiungere la sede, si effettuerà una valutazione dello stato di salute dei pazienti finalizzata alla individuazione dei fattori predisponenti lo sviluppo della malattia, inoltre la valutazione documentale consentirà di definire la presenza di fattori clinici che possano essere alla base dello sviluppo della sintomatologia stessa (es. ipereosinofilia, aumento livelli istamina, alterazione bilancio idroelettrolitico)

Fase 2) Orientamento diagnostico: una volta valutata terminata la fase 1 si può procedere, se vi sono gli elementi a rispondere al quesito clinico del paziente che può essere quale terapia assumere per un dato quadro clinico, quale farmaco evitare per evitare che si manifesti la MCS. Se non vi sono elementi sufficienti si procede alla fase 3 o alla fase 4 di quale approfondimento sia necessario

Fase 3) Consulenza clinica: in questo ambito per i dati anamnestici o di laboratorio, è possibile che sia utile ottenere una consulenza specialistica. Più frequentemente, dall'esperienza maturata fino ad ora, le consulenze maggiormente necessarie possono essere la consulenza psichiatrica, volta a valutare quanto lo stato di salute mentale possa essere determinante nello sviluppo della sintomatologia clinica; la consulenza gastroenterologica, volta a valutare se la presenza di alterazioni intestinali possono essere responsabili dello sviluppo della MCS dal momento che l'aumentata permeabilità intestinale può facilitare il passaggio di allergeni dal tubo intestinale al circolo ematico responsabili pertanto del richiamo delle cellule immunitarie con il conseguente sviluppo del quadro di sensibilità multipla; consulenza odontoiatrica, tale sarà richiesta per definire il ruolo degli apparati odontoiatrici nello sviluppo del quadro clinico di sensibilità chimica multipla.



REGIONE CALABRIA
Dipartimento Salute e Welfare
Tavolo Tecnico Regionale MCS

Fase 4) Approfondimento diagnostico: Valutazione metabolica: in tale fase si procederà alla valutazione della espressione dei citocromi coinvolti nel metabolismo dei farmaci e dei trasportatori coinvolti nel trasporto dei farmaci. In particolare, si valuterà mediante utilizzo di RT-PCR, l'espressione dei citocromi coinvolti nel metabolismo dei farmaci utilizzati dai singoli pazienti, tra questi:

CYP 2C9*2 C430T Polimorfismo Omozigote normale Variazioni genetiche del C430T: normale: C/C Mutato T/T

CYP 2C9*3 A1075C Polimorfismo Eterozigote Variazioni genetiche del A1075C normale: A/A Mutato C/C Eterozigote A/C

VKORC1 G-1639A Polimorfismo Eterozigote Variazioni genetiche del 1639G>A normale: C/C Mutato T/T

GSTP1 A313G analisi mutazionale Omozigote normale A/A Eterozigote A/G Omozigote mutato G/G

CYP3A4*1B analisi mutazionale Omozigote normale A/A Eterozigote A/G Omozigote mutato G/G

CYP3A5*3 analisi mutazionale Omozigote G/G (*3/*3) Eterozigote G/A (*3/*1) Omozigote A/A (*1/*1)

Omozigote G/G l'allele*3 ha frequenza maggiore al 90% nella popolazione caucasica. La mancanza dell'allele e quindi la presenza del nucleotide A comporta un aumento dell'attività del CYP3A5

CYP2C19*1/17 (-806C>T)

CYP2C19*4 (1A>G)

CYP2C19*2 (19154G>A)

CYP2C19*3 (17948G>A)



REGIONE CALABRIA
Dipartimento Salute e Welfare
Tavolo Tecnico Regionale MCS

Tra i trasportatori valutati in RT-PCR con metodica simile a quella usata per i citocromi, saranno monitorate, a seconda dei casi e delle necessità, le pompe anioniche e cationiche e l'attività della glicoproteina P.

Prick test: sono test cutanei per il controllo della reazione allergica a dosi scalari di farmaci. Si utilizzeranno farmaci anestetici utilizzabili per via iniettiva al fine di escludere il ruolo di eventuali eccipienti, coloranti o conservanti sullo sviluppo di una eventuale sensibilità.

Valutazione dello stato di disbiosi intestinale: Consiste nella quantificazione di due sostanze, derivate dal metabolismo dell'aminoacido triptofano, presenti nelle urine: l'indicano e lo scatolo. Il triptofano assunto con la dieta subisce un processo di metabolizzazione ad opera di alcune specie batteriche intestinali, dei generi *Bacteroides* e *Clostridium*. Dal punto di vista biochimico, la perdita della catena laterale del triptofano porta alla produzione di un metabolita che prende il nome di indolo.

Quando i due valori (l'indicano e scatolo) sono nella norma vuol dire che il soggetto è eubiotico, cioè la sua flora batterica intestinale è in buona salute. Il disbiosi test ci dà anche alcune indicazioni sul tratto dell'intestino che soffre maggiormente di uno squilibrio della flora batterica: se è alterato il valore dell'indicano, è l'intestino tenue ad essere più sofferente, se invece è lo scatolo ad essere aumentato il problema è soprattutto a carico dell'intestino crasso, in particolar modo del colon (un altro esame utile in caso di problemi della zona colon-rettale è la visita colonproctologica).

Se risultano alti entrambi i valori, allora vuol dire che il dismicrobismo riguarda sia l'intestino tenue che crasso.

Fase 5) Rivalutazione e follow-up in gruppo multidisciplinare, ciò consentirà una presa in carico globale del paziente e una appropriata gestione clinico terapeutica degli stessi. Anche tale fase potrà avvenire mediante l'ausilio della telemedicina.



6. Protocollo di Ospedalizzazione

Esistono diverse esperienze cliniche e protocolli (33) di ricovero ospedaliero per i pazienti con MCS anche in Italia. Al momento ci risulta che il G.B. Grassi di Roma ha adottato ufficialmente un protocollo di accoglienza di pronto soccorso per i pazienti con MCS (protocollo del Mercy Medical Center di New York) (34). Altri Ospedali come il Policlinico Sant'Andrea di Roma, hanno adottato tali protocolli per casi eccezionali per la cura di pazienti con MCS.

Istruzioni di base

Questo protocollo si deve applicare a tutti i pazienti con MCS e ai pazienti con una storia di allergia alle sostanze chimiche contenute in profumi, insetticidi, detersivi, saponi per la casa ecc.

- ✓ Tutti i prodotti usati per la pulizia della stanza del paziente e dove si sposta il paziente, devono essere prive di sostanze chimiche.
- ✓ Lo staff medico e sanitario non deve indossare profumi o deodoranti.
- ✓ Non bisogna usare deodoranti per ambienti o prodotti per i mobili nella stanza del paziente.
- ✓ Bisogna usare detersivi non tossici: Aceto (da risciacquare bene), Borace, Bicarbonato di Sodio, soluzioni per la pulizia senza fragranza.
- ✓ Bisogna usare lenzuola, federe e tovaglie di cotone 100%
- ✓ Le allergie del paziente devono essere registrate nell'archivio degenti sulla cartella permanente del paziente, che sarà recuperato in caso di nuovo ricovero ospedaliero.
- ✓ Molti pazienti spesso presentano allergie multiple anche agli alimenti
- ✓ Bisogna sciacquare tutte le attrezzature prima di portarle nella stanza del paziente

Indicazioni per la zona di trattamento del paziente

- ✓ Fascia gialla in cotone
- ✓ Kit di aspirazione
- ✓ Guanti chirurgici privi di lattice
- ✓ Guanti per esami privi di lattice e di polveri



REGIONE CALABRIA
Dipartimento Salute e Welfare
Tavolo Tecnico Regionale MCS

- ✓ Prodotti per la pulizia senza profumi e fragranze e perossido di idrogeno
- ✓ Soluzioni per la fleboclisi al 5% di destrosio in 1000cc di acqua
- ✓ Maschera per ossigeno in porcellana, tubo in Tygon o occhialini latex free
- ✓ Soluzione di elettroliti al 5% Travert 1000cc (in vetro)
- ✓ Due segnali gialli di allergia per la MCS
- ✓ Soluzioni di bicarbonato di sodio al 500cc in fiale di vetro
- ✓ Kit per la somministrazione in endovena in fiale di vetro
- ✓ Lenzuola, federe, tovaglie, asciugamani di cotone sterile, cuscini di cotone, tuniche lavate con detergenti non profumati e privi di ammorbidente
- ✓ Cerotto di carta
- ✓ Valvola a farfalla per endovena
- ✓ Valvola di regolazione
- ✓ Velcro tourniquet / sfigmomanometro a bracciale
- ✓ Saponi naturali per lo staff
- ✓ Maschere
- ✓ Soluzione salina normale al 0,9% in 1000cc (in vetro)

Ciascuna unità deve avere un proprio carrello privo di lattice, specifico per l'area in cui questo protocollo è in vigore.

Procedure Speciali

- ✓ Bisogna assicurare il paziente, dicendogli di avere capito la sua sensibilità chimica multipla.
- ✓ Non usare profumi, deodoranti o fumare mentre si è in servizio
- ✓ Rimuovere il paziente da qualsiasi ambiente a lui ostile. Se ha una reazione ostile, bisogna spostare il paziente all'area aperta
- ✓ Usare equipaggiamento personale del paziente quando possibile
- ✓ Indossare guanti privi di lattice
- ✓ Evitare di somministrare flebo o farmaci, se possibile, fino a quando il paziente non sia stato trasportato a destinazione a meno che ci sia un rischio effettivo per la sua vita



REGIONE CALABRIA
Dipartimento Salute e Welfare
Tavolo Tecnico Regionale MCS

Pronto Soccorso

- ✓ Bisogna contattare immediatamente il medico del paziente con MCS per avere istruzioni speciali.
- ✓ Verificare se il paziente indossa o porti con sé un messaggio di allarme sanitario.
- ✓ Verificare la presenza nell'archivio informatico dell'ospedale la presenza di un protocollo di ospedalizzazione relativo al paziente.
- ✓ Nessun trattamento, nessuna endovena, nessun farmaco o test deve essere somministrato al paziente con MCS senza l'approvazione preventiva del medico personale, a meno che non ci sia un reale rischio per la vita.
- ✓ Isolare immediatamente il paziente con MCS da altri pazienti e visitatori.
- ✓ Il paziente deve essere portato in stanza di pronto soccorso con codice di priorità (se possibile bisogna rimuovere tutti i prodotti in lattice e dire al Servizio Ambientale di pulire la stanza con prodotti idonei privi di fragranze e profumi, ammessi dai protocolli, prima di far entrare il paziente).
- ✓ Prendere il kit per MCS dal centro di fornitura per il trattamento di questi pazienti

Prima del ricovero del paziente nella stanza

- ✓ Notificare al Centro Servizi Ambientale la presenza di un paziente con MCS e metterlo in una stanza privata
- ✓ Togliere tutti i prodotti in lattice, i separé e le tende dalle finestre della stanza del paziente.
- ✓ Pulire la stanza secondo le indicazioni già fornite in sezione 4.4 Pulizia
- ✓ Appendere tende di cotone al 100% come separé
- ✓ Rifare i letti con federe e lenzuola di cotone 100%, lavate con detergenti naturali non profumati e senza ammorbidente
- ✓ Installare un nuovo contenitore di siringhe nella stanza
- ✓ Mettere un purificatore dell'aria (con filtro Hepa Plus e filtro di carbone) nella stanza del paziente e accenderlo (Il filtro e kit per MCS si prendono nel centro di fornitura).

Farmacia



REGIONE CALABRIA
Dipartimento Salute e Welfare
Tavolo Tecnico Regionale MCS

- ✓ Usare bottiglie di vetro per la soluzione endovena.
- ✓ Non usare farmaci in sostituzione di altri farmaci prima del consulto del medico personale.
- ✓ I pazienti con MCS possono reagire a coloranti, conservanti, dolcificanti, aromatizzanti artificiali, all'amido di cereale o a qualsiasi altro eccipienti
- ✓ Le capsule spesso sono più sicure delle tavolette
- ✓ Monitorare le medicazioni dei pazienti con MCS elencando tali pazienti sotto la voce "Codice di Alta Allergia"

Valutazione per l'ammissione

- ✓ Bisogna valutare tutti i pazienti in ammissione all'Ospedale riguardo alle allergie
- ✓ Bisogna tenere Epinefrina disponibile
- ✓ I pazienti con MCS devono alloggiare possibilmente in una stanza privata, seguendo le procedure di preparazione della stanza
- ✓ Prendere il Kit per la MCS
- ✓ Bisogna mettere una fascia gialla sul braccio del paziente in modo da identificare il paziente con la MCS
- ✓ Bisogna mettere un cartello con la scritta MCS sul letto del paziente e fuori dalla porta della sua stanza
- ✓ Bisogna mettere "MCS" sotto "isolamento" nel profilo del paziente e stamparlo sul foglio d'ordine nel reparto di ricevimento
- ✓ Al paziente deve essere fornita acqua distillata da bere in bottiglia di vetro
- ✓ Notificare al Centro Servizi Nutrizionali la presenza di un paziente con MCS, in modo tale che tale centro intervisti il paziente per essere a conoscenza delle sostanze allergiche e programmare un corretto piano alimentare.
- ✓ Bisogna chiedere al paziente di descrivere tutte le procedure che lo hanno aiutato a ridurre la gravità dei sintomi e delle reazioni. Bisogna segnare tali informazioni sul registro medico. I suggerimenti del paziente possono comprendere temi come la somministrazione di ossigeno, acqua da bere, mangiare frutta fresca o altri alimenti tollerati, bere una soluzione di acqua e bicarbonato (un cucchiaino da the per mezza tazza di acqua), fare la doccia.



REGIONE CALABRIA
Dipartimento Salute e Welfare
Tavolo Tecnico Regionale MCS

Servizi Nutrizionali

- ✓ I pazienti con MCS hanno bisogno di una dieta particolare. L'alimentazione deve comprendere possibilmente non alimenti elaborati ed escludere farina d'avena, purè di patate e altri mix pre impacchettati come salse, zuppe ecc. Gli alimenti non devono contenere coloranti, conservanti, insaporitori artificiali, dolcificanti artificiali, OGM.
- ✓ Bisogna dare al paziente acqua distillata priva di cloro. Il cibo e le bevande devono essere in contenitori di vetro.
- ✓ Su ordine del medico, si può permettere al paziente di portare cibo proprio e supplementi dietetici.
- ✓ Bisogna registrare le esigenze alimentari del paziente nella cartella clinica per un futuro ricovero.

Procedure di sicurezza

- ✓ Tutti gli addetti dell'ospedale e i visitatori devono rivolgersi all'infermiere/a del paziente prima di entrare nella stanza del paziente
 - ✓ Il paziente deve essere possibilmente isolato dagli altri pazienti e dai visitatori per tutto il tempo. Se il paziente deve essere trasportato in un altro locale della struttura ospedaliera, deve indossare la maschera R-95.
 - ✓ Lo staff che si occupa del paziente non deve indossare profumi e deodoranti e non deve fumare in caso di servizio. Attenzione particolare deve essere riservata anche al camice, il quale deve essere lavato con detergenti naturali privi di profumi
 - ✓ Lo staff deve lavarsi le mani con saponi naturali privi di fragranze e profumi e indossare guanti privi di lattice prima di toccare il paziente
 - ✓ Non si devono tenere piante e fiori nella stanza del paziente
 - ✓ Non si devono usare disinfettanti alcolici sul paziente, l'alcool per uso alimentare va bene.
 - ✓ Non bisogna fare iniezioni attraverso oblò in lattice
 - ✓ Bisogna rimuovere la parte superiore delle fiale prima di estrarre il farmaco
 - ✓ Il paziente deve lavarsi con prodotti che gli sono familiari per evitare reazioni.
 - ✓ I prodotti derivati dal petrolio, come il gel K-Y, non devono essere usati
-



REGIONE CALABRIA
Dipartimento Salute e Welfare
Tavolo Tecnico Regionale MCS

- ✓ Se il paziente con MCS deve sostenere un intervento chirurgico, si deve avvisare il reparto di Anestesia con largo anticipo in modo che il medico possa discutere con il paziente di quale anestesia e antidolorifico utilizzare.

Istruzioni per il 118

Al fine di garantire un soccorso ai pazienti con MCS, è proibito l'uso di deodoranti ambientali nell'ambulanza e il personale del 118 non deve indossare profumi e deodoranti. Ogni presidio di emergenza deve essere fornito di un kit latex free comprendenti guanti, camici, mascherina per il personale e occhialini per l'ossigeno per il paziente, di saponi naturali privi di fragranze, di perossido di idrogeno, di bottiglie di vetro per la fleboclisi e di rotoli di alluminio.

Quando sono chiamati a soccorrere un paziente con MCS, gli operatori del 118 devono rimuovere dall'ambulanza confezioni di alcool e oggetti in lattice, prendere il rotolo di alluminio e ricoprire le parti non asportabili dell'ambulanza ma che possono causare reazioni nel paziente, spegnere il motore quando sono arrivati sul luogo e riaccendere il motore quando le porte dell'ambulanza sono chiuse. Il personale del 118 deve fare attenzione ai farmaci che somministra, visto le intolleranze agli addensanti, eccipienti e qualsiasi altra sostanza contenuta nel farmaco non tollerata.



7. Implementazione dei PDTA

Per migliorare il **Piano Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA)** è necessario che lo Stato Italiano, come molti altri Stati Europei e Extra Europei, tra i quali Inghilterra, USA, Canada ecc, riconosca la MCS come malattia. Ad oggi in Italia, solo la Regione Lazio ha riconosciuto la MCS, assegnando a tale patologia il codice di esenzione regionale RQ099R e aprendo un Centro Regionale per la Prevenzione, Diagnosi e Terapia della MCS, presso il Policlinico Umberto I di Roma – Università Sapienza di Roma. In questo Centro sono in cura pazienti residenti in tutte le Regioni d'Italia. Visto che il numero dei pazienti aumenta in maniera esponenziale (sono stati registrati al 30 ottobre 2013, in meno di un anno di attività, 311 pazienti con MCS), è necessaria una unità operativa complessa (UOC), composta da diversi medici e specialisti per gestire con maggior efficienza ed efficacia il Centro e per dare una migliore assistenza ai pazienti, ai quali oltre all'assistenza medica diagnostica-terapeutica, è richiesta anche l'assistenza amministrativa e burocratica per l'approvazione di programmi terapeutici off label, per la descrizione dettagliata di relazioni mediche e per certificati di qualsiasi altra natura.

È di vitale importanza, che il SSN indichi su tutto il territorio italiano, alcuni laboratori in grado di poter eseguire gli esami diagnostici epigenetici in convenzione. Tali esami non sono in convenzione con il SSN, si eseguono solo in laboratori non Italiani e sono a pagamento.

Anche l'accesso alla terapia è difficoltosa, perché la maggior parte dei rimedi terapeutici prescritti, richiedono costi elevati e tempi di somministrazione lunghi. I pazienti, quindi, per poter eseguire esami genetici, epigenetici e di laboratorio, e per potersi curare sono “costretti” a fare enormi sacrifici economici. Ma molti pazienti, sono in difficoltà economiche, anche perché spesso sono senza lavoro o sono stati licenziati, a causa dell'intolleranza alle sostanze xenobiotiche a cui sono stati esposti sul luogo di lavoro.

Non esistono strutture in grado di accogliere con emergenza e urgenza pazienti con MCS, perché gli operatori del 118 e del Pronto Soccorso dell'Ospedale (dislocati in tutto il Territorio Nazionale) conoscono poco o non conoscono affatto tale patologia, quindi è difficile poter assistere tali pazienti, anche perché un semplice profumo, odore, deodorante o sostanza intollerante che possono portare



REGIONE CALABRIA
Dipartimento Salute e Welfare
Tavolo Tecnico Regionale MCS

addosso gli operatori sanitari o che può essere presente nei locali di accoglienza e assistenza ospedaliera, può aggravare le condizioni del paziente portandolo in casi estremi fino a uno shock anafilattico.

È inoltre necessario poter offrire ai pazienti la possibilità di eseguire Day Hospital in strutture più idonee e con personale sanitario, che conosca le linee guide della MCS, in modo da mettere a proprio agio i pazienti, senza esporli a possibili sostanze intolleranti.

È difficoltoso per i pazienti affetti da MCS, anche l'accesso in sala operatoria, perché è necessaria una attenzione particolare ai materiali usati durante gli interventi, ai materiali usati per disinfettare, pulire e bonificare la sala operatorio.



8. Aspetti Socio Assistenziali

La MCS è una patologia molto grave, in 4 stadi evolutivi progressivi. A seconda dello stadio evolutivo nel tempo il paziente può andare incontro a una invalidità totale, con completo isolamento e assenza di qualsiasi forma di vita sociale, perché cerca di evitare le esposizioni alle sostanze eziologiche, in particolari profumi, deodoranti, fumo di sigarette, le quali spesso sono usate in modo quotidiano dalle altre persone, con cui il malato di MCS deve relazionarsi. L'assistenza per i malati con MCS presenta molte lagune sia dal punto di vista socio-assistenziale, sia dal punto di vista di esenzioni, terapia e prestazioni in convenzione. I pazienti con un valido sospetto di MCS e i pazienti con diagnosi di MCS devono avere il diritto di eseguire le prestazioni sanitarie in regime di esenzione dal ticket sanitario.

In relazione al grado di funzionalità residua, un paziente affetto da MCS può aver diritto ad invalidità civile totale o parziale o a indennità integrativa (in epoca pediatrica) con possibilità di usufruire dei diritti correlati alla legge 104/1992.

Ad oggi la MCS può essere inclusa nelle malattie rare con un codice specifico nazionale che è R99 (che si può prescrivere senza necessità di esibire un tesserino di esenzione in caso di sospetto di malattia rara, come previsto dal Decreto Legge n°124 del 29 aprile 1998), mentre dopo la diagnosi solo nella Regione Lazio, ma non nella Regione Calabria, è stato attivato un codice di esenzione regionale, RQ099R. Sarebbe utile ottenere un Codice Regionale al fine di poter rendere gratuite la prima visita così come la visita di controllo e le indagini di laboratorio.



REGIONE CALABRIA
Dipartimento Salute e Welfare
Tavolo Tecnico Regionale MCS

9. Governance Regionale

Con il DCA n. 116/2018 era stato dato mandato al Dipartimento regionale oggi denominato Salute e Welfare, per la costituzione di un Gruppo Tecnico di esperti per l'MCS.

Nel medesimo provvedimento è stata individuata l'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Catanzaro quale Centro di Riferimento regionale per l'assistenza ai cittadini affetti da Sensibilità Chimica Multipla, con il compito di allestire un apposito ambulatorio con caratteristiche specifiche in relazione ai materiali, agli arredi e all'isolamento per rispondere adeguatamente alle necessità dettate dallo stato di salute degli assistiti, fornendo a tutti i pazienti un percorso personalizzato con approfondimenti clinici e scientifici. L'ambulatorio dovrà garantire l'accoglienza, la diagnosi differenziale e la cura dei pazienti che presentano sintomi di intolleranza a sostanze chimiche, nel rispetto delle necessarie forme di sicurezza e di garanzia scientifica, in un contesto multidisciplinare e polispecialistico.

Con DDG n. 6232 del 09/06/2022 e successivo DDG n.6407 del 16/06/2022, è stato istituito il Tavolo Tecnico Regionale per le intolleranze alle sostanze chimiche, i cui componenti hanno individuato quale Referente del suddetto tavolo il Dott. Luigi Lidonnici, Responsabile Clinico Scientifico MCS, dell'U.O. di Odontoiatria, dell'A.O.U. "R. Dulbecco".

Il Tavolo ha il compito di effettuare una valutazione tecnica in merito a:

- definizione del Quadro epidemiologico regionale;
- definizione di un percorso assistenziale per rispondere adeguatamente alle necessità dettate dallo stato di salute dei pazienti;
- assicurare l'esenzione dalla partecipazione al costo delle prestazioni sanitarie necessarie per la diagnosi e la cura della malattia per quanto riguarda gli esami di laboratorio e specialistici, finalizzati al trattamento della sintomatologia.

Redatto dal Tavolo Tecnico Regionale (DDG n. 6232 del 09/06/2022 e DDG n.6407 del 16/06/2022)

Il Referente Tavolo Tecnico Regionale MCS

Dott. Luigi Lidonnici



REGIONE CALABRIA
Dipartimento Salute e Welfare
Tavolo Tecnico Regionale MCS

Bibliografia

- (1). Cullen MR. The worker with multiple chemical sensitivities: an overview. *Occup Med*, 1987; 2: 655-661
- (2). IPCS: conclusions and recommendation of a workshop on multiple chemical sensitivities (MCS). *Regul Toxicol Pharmacol*, 1996; 24: S188-189
- (3). Caress SM, Steinemann AC. A review of a two-phase population study of multiple chemical sensitivities. *Environ Health Perspect*, 2003; 111:1490-7. Review
- (4). Caress SM, Steinemann AC. A national population study of the prevalence of multiple chemical sensitivity. *Arch Environ Health*, 2004; 59: 300-5
- (5). A Diagnostic Protocol and Profile of Chemically Injured Civilians, Industrial Workers and Gulf War. By G. Heuser, M.D., Ph.D., P. Axelrod, S. Heuser, M.A. *IPPH Volume 13, Fall 2000; Pages 1-16 [ISSN # 8755-5328]*
- (6). Lyon, France, May 31, 2011 -
- The WHO/International Agency for Research on Cancer (IARC) has classified radiofrequency electromagnetic fields as possibly carcinogenic to humans (Group 2B), based on an increased risk for glioma, a malignant type of brain cancer¹, associated with wireless phone use.
- (7). M.Fleischmann et al: QED coherence and electrolyte solutions, *The Journal of electrolyte chemistry*, 482, 110-116, 2000
- (8). A. R. Liboff et al, Cyclotron resonance in membrane transport, *Interactions between electromagnetic fields and cells*, New York & London, Plenum Press, 1985
- (9). Aggiornamento sulla infiammazione neurogenica e la sensibilità a sostanze chimiche ambientali” di William Meggs, M.D., Ph.D., Brody School of Medicine, East Carolina University, Greenville NC. Presentato alla Conferenza sulla MCS a Santa Fe, NM, il 13-15 agosto 2001.



REGIONE CALABRIA
Dipartimento Salute e Welfare
Tavolo Tecnico Regionale MCS

- (10). De Luca. Biological definition of multiple chemical sensitività from redox state and cytokine profiling and not from polymorphism of xenobiotic-metabolizing enzymes. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2010 November 1; 248(3):285-92
- (11). De Luca. Idiopathic environmental Intolerances (IEI): from molecular epidemiology to molecular medicine. *Indian J Exp Biol.* 2010 Giugno; 48(7): 625-35. Review
- (12). De Luca. The Search for Reliable Biomarkers of Diseases in multiple chemical sensitivity and other environmental intolerances, *Int J Environ Res Public Health.* 2011 Jul;8(7):2770-97
- (13). Martin L. Pall. Sensibilità Chimica Multipla: Meccanismi Tossicologici e di Sensibilizzazione
- (14). De Luca C, Scordo MG, Cesareo E, Pastore S, Mariani S, Maiani G, Stancato A, Loreti B, Valacchi G, Lubrano C, Raskovic D, De Padova L, Genovesi G, Korkina LG. 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 1;248(3):285-92.
- (15). Ranade K, Kirchgeßner TG, Iakoubova OA, Devlin JJ, DelMonte T, Vishnupad P, Hui L, Tsuchihashi Z, Sacks FM, Sabatine MS, Braunwald E, White TJ, Shaw PM, Dracopoli NC. Evaluation of the paraoxonases as candidate genes for stroke: Gln192Arg polymorphism in the paraoxonase 1 gene is associated with increased risk of stroke. *Stroke.* 2005 Nov;36(11):2346-50
- (16). You T, Lv J, Zhou L. Department of Emergency Medicine, The First Hospital of China Medical University, Shenyang, Republic of China. PON1 Q192R and L55M polymorphisms and organophosphate toxicity risk: a meta-analysis.
- (17). Yoshimura M, Yasue H, Nakayama M, Shimasaki Y, Sumida H, Sugiyama S, Kugiyama K, Ogawa H, Ogawa Y, Saito Y, Miyamoto Y, Nakao K. A missense Glu298Asp variant in the endothelial nitric oxide synthase gene is associated with coronary spasm in the Japanese. *Stroke.* 2005 Nov;36(11):2346-50
- (18). Miller C, Mitzel H. Chemical sensitivity attributed to pesticide exposure versus remodelling. *Archives of environmental health,* 1995; 50 (2): 119-129



REGIONE CALABRIA
Dipartimento Salute e Welfare
Tavolo Tecnico Regionale MCS

- (19). Kaiser K et al. Comparison of self reported symptoms among active duty Seabees: gulf war veterans versus controls. (1995), 123° meeting and exhibition of the American public health association, session 2198, San Diego, Ca
- (20). Fiedler N, Kipen H, Natelson B, Ottenweller J. Chemical sensitivities and the gulf war: department of veterans affairs research center in basic and clinical science studies of environmental hazards. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 1996; 24: S129-138
- (21). Brautbar N, Campbell A, Silicone implants and immune dysfunction: scientific evidence for causation. *International Journal of Occupational Medicine and Toxicology*, 1995; 4 (1): 3-13.
- (22). Stejskal V.D.; Danersund A.; Lindvall A.; Hudecek R.; Nordman V.; Yaqob a.; Metal specific lymphocytes: biomarkers of sensitivity in man. *Neuroendocrinol. Lett.* 1999, 20, 289-298
- (23). Stejskal V.D.; Matucha P.; Sterzl I.; Mercury and Nickel allergy, risk factors in fatigue and autoimmunità. *Neuroendocrinol. Lett.* 1999, 20, 221-228
- (24). Miller C, Prihoda T, The Environmental Exposure and Sensivity Inventory (EESI): a standardized approach for measuring chemical intolerances for research and clinical applications. *Toxicol Ind Health* 15, 1999; 370-385
- (25). Rossi G, Nucera E, Patriarca G, Manicone Pf, Raffaelli L, Pescolla A, Berardi D, Perfetti G. Multiple chemical sensitivity: current concepts. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2007 Jan-Mar; 20 (1 suppl 1): 5-7
- (26). Schiavino D, Nucera E, Roncallo C, Pollastrini E, De Pasquale T, Lombardo C, Altomonte G, Buonomo A, Patriarca G. Multiple drug intolerance syndrome: clinical findings and usefulness of challenge test. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2007; 99: 136-42
- (27). Ewing JF, Maines MD. Glutathione depletion induces heme oxygenase-1 (HSP32) mRNA and protein in rat brain. *J. Neurochem* 1993;60: 1512-9



REGIONE CALABRIA
Dipartimento Salute e Welfare
Tavolo Tecnico Regionale MCS

- (28). Horvath I, Loukides S, Wodehouse T, Kharitonov SA, Cole PJ, Barnes PJ. Increased levels of exhaled carbon monoxide in bronchiectasis: a new marker of oxidative stress. *Thorax* 1998;53:867-70
- (29). Gregersen P, Klausen H, Elsnab CU. "Chronic Toxic Encephalopathy in solvent-exposed Painters in Denmark 1976-1980; Clinical cases and social consequences after a 5-year follow up". *Am J Ind Med.* 1987;11(4):399-417.
- (30). Ziem G. Sensibilizzazione neurale, la chiave medica per la terapia (protocollo Pall/Ziem). Workshop di aggiornamento dei criteri di consenso sulla MCS, organizzato dal Chemical Injuri Information Network
- (31). Ziem G. 1999. Profile of patients with chemical injuri and sensitivity, part II. *International Journal of Toxicology.* Understanding patients with multiple chemical sensitivity. *Am Fam Physician.* 1999 Apr 15;59(8):2101, 2104; author reply 2112, 2115
- (32). Ziem G. McTamney J. 1997. Profile of patients with chemical injuri and sensitivity, part I. *Environ Health Perspect.* 1997 Mar;105 Suppl 2:417-36.
- (33). Protocollo per malati ambientali del Jewish Hospital di Louisville, adottato nel 1997; Protocollo per pazienti con MCS della Contea di David Thomposn nel Canada, procedimento CC-VI-12, adottato il 29-10-2008, revisionato il 09-02-2011
- (34). Dal protocollo in uso presso il Medical Center di New York, modificato per il protocollo dell'ospedale G.B. Grassi di Roma.