



Documento di consenso

Sensibilità Chimica Multipla

2011



Quaderno n. 5 - 2012 - di G. Ugazio

Sensibilità Chimica Multipla

Quaderno n. 5 - 2012 - di G. Ugazio

Sensibilità Chimica Multipla

Gruppo redazionale

Esperti

D. Paul Arnold Llamosas
D. Benjamín Climent Díaz
D. Joaquín Fernández Sola
D^a. Francisca Lopez Crespi
D. Ceferino Maestu Unturbe
D. Julián Márquez Sánchez
D. Jordi Obiols Quinto
D. Nicolás Olea Serrano
D. Eduard Rodriguez Farré
D^a. Mar Rodriguez Gimena
D^a. Amelia Rus Garcia
D^a. Carmen Valls Llobet

Società Scientifiche

D^a. Anunciacion Lafuente Gimenez.
Associazione spagnola di tossicologia (AETOX)
Ms. M^a. José Iglesias Piñeiro.
Società spagnola di Medicina di Famiglia e di Comunità (SEMFYC)
Ministero della Sanità, degli Affari sociali e Parità

COORDINAMENTO GENERALE DEL DOCUMENTO

Agenzia della qualità del SSN. Osservatorio sulla Salute delle Donne

Ms. Carmen Moya Garcia. Direttore generale dell'Agenzia della Qualità del SSN

Ms. Rosa López Rodríguez. Responsabile di Area. Osservatorio sulla Salute delle Donne

Ms. Sonia Peláez Moya. Responsabile del Servizio. Osservatorio sulla Salute delle Donne

Ms. Mercedes Lois Cabello. Supporto documentario e bibliografico.
Osservatorio sulla sensibilità Salute delle Donne

ALTRE UNITÀ DEL MINISTERO DELLA SALUTE, POLITICA SOCIALE E PARITÀ

Ufficio Tecnico del Segretario generale per la Salute

Ms. Montserrat Cano Limarquez

S. G. Alta Ispezione e Servizio Portfolio

Ms. Pilar Diaz Torres

S. G. Salute ambientale e salute sul lavoro

D^a. Covadonga Caballo Dieguez

D^a. Montserrat Garcia Gomez.

D^a. Patricia Lopez Menduiña

MINISTERO DELLA SCIENZA E DELLE INNOVAZIONI

Agenzia per la valutazione delle tecnologie sanitarie

(Istituto della Salute Carlo III)

D. Antonio Sarriá Santamera

D^a. Cristina Asensio del Barrio

D. Andrés Fernández Ramos

Supporto tecnico esterno

GUIASALUD. Istituto Aragonese della Salute

D^a. Flavia Salcedo Fernández

D. Gimeno José Miguel Carrasco

Istituto Superiore di Sanità Carlo III

D^a. Natalia Biencinto López

D^a. Maria Luisa Requena Berrio

INDICE

PARTE I

IL DOCUMENTO DI CONSENSO DELLA SCM

1. Introduzione	6
2. Obiettivo	9
3. Metodo	9
3.1 Recensione documento	9
3.2 Metodologia Delphi e gruppo nominale come tecnico del consenso	12

PARTE II.

ANALISI DELLA SITUAZIONE E DESCRIZIONE DELLA SCM

4. Introduzione	14
5. L'esposizione ambientale e SCM	17
5.1 Esposizione caratterizzazione	18
6. Epidemiologia	22
7. Eziologia e fisiopatologia	24
7.1 Ipotesi sull'origine della SCM	24
7.2 Eventuale associazione o sovrapposizione della SCM con altre malattie	27
8. Manifestazioni cliniche e comorbidità	29
8.1 Segni e sintomi	29
8.2 Comorbidità	31
9. La diagnosi di SCM	32
10. Impatto fisico, psicologico e sociale. Qualità della vita	34
10.1 L'impatto SCM sulla qualità della vita	34
10.2 SCM e genere	36
10.3 SCM e lavoro	38
11. Approccio terapeutico di SCM	42
11.1 Approccio terapeutico	42
11.2 Massimizzare riabilitazione e di sostegno psico-sociale	42
11.3 Trattamento dei sintomi e comorbidità	43
12. Prevenzione	44
12.1 Prevenzione Primaria	44
12.2 Prevenzione Secondaria	45

PARTE III.

CONCLUSIONI E RACCOMANDAZIONI CONSENSUALI DEL GRUPPO DI ESPERTI IN SCM

	49
Allegati	61
Abbreviazioni	85
Glossario	87
Bibliografia	91

PARTE I.

Il Documento di consenso della SCM

1. Introduzione

Il 4 febbraio 2010, il Ministero della Salute, Politica sociale e l'Uguaglianza, ha incontrato una vasta rappresentanza di associazioni di persone affette da Sensibilità Chimica Multipla (SCM), ha deciso di istituire un gruppo di lavoro di esperti per studiare il problema della sanità e della salute, considerata la necessità espressa di migliorare il livello delle conoscenze scientifiche attuali su questo processo, la sua diagnosi, il trattamento e altri aspetti dello stesso.

Questo gruppo di esperti, coordinato dall'Osservatorio sulla salute della Donna (OSM) dell'Agenzia Qualità del Sistema Sanitario Nazionale, ha riunito i rappresentanti delle varie Direzioni e Rami generali del Ministero (MSPSI) competente in materia (Alto Ispettorato e Servizi Portfolio, la Sanità pubblica, Salute ambientale e Salute del lavoro) e rappresentanti dell'Agenzia per la valutazione delle tecnologie sanitarie dell'Istituto Salute Carlo III (Ministero della Scienza e dell'Innovazione), Società Scientifiche (Società Spagnola di Famiglia e Medicina di Comunità e la Società Spagnola di Tossicologia) e di esperti riconosciuti a livello nazionale e internazionale in questo settore. Il documento qui presentato è il risultato del lavoro, incontri *de visu* e la collaborazione attraverso reti, ha sviluppato il gruppo di lavoro di esperti tra aprile 2010 e settembre 2011.

E' stata data particolare attenzione al fine che il documento avesse un approccio completo, rilevando il comportamento epidemiologico della SCM, la sua diagnosi clinica e fisiologica e l'approccio terapeutico, per proporre misure per la prevenzione e la cura, sia ad opera del personale sanitario, sia da parte delle persone colpite.

Per la gestione appropriata della SCM è necessario considerare il genere come un fattore dell'analisi, negli interventi sanitari di ricerca, progettazione del programma e simili. Finora le evidenze dimostrano che più donne sono colpite da questa condizione. Coerentemente con quest'approccio, essa è stata integrata con una prospettiva di genere incrociata, come uno strumento per promuovere la consapevolezza delle disuguaglianze di genere nella salute e garantire un'assistenza sanitaria di qualità su misura per le diverse esigenze delle donne e degli uomini colpiti, in risposta alle disposizioni del Piano della Qualità per il Servizio Sanitario Nazionale (NHS) e dell'articolo 27 della legge organica 3/2007 del 22 marzo sulla parità effettiva tra donne e uomini.

Nel complesso, il fine ultimo di questo lavoro è di offrire, sulla base delle migliori prove scientifiche disponibili, una maggiore comprensione della SCM, e le linee guida comuni per l'azione da parte del personale sanitario nel servizio sanitario nazionale e fornire un'assistenza sanitaria più equa e di più alta qualità alle donne e gli uomini affetti da questa malattia.

Il documento è strutturato in tre parti principali. La prima descrive il documento di consenso, gli obiettivi e la metodologia che è stata applicata per preparare il loro contenuto. La seconda descrive e analizza le caratteristiche di questa sindrome (sintomi, eziologia, approccio clinico e terapeutico, ecc.) basandosi sulle migliori conoscenze scientifiche oggi disponibili sulla SCM, sia a livello nazionale sia internazionale. Nella terza parte di questo documento, per tutte le fonti esaminate in precedenza, per alcune conclusioni e raccomandazioni al documento NHS, il gruppo di lavoro di esperti ha deciso di approvare per consenso, tenendo conto delle evidenze scientifiche e cliniche disponibili, al fine di redigere le conclusioni. Tuttavia, nella valutazione delle dinamiche della conoscenza scientifica, il gruppo di esperti ritiene opportuno un futuro controllo di questo documento, nello stesso modo com'è stato fatto con le altre funzioni, in documenti analoghi pubblicati dal Ministero della Salute, Politiche Sociali e l'uguaglianza.

2. Obiettivo

Contribuire a una migliore comprensione della SCM attraverso lo sviluppo di un documento basato sulle migliori evidenze scientifiche disponibili e sul consenso tra gli esperti. Quest'avanzamento aiuterebbe il personale medico a prendere decisioni circa la diagnosi, il trattamento, la prevenzione e ogni altro tipo degli aspetti della SCM e a proporre linee comuni d'azione. Tutto ciò contribuirebbe alla completezza della cura per le persone malate e alla consapevolezza della società in generale a proposito di questo problema di salute.

Questo documento è inteso come uno strumento per migliorare la qualità dell'informazione e l'equità delle cure per persone affette da SCM all'interno del NHS, in linea con gli approcci strategici definiti dal Piano della Qualità per il SSN.

3. Metodologia

3.1. La recensione del documento, al fine di analizzare le informazioni sulla SCM, ha condotto a una ricerca completa della letteratura nel maggio 2010, le principali fonti di informazione connesse con le scienze della salute: gli articoli originali e la revisione dei database, come Medline, EMBASE, Toxiline, SSL UPDATE, e IBSST PsycINFO, e tutti i provider via Ovidio.

-The Cochrane Library.

Basi dei dati "*Centre for Reviews and Dissemination (CRD)*" di un giro che comprende le seguenti:

o DARE (*Database of Abstracts delle revisioni degli effetti*).

o NHS-EED (*National Health Service-Economic Evaluation Database*).

o HTA (*Health Technology Assessment Database*).

Un anno dopo, sono state utilizzate le informazioni aggiornate per individuare gli studi già pubblicati, impiegando il database di Medline e della Cochrane Library.

Per la ricerca sono state progettate le strategie differenti su misura per ogni fonte d'informazione le parole in lingua usando il vocabolario controllato, gratuito e disponibile in alcuni database (thesaurus MeSH e EMTREE, Medline ed EMBASE, rispettivamente) e risorse elettroniche, che sono stati combinati con diversi operatori Boolean e il troncamento. L'allegato I precisa le fonti d'informazione, insieme con le strategie di ricerca e termini utilizzati per selezionare gli articoli secondo l'argomento.

Per la gestione dei riferimenti, sono stati utilizzati i Manager di riferimento v12. Le diverse ricerche e il progetto delle strategie di studio furono condotti da una persona documentarista esperta in questa metodologia. Questi riferimenti furono organizzati secondo i temi principali (epidemiologia, eziologia, sintomatologia clinica e comorbidità, diagnosi, trattamento, prevenzione e qualità della vita).

In seguito, dal totale dei riferimenti trovati, due professionisti dell'Agenzia per la Valutazione della Tecnologia Sanitaria (AETS) hanno esaminato quelle riguardanti l'aspetto epidemiologico, clinico e terapeutico. Il processo di selezione di questi riferimenti bibliografici fu eseguito in modo indipendente da questi professionisti.

Per quello scopo eseguirono un primo esame dei riferimenti bibliografici partendo dalla lettura del titolo e del riassunto di ogni pubblicazione e poi recuperarono il testo integrale degli studi scelti per la selezione finale. I disaccordi furono superati con il consenso tra le persone che avevano realizzato la ricerca.

I criteri d'inclusione erano:

- studi di popolazione selezionati per presentare i risultati di prevalenza e d'incidenza della malattia.

- studi originali con i pazienti affetti da SCM in cui era stata studiata l'efficacia terapeutica di uno o più farmaci o altre misure terapeutiche.

- ricerche concernenti la sintomatologia che erano studi originali (e non documenti secondari come recensioni - narrative o sistematiche) di ogni tipo di progetto, inclusi i pazienti con la SCM da sola o associata con altre malattie, con qualsiasi dimensione del campione, ad eccezione di quelle relative a un singolo paziente.

Per tutti gli studi, fu valutata la qualità delle prove (livello di evidenza)¹ con l'obiettivo finale di fare raccomandazioni basate sulle migliori evidenze scientifiche disponibili.

Per gli studi di prevalenza, la qualità metodologica fu analizzata seguendo i criteri della lista di controllo per gli studi osservazionali d'incidenza o di prevalenza delle malattie croniche sviluppata da Shamliyan *et al.*¹. Abbiamo anche determinato se questi elementi sono in linea con le raccomandazioni dell'iniziativa STROBE^{2, 3}.

Per quanto riguarda gli studi sui sintomi e sulla comorbidità, abbiamo usato il tema SEGNI, che considera due attributi: il progetto della ricerca e il rischio dei pregiudizi⁴.

Vedere l'Allegato II.

¹ Per qualità di evidenza scientifica s'intende la fiducia che si ha nell'effetto che gli studi riflettono veramente, dunque, si riferisce alla fiducia nella valutazione dell'effetto se è adeguata a sostenere una raccomandazione. Quanto è elevata la qualità, maggiore è la fiducia, pertanto meno probabile sarà l'evento che successivi studi alterino l'effetto osservato.

SINTESI

Come risultato delle ricerche erano individuati 1.350 riferimenti bibliografici. Da tutti questi, tra gli AETS, abbiamo selezionato dieci studi che si occupano di epidemiologia e sedici relativi ai sintomi clinici e alle morbidità associati con la SCM.

Non si è trovata alcuna pubblicazione in materia di trattamento che abbia soddisfatto i criteri. Le tabelle dei risultati di questi articoli sono riportate negli Allegati III e IV.

La qualità metodologica degli studi selezionati in tema di clinica e di comorbidità della SCM è stata generalmente bassa, cosicché la qualità delle prove scientifiche assegnata agli stessi per SIGN, è stata prevalentemente di livello 3. Ci sono due studi caso-controllo^{5,6}, e solo una ricerca⁷ di qualità metodologica significativamente migliore (livello 2⁺⁺) che comprende lo studio di provocazione nei pazienti con assegnazione casuale, in doppio-cieco, e includeva un gruppo controllo.

Questi studi hanno incluso un numero relativamente piccolo di persone: tra 28 e 291, con una media di 103,2 e metodologicamente erano molto diverse tra loro. Così, per la maggior parte, erano serie di casi; in sei ricerche, furono inclusi anche i controlli corrispondenti; solo in cinque pubblicazioni fu menzionato che la selezione dei pazienti era stata eseguita in modo consecutivo; due erano retrospettive ottenute con i dati provenienti dall'esame delle cartelle cliniche dei pazienti; una era uno studio multicentrico; una era uno studio di provocazione; due presentarono i risultati di due studi che hanno seguito i pazienti in *follow up* per diversi anni; due indagini furono condotte per telefono. Inoltre, i questionari utilizzati furono anche diversi tra le varie ricerche: in alcuni studi è stato utilizzato il QEESI[®], in altri, l'SF-36, il SIP o altro d'ordine fisico o psicologico.

I lavori metodologicamente rigorosi hanno rivelato risultati che manifestano una stretta relazione tra i fattori causali scatenanti e la malattia, oppure concludono che la relazione non può essere dimostrata. In una di queste pubblicazioni⁸ non si era trovata alcuna relazione tra sostanze chimiche e i sintomi riferiti dai pazienti, e nessuna evidenza di una possibile esposizione iniziale o dopo un'esposizione scatenante. Nello studio di provocazione

controllata, in doppio cieco, in cui non sono state trovate differenze tra i due gruppi, i loro autori⁷ hanno concluso che, nella maggior parte dei casi, è necessario mettere in discussione la veridicità del quadro clinico della SCM e considerare, invece, altre malattie fisiche e psichiatriche.

Come negli studi che hanno esaminato la prevalenza della SCM, esiste una grande variabilità nella definizione di caso e nei criteri utilizzati per individuare le persone che soffrono di SCM. In sei studi si dichiara esplicitamente che hanno usato la definizione di caso derivato dalla riunione di consenso del 1999⁹, tre studi occupazionali hanno utilizzato i criteri di Cullen¹⁰ per definire la malattia, un'altra ricerca ha impiegato la definizione di caso di Nethercott¹¹ e un'altra del *International Programme on Chemical Safety (IPCS)*¹². In un'altra ancora, non è specificato.

I lavori selezionati provengono da diversi paesi: 10 dagli Stati Uniti d'America, 4 dalla Germania, 3 dalla Spagna, 3 dal Canada, 1 dall'Italia, 1 dal Giappone, 1 dalla Gran Bretagna e 1 dalla Svezia. In questo senso, ci sono le restrizioni alla lingua di pubblicazione di studi in inglese e spagnolo, che implica una limitazione di questa rassegna.

Anche se è stata eseguita una ricerca approfondita utilizzando le fonti informative più riconosciute nel campo delle scienze della salute, è chiaro che un altro limite di questa rassegna è legato alla scelta di queste fonti d'informazione e delle pubblicazioni scientifiche e la possibilità di accedervi; quindi può non avere identificato alcuni documenti che potrebbero contenere dati e risultati interessanti. E' anche possibile che alcune persone interessate siano state incluse in diversi studi dallo stesso gruppo di ricercatori pubblicati in anni diversi ma, considerata la difficoltà di confermare e separare i risultati, dato il piccolo numero di elementi selezionati, ha scelto di non considerare questa motivazione per escludere articoli in questa recensione.

Per quanto concerne le recensioni su casi di SCM studiati, quattro di essi erano recensioni narrative e due erano rassegne sistematiche della letteratura. In una di queste ultime¹³ si dice che quando il mascheramento è eseguito correttamente, i pazienti con SCM non sono in grado di distinguere tra stimoli reali e placebo, in modo da considerare che lo schema di reazione di questi pazienti potrebbe essere dovuta a convinzioni o attese precedenti all'esposizione.

3.2. Metodologia Delphi e gruppo nominale come tecniche di consenso

Col fine di valutare il grado di accettazione o di accordo con ciascuna delle raccomandazioni in cui non c'è alcuna prova scientifica per la sua incorporazione nel documento della SCM, ha proposto una combinazione di tecniche di consenso, vale a dire il metodo Delphi e la tecnica del gruppo nominale (GN). Entrambi utilizzano pensiero individuale per ottenere una valutazione di gruppo. La Delphi, che si realizza in forma senza partecipazione diretta, è fatta mediante indagini sviluppate in diversi turni. Nel NG, le persone partecipanti, direttamente e in un incontro strutturato,

manifestano le loro opinioni individuali e discutono le differenze. In entrambi, il consenso è ottenuto con un procedimento matematico di raggruppamento dei giudizi individuali. Per quanto riguarda lo strumento, si è progettato un questionario *on-line* (*round-1* del Delphi) per valutare il grado di accordo di ciascuno degli esperti che componevano il gruppo di lavoro SCM, con le domande da includere nel documento finale SCM (74 temi). Dopo un'analisi che ha considerato la mediana e gli intervalli interquartili come indicatori di accordo e di dispersione, abbiamo selezionato i punti sui quali c'era una dispersione elevata ($Q3-Q1 > 1$), progettato un secondo questionario (*round-2*) in cui sono stati inclusi ancora una volta questi aspetti, aparendo negli stessi i risultati dei precedenti questionari, con lo scopo che fossero presi in considerazione per se stessi dai relatori. Dopo i due giri, solamente diciassette punti hanno avuto un intervallo interquartile maggiore di uno, riducendo in modo significativo la dispersione nelle valutazioni rispetto al primo turno.

Al fine di raggiungere un consenso sulle domande sulle quali non sia stato raggiunto alcun accordo con i due turni della Delphi, si è vista la necessità di realizzare il GN nel progetto iniziale, ma, a seconda del risultato della Delphi e delle caratteristiche del gruppo e del documento d'accordo, questa tecnica è stata modificata dall'assemblea del consenso, la quale ha esaminato tutti i punti del documento di consenso discutendo e modificando la formulazione di quelli che il Gruppo di Esperti ha ritenuto opportuno, concentrando l'attenzione soprattutto sui diciassette, dopo che i due *round* della tecnica della Delphi ha continuato a presentare un grado di consenso basso o modesto.

SINTESI

Al fine di integrare in questo documento le raccomandazioni contenute nelle quali non è stata trovata alcuna prova, è stata sviluppata una combinazione di tecniche di consenso, il metodo Delphi e tecnica del gruppo nominale (GN), per valutare il grado di accettazione o di accordo delle persone esperte in ciascuna delle raccomandazioni.

Il metodo Delphi è stato sviluppato per essere eseguito in modo non partecipale attraverso due questionari (turno uno e turno due). Dopo i due turni, solo diciassette temi hanno avuto un intervallo interquartile maggiore di uno.

Al fine di raggiungere un consenso sulle questioni sulle quali non è stato raggiunto alcun accordo con i due turni di Delphi, si è trovata la necessità di realizzare il GN, nel quale sono stati esaminati tutti i punti del documento di discussione per raggiungere il consenso o modificare la formulazione di quelli che il Gruppo di Esperti ha ritenuto opportuno, concentrando l'attenzione soprattutto sui diciassette, dopo che due turni della tecnica Delphi hanno continuato a presentare un grado di consenso basso o modesto.

Quaderno n. 5 - 2012 - di G. Ugazio

PARTE II.

Analisi della situazione e Descrizione della SCM

4. Introduzione

La Sensibilità chimica multipla (SCM) è il termine più utilizzato per descrivere una sindrome complessa che si verifica come una serie di sintomi associati con un'ampia varietà di agenti e componenti presenti nell'ambiente, eseguendo tali reazioni di esposizione livelli di solito tollerati dalla maggior parte delle persone¹⁴.

Pur essendo il termine SCM usato più comunemente, gli altri nomi utilizzati sia nella letteratura scientifica sia dai media per descriverla sono: "*Sindrome da sensibilità chimica*", "*allergia universale*", "*sensibilità al cibo e chimica*", "*allergia cerebrale*", "*malattia ambientale*", "*malattia del ventesimo secolo*", "*sindrome di risposta a sostanze chimiche*", o anche "*malattia ecologica*"¹⁵.

Questo fenomeno è stato descritto per la prima volta nel 1950, quando fu osservato come alcune persone avevano un certo numero di sintomi quando erano esposte a concentrazioni molto basse di sostanze presenti nell'ambiente di lavoro e domestico^{15, 16}. Tuttavia, non fino al 1987, quando M. Cullen¹⁰ etichettò questa sindrome come "Sensibilità Chimica Multipla (MCS)." Quest'autore usò il termine al plurale "Sensibilità Chimiche Multiple, SCM" proprio per evidenziare la molteplicità degli eventi, delle origini e dei processi coinvolti, come:

- un disordine acquisito
- caratterizzato da sintomi ricorrenti
- riconducibili a diversi sistemi di organi
- che accade come risposta all'esposizione dimostrabile a molti composti chimicamente indipendenti a dosi ben inferiori a quelli che cominciano ad avere effetti nocivi sulla popolazione generale.
- non essere in grado di dimostrare che nessun test di funzionalità fisiologica correla con i sintomi.

Il **consenso internazionale**⁹ darebbe alla definizione iniziale di Cullen una nota clinica, tra cui il concetto di cronicità e il fattore terapeutico di evitamento.

I criteri derivati dal consenso sono le definizioni utilizzate nella ricerca:

- i sintomi sono riproducibili con l'esposizione chimica ripetuta.
- la condizione è cronica.

- i bassi livelli di esposizione possono provocare la sindrome (questi livelli sono più bassi del solito o di quanto tollerato in precedenza).
- i sintomi migliorano o scompaiono quando l'innescò è eliminato.
- le risposte si presentano come risposta a più sostanze chimicamente non correlate.
- i sintomi coinvolgono diversi sistemi di organi.

Oggi, la SCM è oggetto d'intenso dibattito tra la comunità scientifica, perché la maggior parte dei casi osservati ha manifestato poche caratteristiche comuni, data la varietà dei sintomi e dei gradi di gravità della condizione clinica. D'altra parte, c'è una chiara disputa per quanto riguarda i meccanismi biologici che la provocano e la mancanza di criteri comuni per la diagnosi e il trattamento.

Gli studi scientifici descrivono una varietà di **fattori** che possono causare la SCM (da variabili immunologiche, da fattori psicologici, ad alterazioni del metabolismo di xenobiotici, ecc.) che, finora, non è conosciuta su basi fisiopatologiche.

Allo stesso modo, i **sintomi** manifestati dalle persone colpite sono molteplici e coinvolgono diversi sistemi di organi. Anche se non specifici sintomi neurologici sono comuni, non vi è generalmente un profilo caratteristico che identifichi la SCM.

Le lacune sull'origine, sulle cause e sulla fisiopatologia della SCM, hanno ostacolato lo sviluppo di una base scientifica che consente la diagnosi clinica e il trattamento.

Per quanto riguarda la diagnosi, l'attuale assenza di biomarcatori specifici che permettano il suo rilevamento, fa sì che la scoperta della SCM si basi fondamentalmente su criteri clinici. Il riferimento spontaneo, proposto dalle persone interessate, con i sintomi evocati può spiegare la patogenesi delle storie cliniche da esposizione chimica. Per aiutare questo compito alternativo, si utilizzano diversi questionari per identificare i fattori scatenanti dei sintomi, e per quantificare la gravità e l'impatto sulle attività della vita quotidiana di tali persone.

Né si ha un trattamento eziologico o specifico, sostenuto da basi fisiopatologiche. Il trattamento è largamente sintomatico, volto a migliorare la qualità della vita delle persone colpite, cercando di evitare l'esposizione agli innescanti¹⁷, completato con trattamenti basati su cambiamenti nella dieta e / o integrazioni nutrizionali.

È difficile determinare l'incidenza di questa sindrome; la mancanza di un biomarcatore obiettivo di SCM è particolarmente un problema quando si considerano le stime della prevalenza della SCM. L'evidenza sperimentale ha riferito una prevalenza dallo 0,2% al 4%¹⁸ con una netta prevalenza delle donne tra i casi rilevati.

Queste difficoltà hanno fatto sì che le persone, colpite da SCM, devono spesso affrontare situazioni in cui i sintomi si confondono, o non sono

diagnosticati correttamente da parte di vari specialisti, senza che i pazienti ricevano da loro adeguate cure mediche. Questo ritardo nella diagnosi e la non disponibilità di una base per il suo trattamento hanno conseguenze fisiche, psicologiche e sociali tanto per i malati di SCM quanto per le loro famiglie.

A causa dei problemi connessi con la definizione della diagnosi e il trattamento della SCM, adesso l'OMS non considera la SCM come entità nosologica con un codice specifico. L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) è responsabile per la revisione periodica della Classificazione Internazionale delle Malattie (ICD) dal 1948. Ci sono due gruppi responsabili per eseguire gli aggiornamenti e le modifiche, il Gruppo di Riferimento di Mortalità e il Comitato di Riferimento per l'Aggiornamento. La struttura della classificazione non può essere modificata da nessun paese o organizzazione, non essendo possibile creare nuovi codici. L'OMS, permette la creazione di modificazioni cliniche, che aggiungono dettagli dalla quinta cifra, a condizione che i codici da tre a quattro cifre non subiscono alcuna modifica.

Per facilitare la codifica di alcuni processi, alcuni paesi incorporano nuovi termini diagnostici e localismi negli indici alfabetici. Questo inserimento di termini non implica l'inclusione o la creazione di nuovi codici, solamente rende più facile la ricerca del codice appropriato.

Austria e Germania hanno incluso il termine Sensibilità Chimica Multipla nell'Indice Alfabetico, ma il codice dell'ICD-10 rimane T78.4 "*allergia non specificata*". Ciò significa che quando si esegue una ricerca per il codice 78.4, il risultato non indicherà solo le SCM, ma anche allergie, reazioni d'ipersensibilità ... ecc. comprese in questo codice. Il Giappone ha incluso la definizione letterale SCM nel T65.9 all'interno del codice ICD-10, che si riferisce di cui "*gli effetti tossici di sostanze non specifiche*".

L'Australia, che utilizza l'ICD-10-AM, ha riunito nel 2003 un gruppo di esperti incaricati di esaminare la proposta di assegnare un codice unico di classificazione per la SCM. Questa proposta è stata respinta considerando la mancanza di prove scientifiche o di un biomarcatore di laboratorio del processo di malattia, le difficoltà di delimitazione delle persone colpite dal resto della popolazione, la mancanza di criteri diagnostici comuni accettati a livello internazionale o test di diagnostica e mancanza di chiarezza del rapporto tra la SCM e altre sindromi di sovraesposizione con caratteristiche cliniche simili¹⁹.

In Spagna, si utilizza l'ICD-9-CM (*Clinical Modification* CIE9) per aggregare i dati provenienti da tutti i servizi sanitari che compongono il SSN. Questa classificazione non include la SCM.

SINTESI

Ci sono molti nomi reperibili in letteratura per riferirsi a ciò che è noto come SCM.

La SCM è oggetto di dibattito tra la comunità scientifica, perché la maggior parte dei casi che sono stati individuati ha pochissime caratteristiche comuni e ha una varietà di sintomi e di gradi di gravità, che ha portato a controversie riguardanti i meccanismi biologici patogeni e la mancanza di criteri comuni per la diagnosi e il trattamento.

In questo momento, l'OMS non considera la SCM come entità nosologica con un codice specifico.

Per tutti questi motivi, è difficile determinare l'incidenza di questo disturbo; nonostante che l'evidenza stimi una prevalenza compresa tra lo 0,2% e il 4%¹⁸, con una netta prevalenza delle donne tra i casi rilevati.

5. Esposizione ambientale e SCM

Questo capitolo tratta le conoscenze scientifiche a disposizione del gruppo più importante, che ci permettono di comprendere **l'associazione tra l'esposizione ambientale e i segni e i sintomi della SCM**.

L'eziologia e la patogenesi della SCM non sono ben conosciute, questo complica il compito di definire gli agenti eziologici sulla base delle informazioni esistenti.

Sebbene la maggior parte della popolazione umana abbia livelli rilevabili di contaminanti chimici biologici ambientali²⁰, molte informazioni esistenti sull'esposizione nella popolazione generale, sono relativamente recenti e pertanto la loro rappresentatività è discutibile. L'esposizione ad alcuni inquinanti ambientali può iniziare in utero e in alcuni casi dura tutta la vita. Forse per questo motivo, le implicazioni cliniche stanno iniziando ora a farsi sentire e si comincia a prendere coscienza del problema sanitario che è coinvolto, in considerazione dell'esistenza di fasi nello sviluppo e nella crescita dell'organismo che è particolarmente sensibile.

I fattori che condizionano qualsiasi approccio al **rapporto causale tra esposizione e malattia sviluppata**, sono:

1. La fase di sviluppo della vita della persona o il momento in cui l'esposizione avviene, sono decisivi nel determinare la natura, la gravità e il corso degli effetti, immediatamente oppure successivi;

2. La comparsa degli effetti non ha luogo necessariamente al momento dell'esposizione, e può manifestarsi nella progenie della persona esposta;

3. È molto difficile determinare con precisione l'esposizione **soglia** per lo sviluppo degli effetti tossicologici quando occorrono in alcune fasi iniziali, o almeno tale livello di esposizione è ben sotto il limite di sicurezza riconosciuto per altri aspetti tossicologici comuni;

4. E' possibile l'azione combinata degli inquinanti che sono in grado di acquisire, agendo insieme, un effetto paradossale, sia sinergico, antagonista o semplicemente additivo²¹.

La relazione esistente tra l'esposizione chimica e l'insorgenza di malattie che durano per tutta la vita, è un problema complesso. L'esposizione umana avviene attraverso tre vie di esposizione: via orale, via cutanea o per inalazione, originata da fonti molteplici, compresa l'acqua, il cibo, l'aria, il suolo, i prodotti per l'igiene, ecc. Inoltre, in alcuni casi, la fonte di esposizione non può essere evidente - esposizione involontaria della popolazione generale - ed è anche difficile trovare popolazioni libere da esposizione. Così, mentre il rilascio di sostanze chimiche nel luogo di lavoro è generalmente ben caratterizzato, poco si sa circa l'esposizione ai veleni nei prodotti di consumo. Inoltre, vi è una mancanza di conoscenza sulle proprietà intrinseche di molte sostanze chimiche."

Tuttavia, le ipotesi **fisiopatogenetiche** della SCM sono raggruppate in due blocchi principali: uno comprende i tossici d'origine organica, mentre l'altro è orientato verso una causa psicopatologica della malattia. In conseguenza dei progressi nella conoscenza della SCM, stanno divenendo sempre minori i lavori che fanno riferimento a pubblicazioni in cui predomina l'origine psico-patologica, mentre si sta sviluppando la ricerca orientata verso un'origine organo-tossica. In entrambi i casi, c'è spazio per l'esposizione ambientale, soprattutto chimica, capace di innescare il processo patologico, con la partecipazione più o meno importante del sistema olfattivo.

"A questo proposito, l'attuazione del REACH è un'occasione per aumentare la protezione della salute di tutte le popolazioni potenzialmente esposte a sostanze chimiche.

5.1 Caratterizzazione dell'esposizione

5.1.1 Composti chimici, agenti fisici, situazioni d'esposizione di riferimento.

La SCM è un esempio di una situazione clinica in cui la persona interessata sperimenta effetti su organi diversi a seguito di esposizione a contaminanti in concentrazioni inferiori a quelli considerati in grado di provocare effetti negativi per la popolazione generale. In questa situazione, è stato ipotizzato che la sensibilizzazione avviene per tutta la vita e concerne gruppi diversi di composti chimici a differenti stadi dell'evoluzione della sindrome²².

In molti casi, gli individui affetti denunciano la comparsa dei primi sintomi dopo un'importante esposizione acuta, talvolta associata con un prodotto chimico quale un profumo (evento scatenante). Più tardi, la comparsa di sintomi simili o nuovi sintomi avviene dopo l'esposizione a bassi livelli, quasi trascurabili, a sostanze chimiche diverse, come quelle che sono contenute nei profumi, nelle vernici, nei prodotti per la pulizia, nelle pitture,

nei tappeti e altri composti organici (attivazioni a basso dosaggio)^{23, 24, 25, 26, 27}.

Per questo motivo, anche se è teoricamente possibile stabilire un'associazione tra esposizione e malattia attraverso una buona storia anamnestica individuale²⁸, l'assenza di un profilo di sintomi caratteristico e validato empiricamente per la diagnosi precoce di SCM, si presenta come il più grande ostacolo per definire un chiaro legame tra alcune esposizioni e l'effetto susseguente²⁹. Forse per questo motivo, nella letteratura medica, l'elenco di composti inquinanti legati alla SCM è ampio, sebbene alcuni gruppi d'inquinanti siano ripetuti in quasi tutte le serie³⁰.

Una delle prime rassegne documentali³¹ ha proposto una classificazione di composti chimici associati con la SCM, raggruppati secondo le fonti di esposizione, in:

- **inquinamento esterno:** pesticidi, solventi volatili, vapori di vernici e prodotti della combustione di carburante, catrame, fumi diesel e benzina e l'aria dalle zone industriali.
- **Inquinamento dell'aria interna** sia domiciliare sia occupazionale, soprattutto in spazi ristretti: prodotti di gas di combustione e di riscaldamento domestico, spugne sintetiche, materie plastiche, pesticidi, profumi, deodoranti, detersivi, detergenti, disinfettanti, inchiostro per riviste e altri materiali stampati, tessuti, tendaggi, tappeti, gli odori di composti derivati dal petrolio, legno e cibi cotti.
- **Cibo, additivi e contaminanti degli alimenti**, come il mais e lo zucchero di mais, i residui di pesticidi, fungicidi, colori artificiali, edulcoranti, conservanti alimentari, cere di protezione e materiali per imballaggio.
- **contaminanti dell'acqua** e additivi ingeriti attraverso l'acqua potabile.
- **farmaci e prodotti di consumo abituale** come l'acido salicilico, i barbiturici, i sulfamidici, i diluenti, gli aromi, i conservanti, gli oli minerali, le lozioni, i lassativi, le vitamine sintetiche, i nastri adesivi, i cosmetici, i profumi, lo shampoo, i prodotti per l'igiene personale, gli adesivi odontoiatrici, il sale e gli oli da bagno, i letti ad acqua, la punta dei pennarelli, i preparati per lucidatura o per pulizia, le piscine clorate, i mezzi di contrasto radiografico, le lenti a contatto e le emissioni gassose rilasciate dal materiale in plastica delle apparecchiature mediche.

Più tardi, nel 2003, anche nell'Unione Europea è stato pubblicato un elenco di dodici sostanze chimiche che scatenano i sintomi e che, in uno studio di popolazione, sono state riconosciute più di frequente associate con la SCM. Il nuovo elenco comprende: prodotti per la pulizia, pesticidi, profumi, fumi del traffico stradale, prodotti per parrucchieri e barbieri, tappeti, mobili, cloro nell'acqua potabile e inchiostro appena stampato³².

In generale, spesso sono segnalati i profumi come composti chimici di maggior interesse (82,5%), seguiti dal fumo di tabacco, da costruzioni edili nuove, da pesticidi, da prodotti petroliferi, da fumo emesso da veicoli a combustione, da altri composti chimici³³.

Nella letteratura medica spagnola ci sono anche validi suggerimenti sugli elenchi di sostanze chimiche legate alla comparsa dei sintomi della SCM o ad altri scenari propri della esposizione associata con la sindrome.

Per quanto riguarda gli agenti e le situazioni più frequentemente riportate come causa della SCM, ci sono numerosi e ampi elenchi in diverse pubblicazioni e articoli. All'allegato V del presente documento sono mostrate le liste di agenti contenuti in due pubblicazioni i cui autori (34,35) fanno parte di questo Gruppo di lavoro di esperti.

D'altra parte, recentemente, è stata descritta una nuova categoria di persone con una particolare sintomatologia collegabile con l'esposizione alle radiazioni elettromagnetiche che derivano dall'uso di monitor, tra i quali: televisori, telefoni cellulari, telefoni DECT e dispositivi elettromagnetici. E' stato coniato il termine persone elettro-ipersensibili per definire queste persone che, dopo l'esposizione, mostrano cambiamenti oggettivi e / o soggettivi (sintomi e segni) sulla pelle e sulle mucose, senza scartare i sintomi associati con un coinvolgimento degli organi interni. Non ci sono ancora prove scientifiche che colleghino questo tipo di coinvolgimento con la SCM.

5.1.2 Singole suscettibilità individuali

Il documento di Consenso della SCM del 1999⁹ indica che le persone colpite da SCM riferiscono sintomi in diversi organi e apparati in relazione con l'inalazione di composti chimici assai diversi, presenti nell'aria a concentrazioni inferiori a quelli associati in genere con una risposta tossicologica^{29, 36}. Poiché si tratta di una condizione straordinaria e limitata a un gruppo particolare, le ipotesi formulate circa l'eziologia e la patogenesi devono sempre lasciare una porta aperta alla capacità / possibilità di ogni persona di metabolizzare composti chimici^{36,28}. Così è stato suggerito che il polimorfismo, tanto dei geni che codificano enzimi coinvolti nel metabolismo, quanto dei recettori e dei fattori di trascrizione che regolano la sua espressione, potrebbe essere alla base delle differenze individuali nel metabolismo di composti chimici nei pazienti di SCM. Inoltre, a livello epigenetico, è stato anche suggerito che peculiarità individuali nella risposta

adattativa allo stress - attraverso l'interazione diretta dei composti chimici o dei loro metaboliti con molecole biologicamente importanti oppure con la membrana cellulare - può svolgere un ruolo nella patogenesi della MCS e la suscettibilità individuale²².

Nonostante gli sforzi per identificare queste indicazioni, è certo che i risultati²⁴ suggeriscono che l'attuale situazione nei pazienti con SCM non dipende da fattori genetici, ma le modifiche non genetiche dell'espressione e / o l'attività degli enzimi del metabolismo mediato dagli antiossidanti ad opera degli agenti ossidoriduttivi, come ossido nitrico (NO) e le citochine (IFN-gamma e IL-10). Nonostante l'interesse dimostrato nella ricerca di un particolare profilo genetico, studi recenti con ampi campioni della popolazione non sono riusciti a confermare i sospetti precedenti, e non rivela particolari varianti dei geni CYP2D6, NAT2, PON1, MTHFR e CCK2R nella SCM. Pertanto, le variazioni genetiche riscontrate sembrano avere meno importanza di quanto precedentemente proposto, per cui vi è la considerazione delle interazioni gene/ambiente causate dalle esposizioni molto diverse tra le persone colpite e ha aumentato il sospetto di eterogeneità genetica. MCS e suscettibilità individuale²².

In sintesi, per il momento e nonostante gli sforzi in questo settore, non ci sono dati oggettivi per stabilire un'associazione tra i geni e la SCM.

5.1.3 Esposizione multipla, a basso dosaggio e a effetto combinato

La vulnerabilità di una particolare persona per gli inquinanti ambientali dipende da molti fattori, tra i quali le proprietà intrinseche del contaminante, lo stesso profilo tossico-cinetico (assorbimento, metabolismo, distribuzione ed eliminazione) e la variabilità tra individui verso lo stesso, la grandezza, la durata, la frequenza e la via di esposizione.

Nel 1999 fu stabilito³⁷ che c'erano prove scientifiche già sufficienti per ritenere che l'esposizione umana alle sostanze chimiche a livelli ritenuti sicuri anni prima - presentando un rischio trascurabile - potrebbe essere più dannosa del previsto. Una scienza delle "basse concentrazioni" è stata proposta nella patogenesi dell'interruzione endocrina³⁸, nella sensibilità chimica³⁹ e anche nel cancro⁴⁰. I risultati sperimentali più recenti mostrano l'imprevedibilità degli effetti combinati, giacché i fenomeni dell'additività, del sinergismo e dell'antagonismo dipendono dalla reattività di ciascun composto e dalla sua biodisponibilità. In sintesi, si devono conseguire nuovi progressi nelle indagini sull'effetto combinato di prodotti chimici e altri fattori ambientali, in forma sinergica^{III}. I risultati richiederanno cambiamenti nella valutazione del rischio e le misure adottate per proteggere la popolazione esposta involontariamente. Mentre le informazioni a questo proposito non sono disponibili, qualsiasi decisione sui livelli sicuri di esposizione è un'impresa rischiosa.

SINTESI

Le conoscenze scientifiche disponibili, circa l'associazione tra l'esposizione ambientale e i segni e i sintomi di SCM, non permettono conclusioni definitive. Alle consuete difficoltà nello stabilire relazioni eziologiche tra l'esposizione alle sostanze chimiche e la presenza di malattie, aggiunge, nel caso della SCM, l'enorme varietà dei fattori innescanti e delle situazioni d'esposizione rilevate.

^{III} In questo senso, la Commissione europea intende riferire nel 2012 sulla sua valutazione del modo con cui l'attuale legge sui composti chimici considera i rischi di esposizione multipla.

Per tipo di sostanze o di situazioni che scatenano i sintomi della SCM, sono stati sviluppati diversi elenchi che illustrano i sintomi più frequentemente denunciati da chi ne è affetto. La grande varietà di prodotti e situazioni delle esposizioni riferite non consente di identificare un modello omogeneo, anche se c'è un certo tipo di prodotti che si ripetono frequentemente. Tuttavia, l'assenza di criteri validati sperimentalmente per la diagnosi precoce della SCM è considerata il più grande ostacolo per definire un chiaro collegamento tra alcune esposizioni e gli effetti conseguenti. D'altra parte, nonostante l'interesse dimostrato nella ricerca di un particolare profilo genetico, non sono disponibili prove scientifiche riguardanti l'associazione tra la genetica e la SCM. I risultati su questo problema non fornirebbero ancora la prova di tale rapporto, quindi vi è necessità di sviluppare gli studi sulle interazioni tra gene e ambiente. Tra le linee di ricerca correnti si ravvisa l'utilità di studiare gli effetti che può avere la combinazione di due o più inquinanti che agiscono su percorsi simili. Mentre i risultati di queste indagini non hanno finora stabilito i livelli dei fattori di rischio, ma indicano chiaramente l'imprevedibilità degli effetti di queste combinazioni, la questione dovrebbe essere presa in considerazione per studiare la relazione tra l'esposizione ambientale e la SCM. In conclusione, data l'assenza di prove scientifiche, si raccomanda di eseguire altre ricerche su questa linea, ma secondo una prospettiva olistica che coniuga la prospettiva clinica, psico-socio-sanitaria, con l'ambiente.

6. Epidemiologia

La rassegna eseguita dalla letteratura scientifica ha portato a oggettivare la difficoltà esistente di stimare la **prevalenza** di questa condizione morbosa a causa di diversi fattori. Da un lato, i molteplici nomi dati a questa malattia e il fatto che sotto la stessa voce sono comprese varie patologie rende il recupero degli studi pubblicati, un compito molto complesso. Inoltre, a oggi, non sembra esserci una definizione di caso accettato dagli operatori medici. Nella maggior parte delle pubblicazioni selezionate, non si specifica quali criteri siano stati utilizzati per definire il caso. Analogamente, in ogni lavoro,

sono stati utilizzati strumenti diagnostici diversi e quindi, per esempio, i questionari offerti ai pazienti erano diversi da una ricerca all'altra.

I risultati della rassegna della letteratura effettuata per la preparazione di questo documento, i cui studi sono riferiti nell'allegato IV, mostrano una grande differenza tra la percentuale di persone che si considerano malate, che hanno oscillato tra lo 0,48 e il 15,9%, e quelle diagnosticate dal medico, con percentuali tra lo 0,5 e il 6,3%.

Per quanto riguarda la **distribuzione per genere** di questa patologia, in tutti gli studi selezionati, per la maggior parte, le persone colpite erano donne. Le percentuali oscillavano tra il 55 e il 100%, con una media di 81,5%. Altri studi^{32,41} hanno trovato un maggior numero di donne che si consideravano malate di SCM, con percentuali del 60,7% e dell'86,2% rispettivamente.

Per quanto riguarda l'**età**, l'eterogeneità tra gli studi ostacola ancora l'analisi di questa importante variabile quando si considera, ad esempio, l'età d'insorgenza dell'affezione; mentre alcuni studi stabiliscono chiaramente il limite inferiore dell'età dei partecipanti, altre ricorrono alla fascia di età "minore di" senza altre specificazioni.

Per la maggior parte, gli studi sono stati condotti negli adulti. L'**età** media delle persone con SCM incluse negli studi era 46,78 anni, con una fascia d'età media di 36,2-59,8, anche se la fascia d'età considerata in ogni studio è stata molto ampia. Solo una ricerca⁴² ha fornito separatamente l'età media degli uomini e delle donne.

Alcuni suggeriscono che il rischio di SCM può essere più elevato nell'adolescenza²³. Una delle poche ricerche che ha studiato questa malattia nella popolazione **infantile**⁴³ ha considerato solo i pazienti tra i tredici e i diciannove anni. In un altro lavoro⁴⁴ furono inclusi bambini da dodici anni, ma i risultati sono stati dati per la fascia d'età dai dodici ai ventiquattro anni senza specificare quelle che si trovano nella popolazione pediatrica. Un'altra delle ricerche⁴² incluse le donne tra i dieci e i sessantacinque anni, ma anche in questa si concretarono i risultati trovati nella popolazione sotto i 18 anni.

Esistono studi che non hanno trovato che l'età è un fattore di rischio.

Per quanto riguarda il **livello d'istruzione**, non sono state riscontrate ipersensibilità alle sostanze chimiche in diversi livelli^{23, 45}, suggerendo che è probabile un'eziologia universale^{23,46}. Gli autori concludono che la SCM colpisce allo stesso modo e senza differenze di razza, di etnia, di livello di istruzione o di reddito, per cui ritengono che sia un'affezione generalizzata, e seria che, senza dubbio, meriti di essere indagata.

Infine, per quanto concerne i sintomi di questi pazienti, la rassegna della letteratura scientifica ha confermato l'ampia variabilità sia nel tipo di sintomi esistente tra alcune persone e altre (in dipendenza dagli organi colpiti) e nel tipo d'intensità di tali sintomi. Inoltre, è stato osservato che vi è una rilevante sovrapposizione di "sintomi inspiegabili sotto il profilo medico"

in pazienti con sindromi correlate, come hanno evidenziato anche diversi autori^{29, 47}. Nella rassegna di Kipen e Fiedler è stato detto che un 30-50% dei soggetti con sindrome da stanchezza cronica (*CFS*), con fibromialgia (*FM*) e SCM ha almeno due di queste malattie, e che in un'alta percentuale di pazienti con la sindrome della Guerra del Golfo si sovrappongono SCM e *CFS*⁴⁸.

Insieme con i sintomi fisici, quasi tutti gli studi hanno descritto disturbi psichiatrici di varia intensità, e una percentuale elevata di pazienti affetti da inabilità temporanea o permanente con l'abbandono della professione dopo alcuni anni di malattia.

Per l'analisi dettagliata di questa informazione, vedere l'Appendice IV.

SINTESI

La rassegna delle conoscenze scientifiche su quest'argomento ha concluso evidenziando la difficoltà di stimare la prevalenza a causa dei molti nomi dati alla malattia, giacché' sotto lo stesso nome sono comprese diverse malattie e non vi è alcuna definizione di caso concordato tra gli operatori sanitari.

Tuttavia, tenendo conto delle molte variabili, possiamo concludere:

- In tutti gli studi selezionati, la maggior parte delle persone colpite sono donne.

- In termini di età, per la maggior parte, gli studi sono stati condotti con gli adulti. Alcuni suggeriscono che la possibilità di sviluppare la SCM può essere maggiore nell'adolescenza. Per quanto riguarda i bambini, ci sono poche prove per includere questo gruppo di età come oggetto di studio. Altri studi non hanno trovato nell'età un fattore di rischio.

- Per quanto riguarda l'istruzione, non si rilevano differenze tra i gruppi.

7. Eziologia e fisiopatologia

Nello studio dell'eziopatogenesi della SCM, sono state pubblicate ricerche^{49, 50}, ma non è stata individuata una patogenesi chiara⁵¹, esse suggeriscono una possibile origine multifattoriale di questa patologia, nella quale sembrano agire diversi meccanismi di tossicità, diversi organi e sistemi, a livello sia fisiologico sia molecolare, biochimico, cellulare, strutturale e funzionale. Come in ogni ricerca tossicologica, deve essere considerato un fondamento genetico che può influenzare i diversi gradi di sensibilità individuale verso l'esposizione agli xenobiotici. Tuttavia, alcuni autori collocano l'origine di questa malattia a livello psicologico e / o psichiatrico.

Qui di seguito sono riferite alcune delle ipotesi sulla sua origine, che derivano dalla rassegna della letteratura rivolta alla SCM.

7.1 Ipotesi sull'origine della SCM

7.1.1 Ipotesi psicologiche e / o psichiatriche

In assenza di cambiamenti biologici oggettivi, alcune pubblicazioni hanno localizzato l'eziologia della SCM su aspetti nel piano psicosomatico, suggerendo che sarebbe prodotta da un riflesso condizionato di un incidente o di esperienze traumatiche di vita⁵², o altri disturbi psichiatrici. Nel 2008⁵³ gli stessi autori hanno concluso che l'ansia contribuisce al mantenimento del disturbo attraverso proiezioni somatiche.

In una pubblicazione posteriore⁵⁴ si è studiato se vi fosse un coinvolgimento cognitivo nelle persone colpite da SCM e si è concluso che sono le parole collegate con la malattia quelle che causano problemi emotivi.

D'altra parte, sono state testate le ipotesi olfattive⁵⁵, con cui è stato possibile credere che le persone affette da SCM reagiscano negativamente annusando taluni prodotti se è loro detto che sono prodotti forti, anche se non lo sono, mentre nessuna reazione avviene nel gruppo di controllo; secondo gli autori tale comportamento confermerebbe che il rifiuto di queste sostanze abbia connotazioni psicologiche.

Allo stesso modo, altri autori⁵⁶ pensano che le persone con SCM abbiano un tratto di personalità chiamato "di assorbimento", il quale si riferisce alla predisposizione a essere profondamente immersi in esperienze sensoriali (odori, suoni e immagini) o in esperienze mistiche, che li porta a provare stati alterati di coscienza.

Inoltre, la sezione tedesca⁸ di uno studio multicentrico auspica anche un'eziologia psicologica della SCM.

7.1.2 Ipotesi genetiche

Questa ipotesi suggerisce l'esistenza di anomalie congenite del metabolismo degli xenobiotici e degli endobiotici attraverso gli enzimi di Fase I e Fase II. Il polimorfismo in diversi geni contribuisce alle differenze tra individui nel metabolismo degli xenobiotici e può portare a condizioni tossiche e malattie. Tuttavia, lo studio dei polimorfismi nei casi di SCM^{24, 57} non ha evidenziato differenze significative tra i casi e i controlli nella distribuzione degli alleli per 5HTT, NAT1 e NAT2, PON1, PON2 e SOD2.

7.1.3 Ipotesi chimiche, di sensibilizzazione allergica e di risposta olfattiva

L'associazione dei livelli di pesticidi e di solventi costituiti da idrocarburi clorurati nel sangue di pazienti con SCM ed è stata testata nel 2001⁵⁸. Alcuni studi suggeriscono la possibilità di effetti sinergici tra gli idrocarburi clorurati e alcuni tipi di principi attivi (ad esempio, la clonidina, e l'aloiperidolo), che potrebbe eventualmente portare a un effetto di distruttore endocrino con potenziamento dei livelli degli estrogeni. Sono stati osservati, in persone affette da SCM che sono state esposte ai pesticidi, sia attraverso

esposizione accidentale o esposizione continua a basse dosi, anche sintomi di scatenamento prima di una nuova esposizione⁵⁹.

Nel 2003 si cominciò a studiare, in un piccolo numero di pazienti affetti da SCM e di controlli⁶⁰, le alterazioni nelle popolazioni di cellule di T linfociti e valutato l'espressione di quattro marcatori di attivazione di superficie (CD25, CD26, CD38 e HLA-DR). In animali da esperimento, è stato possibile collegare una progressiva sensibilizzazione dell'organismo con piccole dosi di agenti tossici ambientali e i cambiamenti nelle popolazioni cellulari con l'attivazione dell'autoimmunità⁶¹.

7.1.4 Ipotesi anatomiche.

Ricerche hanno ipotizzato l'esistenza di specifiche regioni anatomiche coinvolte nello sviluppo della SCM. Questo è il caso dell'interazione tra gli inquinanti ambientali e il corpo del vomero nasale⁶², ma ci sono ancora delle controversie circa il suo ruolo negli esseri umani.

Un altro studio⁶³, che si orienta in questa direzione, indica che la percezione olfattiva per diversi odori era più alta tra i pazienti con SCM, ma sapeva maggiormente discriminare il tipo di odore, con minori elementi di nausea e di alterazioni generali.

7.1.5 Ipotesi di deficit neurologici e cognitivi

Le prime ipotesi riguardo all'effetto della sostanza chimica nella sensibilizzazione del sistema nervoso centrale con la sensibilizzazione del sistema limbico sono del 1998⁶⁴, i loro autori, in un lavoro posteriore⁶⁵, hanno mostrato una possibile associazione tra la consapevolezza delle persone con SCM e le alterazioni dell'elettroencefalogramma e della pressione arteriosa. L'autore sostiene che le variabili psicologiche da sole non possono spiegare questi risultati. Si postula che la consapevolezza può servire come un adattamento, in funzione sentinella per la minaccia di sostanze chimiche ambientali che sono introdotte surrettiziamente e che possono causare problemi cronici come la SCM e/o la fibromialgia (MF). La risposta individuale specifica, piuttosto che il tipo di agenti tossici ambientali, è in grado di determinare cambiamenti nella funzione del sistema nervoso centrale e del sistema nervoso periferico.

Nel 2009 è stato pubblicato uno studio caso-controllo⁶⁶ su esposti a sostanze chimiche a concentrazioni non tossiche i quali, dopo l'esposizione patogena, sono stati sottoposti a tomografia ad emissione di positroni (SPECT) e valutati utilizzando una scala psicométrica. Le persone con SCM prima dell'esposizione a xenobiotici mostrano ipoperfusione di piccole aree della corteccia cerebrale, nella corteccia parietale destra ed entrambi i lobi temporali e nel fronto-orbitali mentre, dopo l'esposizione a questi composti, ha mostrato ipoperfusione nelle aree la corteccia temporale destra nella

zona sinistra e destra rolandica, talamo destro, amigdala destra, destra paraippocampale, l'ippocampo destro e sinistro e la zona olfattiva.

Rispetto ai controlli, i casi avevano una peggiore qualità della vita e la funzione neurocognitiva basale peggiorata dopo l'esposizione chimica. Le aree cerebrali più colpite sono state quelle che metabolizzano i composti odorosi. I potenziali evocati uditivi, olfattivi e quelli sensibili ai prodotti chimici erano alterati nei casi di SCM⁶⁷.

7.1.6 Ipotesi di sovrapproduzione di ossido nitrico (NO).

Lo stress ossidativo è uno dei meccanismi principali d'azione tossica di molti inquinanti ambientali e/o alimentari, operanti a livello neurologico, endocrino o immunitario, com'è il caso ad esempio di qualche pesticida^{68, 69, 70}.

Nel 2001, uno studio⁷¹ pubblicò che l'innalzamento del perossinitrile e dell'ossido di azoto può essere il legame comune nell'eziologia della SCM, della CFS e del PTSD. L'autore cita anche la possibilità di un meccanismo comune con la FM⁷², giacché il perossinitrile è un potente ossidante ed è presente in tutti i tessuti. L'autore propone quattro meccanismi che agiscono in sinergia: 1) la stimolazione del rilascio di neurotrasmettitore (glutammato) mediata dall'ossido nitrico; 2) l'esaurimento dell'ATP mediato dal perossinitrile e, quindi, la sensibilità dei recettori NMDA (recettore N-metil-D-aspartato)⁷³; 3) l'aumentata permeabilità della barriera ematoencefalica, con conseguente maggiore accessibilità delle sostanze chimiche organiche nel sistema nervoso centrale; e 4) l'inibizione del citocromo P₄₅₀ da parte dell'ossido nitrico⁷⁴.

I pesticidi, come gli organofosfati e i carbammati, possono agire attraverso la stimolazione muscarinica per provocare la stessa sensibilizzazione e la risposta biochimica.

7.1.7 Ipotesi sullo stato redox nei mitocondri

Durante il primo trimestre del 2010, è stata pubblicata una ricerca²⁴ i cui obiettivi erano di verificare se ci fossero marcatori metabolici, immunologici o genetici nella SCM.

I risultati dello studio suggeriscono che, tra i meccanismi fisiologici che occorrono nello sviluppo molecolare e cellulare della SCM, possono essere trovati: alterazioni cellulari dello stato redox, con l'inibizione dell'espressione genica e dell'attività degli enzimi antiossidanti, accelerando la perossidazione lipidica con la conseguente diminuzione della concentrazione degli acidi grassi insaturi nelle membrane degli eritrociti, aumento della sintesi di ossido nitrico (NO) e diminuzione del glutathione (ridotto e ossidato), il tutto accompagnato da un aumento della citochina plasmatica pro-infiammatoria (INF-gamma, IL-8, IL-10, ecc.). Tutte queste variazioni sono state osservate negli eritrociti o nel plasma.

7.2 Eventuale associazione o sovrapposizione di MCS con altre malattie

7.2.1 Ipotesi di sovrapposizione di CFS e FM con MCS

Un recente studio afferma che l'applicazione di pesticidi nei luoghi di lavoro senza seguire le esplicite norme di prevenzione ha portato a conseguenze molto gravi per la salute delle donne e degli uomini⁷⁷. Questo studio indica che le persone che hanno continuato a lavorare, anche se esposti a basse dosi sono affette da patologie del sistema nervoso centrale più gravi e prolungate del CFS e si è evoluta col 70% di pazienti affetti da FM.

Altre pubblicazioni^{75, 76, 64} indicano la possibilità che la FM è dovuta all'esposizione, sul posto di lavoro, a sostanze chimiche che sono frequentemente associate con la SCM. L'ipotesi fisiopatologica prevede una zona ipotalamo-ipofisaria di aggressione da parte di microtraumi fisici o chimici, che finiscono per produrre effetti di compromissione sul sistema endocrino e sul sistema immunitario.

D'altra parte, è stata descritta l'associazione nelle donne affette dalla sindrome di Sjöëgren che soffrono di FM e SCM^{77, 78}.

7.2.2. Associazione con l'asma

E' stata dimostrata una reazione speciale di canali TRP dell'albero respiratorio. Il recettore della capsaicina (TRPA1) può contribuire all'ipersensibilità cronica delle vie aeree agli agenti chimici⁷⁹. Sono stati anche evidenziati cambiamenti nei livelli del fattore di crescita nervoso nella secrezione nasale dopo l'inalazione nei pazienti di SCM con capsaicina⁸⁰ e sensibilizzazione quando l'esposizione è occupazionale⁸¹.

SINTESI

Non ci sono studi conclusivi che attribuiscono l'origine della SCM a fattori genetici. Allo stesso modo, non abbiamo alcuna prova conclusiva che essa abbia origine in fattori psicologici e/o psichiatrici.

Tra i diversi scenari in termini di patogenesi, troviamo:

1. Ipotesi psicologica.
2. Ipotesi genetica.
3. Ipotesi chimica di sensibilizzazione allergica e risposta olfattiva.
4. Ipotesi anatomica.
5. Ipotesi di disturbi neurologici e cognitivi.
6. Ipotesi sovrapproduzione di ossido nitrico (NO)
7. Ipotesi sullo stato redox dei mitocondri

Nella SCM si sviluppano risposte aggravate per l'esposizione a vari xenobiotici. Lo stress ossidativo è un meccanismo di tossicità molto comune. Di solito si sviluppa nella risposta immunitaria nelle prime fasi di esposizione

a xenobiotici, che precede la comparsa di effetti tossici in altri organi e sistemi fisiologici.

Vi è una forte relazione bidirezionale fra i tre sistemi principali responsabili del mantenimento dell'omeostasi nell'organismo: il CNS, il sistema immunitario e il sistema endocrino. È molto probabile che i tre sistemi siano coinvolti nella risposta tossicologica che si osserva durante lo sviluppo della SCM, mediante alterazioni dei meccanismi di regolazione localizzati in questi sistemi.

Per quanto sopra detto, si riconosce la necessità di eseguire nuove ricerche sui possibili meccanismi fisiologici responsabili della SCM.

8. Manifestazioni cliniche e comorbidità

8.1 Segni e sintomi

Per affrontare i **segni** e i **sintomi** della SCM non si pretende di stabilire un elenco schematico di espressioni cliniche che, di per sé, abbiano un completo significato diagnostico. Sarebbe come anticipare la correlazione univoca e definita tra SCM e la causa e l'alterazione a carico dell'organo o del sistema. Al contrario, la ricerca clinica dovrebbe essere orientata all'individuazione (ricerca) dei danni, dello squilibrio tra i *diversi sistemi*, in modo che una nuova manifestazione clinica in un sistema dovrebbe portare a rivedere il **significato dei dati semeiologici raccolti** e, in somma, la decisione di assimilarli in una particolare condizione clinica. Ciò richiede una costante rivalutazione dei sintomi (**decorso clinico**), non solo tenendo conto delle cause, ma anche della risposta omeostatica come effetto all'intervento terapeutico, lo stato di salute delle persone affette dalla malattia e i nuovi processi patologici che dovessero affliggerle; tutto questo, con riferimento ad un approccio multidisciplinare (prove biologiche, prove sperimentali e dati epidemiologici), sarebbe sufficiente a *sostenere la nostra diagnosi presunta*.

Così, per risolvere la **semeiotica** della SCM si deve tener conto che:

1. La **sovrapposizione** clinica tra SCM e altre sindromi (CFS, FM, ...) non deve far dimenticare l'identità propria, ma piuttosto puntare ai meccanismi della comune ipotesi patogenetica.

2. L'esperienza clinica dimostra che la **manca di risposta al trattamento** non è necessariamente un errore diagnostico basato sui **dati semeiologici**; un esempio è dato da ciò che accade in malattie come l'endometriosi, menorragia idiopatica cronica idiopatica, epatite virale cronica, ecc ...

3. L'**approccio diagnostico** dovrebbe includere diversi criteri:

- Clinica in modo corretto. (vedi criteri di consenso a fine documento)
- Indagini. (vedi criteri di consenso alla fine del documento)

- Diagnosi *ex adiuvantibus*.
- Diagnosi di esclusione.

La complessità della SCM per la gestione clinica indica la necessità di studiare, di capire, di sistematizzare e di proporre una **definizione di caso**, ai fini della diagnosi.

La difficoltà della definizione della SCM, la varietà dei sintomi riscontrati e dei modi d'approccio alla sua analisi e le sue sovrapposizioni plurisistemiche con altre manifestazioni della malattia sono gli aspetti da considerare quando si cercano criteri per l'identificazione clinica di questa malattia e del malato.

Oggi si possono trovare significati diversi da caso a rivedere la letteratura scientifica esistente sulla SCM^{29,82,83,84}. Tuttavia, il Gruppo di esperti ha scelto per consenso la definizione di caso paragrafo propria nelle conclusioni e nelle raccomandazioni contenute in questo documento.

Inoltre, nonostante le numerose denominazioni esistenti, il più comune nella letteratura resta **Sensibilità Chimica Multipla**^{85,67}, per cui questo Gruppo di lavoro ha deciso per consenso di usare il nome di SCM.

8.1.1 Caratteristiche della semeiologia clinica nella SCM.

Le seguenti liste riferiscono le caratteristiche dei sintomi della SCM:

A) L'**eterogeneità** e, talvolta la vaghezza, delle manifestazioni tra le persone affette^{29, 84}.

Il **profilo** dei sintomi è molto ampio, con un'estrema varietà di eventi che coinvolge diversi sistemi e organi, e non può essere diverso da altre malattie che si manifestano anche plurisistemiche. L'**identificazione dei sintomi** varia per numero e per tipo di sistemi colpiti tra i diversi autori; autori ne identificano uno^{67, 82}, alcuni^{84, 51}, altri ancora^{82,171}.

Per quanto riguarda il tipo di sistemi colpiti, interessa il sistema nervoso centrale e periferico, gli organi di senso (l'orecchio e l'occhio), l'apparato respiratorio (inclusi naso, bocca e gola), l'apparato cardiovascolare, il sistema endocrino, l'apparato muscolo-scheletrico, il tratto gastro-intestinale, l'apparato riproduttore, la vescica e la pelle. I sintomi più comuni colpiscono il sistema nervoso centrale, le vie respiratorie e il tubo gastro-intestinale^{82, 86}

- Le manifestazioni non specifiche che influenzano i sintomi del sistema nervoso centrale sono state le più frequenti, ma non costantemente²⁹ - in particolare il mal di testa (o senso di pressione nella testa), la stanchezza e il deficit di capacità cognitive^{29, 87}.

- Inoltre interessa in particolare l'ipersensibilità olfattiva, diatesi allergica e intolleranze alimentari o per l'alcol²⁹.

- I sintomi psicologici possono essere *espressione dell'esposizione, o secondari* al disagio e alla cattiva gestione della malattia da parte del personale medico, o l'espressione di comorbidità^{29, 88}.

L'allegato VI fornisce un elenco dei sintomi più frequentemente citati nella letteratura.

I sintomi variano **per gravità e decorso clinico**. Oltre al sintomo stesso, si deve prestare attenzione alle loro caratteristiche: durata, la recidiva, la cronicità, ecc.^{29, 46, 89}. Particolarmente eterogenea è la percezione della *comparsa iniziale dei sintomi*. E' necessario anche considerare^{29, 89, 87} l'impatto che i sintomi hanno sullo stile di vita, sulla vita sociale, o sulle condizioni di lavoro.

B) La relazione tra i sintomi e l'esposizione significa non solo se l'esposizione ha causato il sintomo, ma anche se si aggrava il sintomo per evitarlo⁸². Per studiare questo rapporto, abbiamo usato due metodi:

- Misura della *riproducibilità*, con due possibilità:

- Valutare la concordanza nella risposta del questionario stesso passato due volte in tempi distanti⁸². Con questo metodo, la massima concordanza è stata osservata per le manifestazioni cliniche che sono legate al sistema nervoso centrale.

- Mediante due questionari, il primo ha portato alle esposizioni che hanno innescato i sintomi e le caratteristiche di questi; in secondo luogo, per accertare i sintomi espressi e le caratteristiche legate alla loro insorgenza⁸⁷.

- Esame sistematico della letteratura scientifica²⁹ - a partire dalla descrizione di un caso data dalla *Consensus Conference (CC) 1999*⁹ - da cui si conclude che la diagnosi di SCM si basa necessariamente sulla presenza di sintomi del sistema nervoso centrale.

C) Alcuni sintomi sono spiegati con difficoltà da parte di coloro che soffrono, questo fatto porta a una scarsa comprensione, o incomprensione, per costoro. Indagare disturbi cerebrali e processi cognitivi, è fondamentale per capire i sintomi delle persone colpite da SCM⁹.

D) Il questionario autosomministrato è uno strumento per raccogliere informazioni cliniche sul caso in esame. La sezione diagnostica descrive i diversi modelli di questionario che possono servire nell'identificazione dei sintomi.

E) Infine, non sono stati definiti segni distintivi nella rassegna della letteratura, anche se si possono rilevare i segni mediante l'esame oggettivo. Alcuni dei sintomi più comuni sono: gonfiore e distensione addominale, tachicardia, aritmia, tachipnea, iperattività motoria,

incoordinazione motoria, deficit psichici, vulvo-vaginiti, incoordinamento motorio (tremore intenso), ecc. Mentre alcuni di essi sono riferiti quali riferiscono come sintomi in diverse pubblicazioni lette nella rassegna, è importante esprimere in modi differenti queste manifestazioni cliniche nell'anamnesi e, se del caso, nel questionario compilato.

8.2 Comorbidità

Nel caso della SCM si sono trovate le seguenti comorbidità: la tiroidite autoimmune, l'asma bronchiale, il reflusso esofageo, la sindrome del colon irritabile e la steatosi epatica (l'epatopatia più frequente). Tra i disturbi psichiatrici, abbiamo: il misto di ansia e di depressione, l'attacco di panico e il disturbo ossessivo-compulsivo²⁴.

Diversi autori e autrici considerano associati l'asma e la sensibilità chimica, tuttavia, sebbene la loro presenza sia associata con un maggiore coinvolgimento clinico, ha riferito che l'asma è presente in una minoranza delle persone studiate⁸⁷.

Sebbene alcune ricerche⁴⁶ si occupino nello specifico di possibili comorbidità (problemi gastrointestinali, FM, CFS), indirettamente trattano *altri* problemi di salute, ciò introduce una distorsione nello studio della comorbidità.

SINTESI

Lo studio dei sintomi di SCM, permette di estrarre alcune delle sue caratteristiche, che includono:

- L'eterogeneità delle manifestazioni della SCM tra i soggetti che sono colpiti, che implica sia il *profilo* dei sintomi (varietà delle manifestazioni che coinvolge diversi sistemi e organi) sia la sua variabilità quanto a intensità e decorso clinico, sia la differenza dell'impatto sulla vita quotidiana delle persone colpite.

- La difficoltà di stabilire il rapporto tra i sintomi e l'esposizione ha aggiunto una difficoltà riguardante la spiegazione dei sintomi.

- La difficoltà di identificare i segni distintivi della SCM non impedisce loro di rivelarne alcuni che servano a guidare l'esplorazione nella consultazione clinica, essendo importante la loro ricorrenza nell'anamnesi dei malati.

Per quanto riguarda la comorbidità della SCM, gli studi non sembrano essere decisivi, sebbene siano mirati sulla comorbidità con altre malattie e anche con alcuni disturbi mentali.

In conclusione, l'eterogeneità e la vaghezza dei sintomi e la mancanza di concordare un profilo validato sperimentalmente, hanno suggerito dubbi sull'accettazione della SCM come entità nosologica con una specifica eziopatologia surrettizia.

9. La diagnosi della SCM

Generare un elemento diagnostico in grado di differenziare i pazienti con SCM è un problema, data la varietà dei sintomi e la difficoltà di differenziarli da altre entità nosologiche già riconosciute di tipo immunologico, digestivo, cardiaco, respiratorio, psichiatrico, neurologico o endocrinologico.

Sia la definizione di Cullen (1987)¹⁰ come il *Consensus* Internazionale del 1999⁹, sono troppo generici perché definiscano un caso specifico, ma ancora conservano la loro validità per guidare il quesito clinico. Così, queste definizioni sono una guida per stabilire una relazione causale tra l'esposizione e i sintomi, ma trascurano i possibili modelli di sintomi che possono verificarsi con la malattia. In questo modo, la somiglianza con situazioni particolari, come l'asma provocata da altre cause, o generali, come problemi allergici, neuropsicologici, disturbi digestivi, cardiovascolari e di altro tipo, diventa un ostacolo per una diagnosi corretta.

Con queste difficoltà, sono ora disponibili diversi modelli di *questionario*, che possono servire come **strumento di supporto diagnostico**:

- *University of Toronto Health Survey* (UTHS)⁸²: per la valutazione della riproducibilità che gli autori hanno dello stesso, secondo la presenza delle caratteristiche descritte dalle differenti definizioni di caso.

- Lo studio della frequenza dei sintomi in soggetti affetti da SCM: *Idiopathic Environmental Intolerant Symptom Inventory* (IEISI)⁹⁰.

- L'EESI (*Environmental Exposure and Sensitivity Inventory*) con una versione più piccola e di più rapida applicazione: QEESI (*Quick Environmental Exposure and Sensitivity Inventory*). Questo questionario comprende la quantificazione dell'impatto del processo nei settori della gravità dei sintomi, le intolleranze chimiche (per inalazione), e altre intolleranze (es. pasti, farmaci, alcol), qualità di vita ed esistenza del fenomeno di mascheratura, in modo che, usato insieme, le classifiche risultanti forniscono una sensibilità del 92% e una specificità del 95% nella differenziazione di persone affette da SCM rispetto ai controlli. Alcuni autori hanno stabilito il loro caso con questionari che pongono domande del QEESI con o senza modificazioni^{24, 87, 90}.

- Infine, ci sono altri questionari per valutare la gravità della sensibilità chimica ambientale, ma senza sintomi specifici^{88, 91, 92, 93}, e le variabili dello studio sia per l'esposizione sia per la sintomatologia⁸⁷.

Sebbene, in generale, "i questionari siano uno dei migliori strumenti di ricerca epidemiologica"⁹⁴, si consideri che potrebbero anche introdurre errori, come i seguenti:

- In autoselezione⁹⁰.

- In rappresentatività del campione: può capitare che la proporzione di partecipanti per sesso non sia rappresentativa della popolazione generale.

La via scelta dai partecipanti sarebbe stata, per esempio, della stessa età; oppure, se il questionario è applicato per telefono, quale sarebbe la fascia oraria più appropriata. Il campione può essere piccolo.

- Derivati dal non considerare gli impatti stagionali²³.

- Errori correlati con la natura dei questionari auto-somministrati, che sono condizionati dalla durata della malattia (al momento, può diventare cronica e più grave clinica e psicologica con possibile successivo deterioramento della persona interessata). Tempo trascorso, anche per la condizione della memoria dei soggetti esposti.

- La limitazione della risposta in caso di domande circa le manifestazioni cliniche che sono terminate.

In questa prima fase, in cui manca ancora il riconoscimento della malattia dalla maggior parte dei sanitari nel nostro paese, si dovrebbe porre l'accento sull'importanza di sospettare l'esistenza della condizione clinica, anche prestando attenzione al possibile rapporto eziologico dei sintomi con una bassa dose di esposizione chimica e alla familiarizzazione generale con i questionari suddetti quale supporto diagnostico, con facile accessibilità ed elevata affidabilità per la conferma della diagnosi.

Per quanto riguarda le indagini complementari, oggi non ne esiste alcuna specifica per la SCM. Tuttavia ci sono diverse alterazioni organiche causate dall'alterazione neuro-endocrino a livello centrale e il suo impatto a livello periferico sui sistemi respiratorio, immunitario, digestivo e altri. Queste alterazioni possono essere dimostrate, fornendo la convalida di una diagnosi clinica consolidata, nella forma più appropriata al grado delle alterazioni e delle limitazioni che la SCM può provocare nella persona osservata.

SINTESI

Sebbene la mancanza di un chiaro modello dei sintomi associati con la SCM e la difficoltà di distinguerli da quelli caratteristici di altre malattie, diventino ostacoli per la diagnosi, è possibile risolvere questo problema. A questo scopo, si seguano le seguenti raccomandazioni:

- Sospetto clinico di SCM con la presunzione di nesso causale tra l'esposizione chimica e i sintomi della malattia in tutta la patologia con sintomi diversi, cambiando e senza una chiara appartenenza secondo i ragionamenti classici che sono stati utilizzati, così come prima delle situazioni cliniche riconosciute non rispondenti ai trattamenti consueti.

- Miglioramento dei *questionari* disponibili per un'approssimazione diagnostica.

- Adeguamento degli *esami complementari* disponibili con l'intenzione di convalidare le principali alterazioni neuroendocrine centrali che stanno alla base di questa malattia, così come le conseguenze che a livello periferico può essere lo stesso, nelle persone colpite in cui è stata eseguita correttamente la diagnosi clinica.

10. Impatto fisico, psicologico e sociale. Qualità della vita

10.1 L'impatto della MCS sulla qualità della vita

La SCM incide gravemente sulla qualità della vita e delle relazioni sociali per le persone che ne sono affette. Diversi studi dimostrano che i punteggi sulla qualità della vita, su vari tipi di questionari, sono inferiori a quelli esposti da parte di persone con affezioni croniche o che sono anziane ^{IV}.

^{IV} Negli articoli citati in questa sezione, si mostra la peggiore qualità della vita nelle persone affette da SCM che in altri pazienti con malattie croniche.

Uno dei questionari utilizzati per valutare tale aspetto è l'SF-36, uno strumento che copre le seguenti scale: funzionalità fisica, ruolo fisico, dolore fisico, salute generale, vitalità, funzione sociale, ruolo emozionale e salute mentale. Esso include anche un elemento di transizione, per cui domanda a proposito di un cambiamento di salute generale, rispetto all'anno precedente⁹⁵.

Per misurare le relazioni sociali con il *Sickness Impact Profile (SIP)* e per valutare le soddisfazioni di vita sono state utilizzate interviste aperte. La soddisfazione per la qualità della vita è stata misurata con questionari di Misura della Congruità della Soddisfazione di Vita (CLS), Soddisfazione con una Life Scala di Vita (SWLS) e Indice Z della Soddisfazione di Vita (LSIZ). Inoltre il suddetto QEESI, comprende una sezione per valutare la qualità della vita.

10.1.1 differenze funzionali in MCS.

Gli studi realizzati⁹⁶ confermano gli effetti sul peggioramento della qualità della vita che si hanno nei malati di SCM: abbandono del lavoro retribuito, compromissione della funzionalità fisica, difficoltà nelle relazioni sociali e nel godimento del tempo libero, stress emotivo, dolore fisico e poca salute generale.

Negli studi di consultazione sulla soddisfazione di vita⁹⁷, persone affette da MCS si fa notare che esistono differenze significative legate al sesso. In conclusione, le persone con SCM sono significativamente meno soddisfatte della loro qualità di vita rispetto a quelli con altre malattie croniche o disabilità. L'alterazione della vita, in particolare le limitazioni, è una possibile ragione per l'esistenza di una tale bassa soddisfazione di vita. La perdita del lavoro, l'insicurezza in casa e la riduzione del contatto con la famiglia e gli amici e le amiche sono comuni tra le persone affette da SCM. Le più comuni attività della vita quotidiana diventano molto complicate, a volte molto difficili, che possono essere eseguite solo con grande sforzo. Ciò si traduce in un maggiore disagio delle persone implicate e una più grave complessità delle relazioni con l'ambiente circostante.

10.1.2 Speranza, qualità della vita e SCM.

La variabile "speranza", intesa come percezione che sia probabile che accadano in futuro le cose che si desiderano e si considerano positive, è stato utilizzato come indice di benessere nelle persone con malattie croniche⁹⁸. È anche possibile condizionare le strategie per affrontare la malattia. Inoltre, altre pubblicazioni⁹⁹ suggeriscono che la speranza è associata con un miglioramento della funzione immunitaria.

Nello studio già menzionato nella sezione precedente⁹⁷ furono trovati bassi livelli di speranza tra le persone affette da SCM, rispetto alla popolazione sana, con anziani sani e le persone anziane vedove. La correlazione tra età e disperazione non è sorprendente (più disperazione nelle persone più giovani), ciò è dovuto all'impatto della SCM nella loro vita e nei loro progetti di vita.

10.1.3 Modifiche causate nell'identità delle persone affette da SCM.

Una ricerca del 2005¹⁰⁰ analizza le modifiche provocate nell'identità delle persone affette da SCM, e conclude che la maggior parte dei partecipanti ha descritto cambiamenti di identità, inclusa la perdita di una personalità familiare stabile e di auto-collocazione. Come risposta a queste perdite, le persone con SCM confessano di occultare i loro veri sentimenti per soddisfare le attese riposte in loro dal loro ambiente. Dopo un'esperienza di essere stati costretti a crescere e svilupparsi per se stessi, ridisegnando i propri piani di vita, la rivalutazione del sostegno sociale può condurre alla scoperta della spiritualità e il riconsolidamento della propria identità. Questi risultati sono coerenti con le patologie descritte nella recente letteratura sulle affezioni croniche.

10.1.4 Il sostegno sociale e gli individui affetti da SCM

Le persone affette da SCM provano, in molti casi, un ridotto sostegno sociale. I rapporti di amicizia, e anche la famiglia, possono essere influenzati - di solito perché non riescono a capire le restrizioni necessarie per frequentare le persone malate di SCM.

10.2 SCM e genere

Lo sviluppo di misure volte a migliorare la vita dei cittadini per raggiungere equità nella salute attraverso l'azione sui fattori sociali di essa è l'appello della Commissione sui determinanti sociali della salute dell'OMS¹⁰¹.

La società assegna ruoli diversi a uomini e donne nelle varie situazioni sociali. Ci sono anche differenze nelle opportunità e le risorse disponibili a uomini e donne e la capacità di entrambe le entità di prendere decisioni e di fruire dei diritti umani, compresi quelli riguardanti la tutela della salute e la

domanda di assistenza in caso di malattia. Le disuguaglianze nelle relazioni di genere di interagire con altre variabili sociali ed economiche, che porta a modelli di esposizione ai rischi per la salute, sono diverse, e a volte sono ingiuste come pure le differenze di accesso e dell'uso d'informazione, di assistenza e di servizi sanitari. Queste differenze, a loro volta hanno un impatto evidente sulla salute. Sempre più dati sono disponibili che dimostrano i molteplici legami tra genere e salute¹⁰².

Le disuguaglianze legate al genere hanno un impatto sulla salute. Le responsabilità familiari, in particolare i due turni di lavoro nel mondo occupazionale e in quello domiciliare, sono fattori che influenzano l'aumento della morbidità e il peggior stato di salute ancora percepito dalle donne rispetto agli uomini¹⁰³.

L'evidenza sta crescendo in tutti i campi della ricerca sulla salute (per quanto riguarda sia i meccanismi biomedici sia quelli psicosociali), giacché i fattori di rischio, le manifestazioni cliniche, le cause, le conseguenze e il trattamento delle malattie può variare tra uomini e donne. I responsabili della politica sanitaria, gli operatori sanitari e gli operatori sanitari dei paesi europei devono affrontare le disuguaglianze sanitarie basate sul sesso tra uomini e donne.

Pertanto, la prevenzione, la cura, la riabilitazione, l'assistenza sanitaria e la promozione della salute devono essere adattati in base alle diverse esigenze delle donne e degli uomini¹⁰⁴; questo significa adottare un approccio bio-psicosociale e di genere nella progettazione e nell'affrontare il rapporto salute-malattia¹⁰⁵.

Nel caso della SCM, non esiste adesso alcuna prova di differenze biologiche e fisiologiche tra uomini e donne per spiegare la maggiore prevalenza nelle donne^v, per cui è necessario affrontare condizioni socio-economiche ed esperienze di vita diverse, come fattori che possono essere alla base della comparsa e/o dello sviluppo della SCM. Per identificare questi fattori, è essenziale che una focalizzazione dell'attenzione sul genere sia inclusa nella ricerca sulla SCM, come un modo per accedere alla causa della sua predominanza nelle donne, e si concentri sulle strategie di prevenzione e di assistenza sanitaria adeguata.

Quindi, anche se c'è da chiarire la relazione tra genere (fattori di rischio socialmente costruiti, non biologici) e lo sviluppo di SCM, la segregazione occupazionale orizzontale^{vi}, così come i carichi diversi e la mancanza di responsabilità in casa e la cura potrebbero coinvolgere anche differenti modi nella comparsa di diversi sintomi e l'impatto della SCM sulla vita nelle donne rispetto agli uomini o viceversa^(106, 107, 108, 109, 110).

^v Mentre gli studi esistenti sulle stime, per quanto riguarda gli uomini verso le donne in percentuale, variano ampiamente, come abbiamo visto in questo documento, tutti si trovano ad essere più frequenti nelle donne.

^{VI} Questo concetto esprime come il mercato del lavoro appare segregato rispetto al genere del lavoratore. In esso, le donne sono concentrate in alta percentuale in alcuni settori produttivi, industriali, professionali, ecc., che ha anche una relazione col ruolo di genere tradizionale: istruzione, servizi sociali e personali, ecc. e che offrono, di solito, peggiori condizioni di lavoro.

D'altra parte, per sviluppare strategie più efficaci, dobbiamo anche considerare il potenziale impatto di pregiudizi riferibili al genere nella prevenzione, nella diagnosi e nel trattamento della SCM. In questo senso, dobbiamo essere particolarmente attenti all'insorgenza di due tipi di errori:

- Il primo è che possono avere meno a che fare con il riconoscimento sociale della gravità e dell'importanza delle malattie oppure che i sintomi mostrati più frequentemente dalle donne possono essere riferite alla SCM. Esso può spiegare l'attenzione diseguale che la ricerca medica e farmaceutica ha prestato alle esigenze specifiche delle donne, e una relativa mancanza di sintomi di alcune malattie che si verificano più frequentemente nel sesso femminile.

- Il secondo aspetto è la conseguenza che, ai fini della cura, ha tale fenomeno, com'è evidenziato dalle ricerche eseguite con questo scopo: *l'errore di genere nelle strategie terapeutiche*. Così, il rapporto tra il personale medico e i pazienti ha mostrato alcuni stereotipi responsabili della considerazione di una minore "gravità" per gli stessi sintomi, quando sono espressi dalle donne, o una tendenza di metterli in relazione con fattori "psichici" o "emozionali".

Perché hanno aspetti ampiamente dibattuti e conosciuti rispetto ad altre malattie, conviene mettere in guardia la gente a proposito della SCM. La diversa presentazione dei sintomi negli uomini e nelle donne e meno conoscenza per le ultime, può avere importanti implicazioni nella diagnosi delle malattie non riconosciute, in particolare quelli con sintomi vaghi o diffusi come capita nella manifestazione della SCM.

10.3 MCS e lavoro

10.3.1 Evitare i rischi.

La comparsa, sempre più diffusa, di casi di SCM interessa direttamente l'area della salute lavorativa e della politica della prevenzione. La difficoltà della diagnosi, per i limiti dei criteri utilizzati per questo scopo, gli innumerevoli fattori che determinano il verificarsi di casi nuovi e il fatto che possono influenzare non solo i lavoratori che maneggiano e prodotti chimici, ma anche coloro che svolgono attività teoricamente prive di tali agenti, ne fanno oggetto di controversia scientifica e, di conseguenza, è necessario ampliare le possibilità di impatto per i nuovi casi estesi praticamente sull'intero campo dell'attività lavorativa ¹¹¹.

La legge 31/1995, per la Prevenzione dei Rischi Occupazionali (LPRL)¹¹², stabilisce che i lavoratori hanno diritto alla protezione efficace della sicurezza e della salute nel luogo di lavoro. Questo diritto implica l'esistenza di un corrispondente dovere per l'imprenditore di protezione contro i rischi occupazionali. In conformità con il dovere di proteggere, dovrà garantire la sicurezza e la salute dei suoi dipendenti in tutti gli aspetti del lavoro secondo i principi generali di cui all'articolo 15.

Inoltre, l'articolo 25 di questa stessa legge riguarda la tutela del personale particolarmente sensibile a determinati rischi.

Nella pratica consueta dei Servizi di Prevenzione, sono ugualmente definiti con il termine di "lavoratore particolarmente sensibile" sia il soggetto con determinate caratteristiche personali oppure con uno stato biologico conosciuto (o meno riconosciuto) con uno *status* giuridico di disabilità. Queste situazioni, che possono essere permanenti o transitorie, lo rendono particolarmente sensibile ai rischi del posto di lavoro. In seguito alle patologie causate dalla pratica lavorativa abituale, appare più sensibile alla comparsa di danni quando svolge mansioni del tipo di quelle che provocano sintomi morbosi quali, ad esempio, lesioni muscolo-scheletriche, allergia, tossicità varie.

Qualunque sia l'insorgenza della malattia, una volta che il lavoratore o lavoratrice è affetto/a da sindrome di Sensibilità Chimica Multipla, deve essere trattato/a come un problema di salute che, come prima indicazione terapeutica, deve evitare un'esposizione possibilmente scatenante. Questo intervento migliora i sintomi, riduce il numero delle crisi ed evita l'insorgenza di nuove intolleranze¹¹³. La misura del fenomeno nel suo complesso, nella maggior parte delle occasioni, dato l'ampio uso di sostanze chimiche in tutti gli ambienti, può portare allo sviluppo di un comportamento di evitamento nella persona malata¹¹⁴. Nel posto di lavoro, questa complessità si moltiplica.

Pertanto, la considerazione delle persone interessate e sensibili, come lavoratori, dovrebbe rafforzare l'attuazione dei principi dell'azione preventiva descritti nei luoghi di lavoro, evitando la ri-esposizione ai fattori scatenanti.

10.3.2 Valutare i rischi che non possono essere evitati.

Com'è stabilito negli articoli 3 e 4 del regolamento dei Servizi di Prevenzione¹¹⁵, la valutazione dei rischi sul lavoro è il processo per stimare l'entità di tali rischi che non sono stati evitati, ottenendo l'informazione necessaria per l'azienda che è quindi in grado di prendere una decisione appropriata sulla necessità di misure preventive e, in caso affermativo, sul tipo di misure da adottare.

Si sta definendo sulla SCM che la persona interessata sviluppa sintomi anche quando è esposta a livelli di composti chimici che sono ben inferiori agli intervalli stabiliti come Limiti di Esposizione Occupazionale per gli Agenti Chimici¹¹⁶. Può anche essere colpita da esposizioni che non sono considerati

rischi occupazionali, ma che possono scatenare sintomi come, tra gli altri: profumi, fragranze, prodotti per la pulizia, carta stampata, lavorazioni di mobili o mobili nuovi nell'ambiente di lavoro.

10.3.3 Pianificazione della prevenzione.

La prevenzione dei rischi sul lavoro dovrebbe essere integrata nel sistema di gestione globale dell'impresa, in tutte le sue attività e in tutti i ranghi gerarchici di essa, attraverso l'elaborazione e l'attuazione di un piano di prevenzione dei rischi (art. 16 del LPRL)¹⁰⁶.

Per quanto riguarda qualunque lavoratore particolarmente sensibile, l'adattamento del posto di lavoro alla persona affetta da SCM deve essere eseguito in modo personale, rispettoso e integrato. Ciascun caso deve essere valutato in modo indipendente, e le soluzioni devono essere ricercate in base alle caratteristiche e alle circostanze specifiche¹¹⁷.

Oltre a valutare e controllare i rischi che non possono essere evitati, le proposte possono variare da misure volte a migliorare la qualità dell'aria nei locali dell'azienda (politica aziendale per l'assenza di fragranze, il cambio dell'uso di prodotti per pulizia, la ventilazione o il trasferimento della sede ...) (118,119), a proporre il cambiamento del posto di lavoro alla persona interessata, o a valutare la necessità di riconoscere periodi d'inabilità **temporanea o permanente**, per l'esacerbazione dei sintomi, a seconda della gravità dei sintomi e della sua professione.

10.3.4 Capacità lavorativa

Il personale medico occupazionale del Servizio di Prevenzione dei rischi professionali (PRL) dell'azienda deve valutare le condizioni cliniche della lavoratrice o del lavoratore e salvaguardare in ogni momento la riservatezza dei dati concernenti la loro salute, studiare, in coordinamento con il gruppo medico e i tecnici del PRL, i rischi ai quali il lavoratore è esposto, raccomandando le misure più appropriate alla prevenzione da adottare per ogni singolo caso.

Va rilevato che la sofferenza di qualcuna delle persone colpite può essere importante a causa delle condizioni delle malattie fisiche e delle limitazioni di vita per cui è frequentemente costretta a ridurre drasticamente la capacità di lavoro e l'autonomia personale: è facile che l'ambiente fisico e / o l'ambiente chimico siano ostili verso di loro, si consiglia di evitare gli ambienti che l'esperienza ha dimostrato che causano reazioni indesiderate o avverse¹¹¹.

La valutazione della capacità di lavoro, da un punto di vista medico, è influenzata da molti fattori, ma principalmente per il diverso modo con cui il lavoratore manifesta la malattia. In realtà, si è venuto a dire che non ci sono persone disabili ma persone **differentemente abili**¹²⁰.

Lo studio e la definizione di un metodo adeguato per facilitare la valutazione degli effetti funzionali che causano malattie o lesioni al lavoratore e del tempo d'incapacità lavorativa necessario, sono una preoccupazione costante nel campo della valutazione medica e rappresenta uno degli obiettivi fondamentali del INSS, come agenzia responsabile per le prestazioni di invalidità a seguito di inabilità temporanea e inabilità permanente.

In questo senso, anche se può essere appropriato un breve periodo d'inabilità temporanea, necessario per controllare quei sintomi che si manifestano negli episodi acuti e che generano disagio abbastanza grave da compromettere le prestazioni lavorative in modo oggettivo, è essenziale per il reinserimento nella vita familiare, sociale e professionale, non appena si è verificato un miglioramento sufficiente. In questo senso, è importante controllare i sintomi "principali" e fornire il necessario sostegno e l'assistenza alla persona con SCM a partecipare alla vita lavorativa e sociale a poco a poco, anche se persistono alcuni sintomi minori, giacché questo sembra adatto a migliorare la prospettiva del loro benessere bio-psichico-sociale¹²⁰.

10.3.5. SCM come malattia professionale

La definizione giuridica di malattia professionale è stabilita dall'articolo 116 della Legge Generale della Sicurezza Sociale. Il risultato del riconoscimento di una malattia professionale produce un'azione protettiva messa in opera dal Sistema di Previdenza Sociale. La persona colpita ha diritto alle cure sanitarie e al recupero occupazionale, come anche ai benefici economici che si applicano all'inabilità temporanea o permanente al lavoro.

Il Regio Decreto 1299/2006¹²¹, del 10 novembre, approva la tabella delle malattie professionali nel sistema di Sicurezza Sociale e stabilisce i criteri per la notifica e la registrazione. L'articolo 5 di questa Legge prevede che, qualora il SSN e i medici, nel corso delle loro prestazioni professionali, fossero venuti a conoscenza dell'esistenza di una delle malattie elencate nella tabella e di cui si sospetta l'origine lavorativa, ne informano la competente organizzazione bio-psichico-sociale¹²⁰ di ogni Comunità Autonoma e delle città con Statuto Autonomo, l'ente di gestione o collaboratore della Sicurezza Sociale di assumere la tutela delle contingenze occupazionali.

SINTESI

La SCM incide gravemente sulla qualità della vita delle persone che ne sono affette. La SCM influisce su molti aspetti della persona: le relazioni di lavoro, quelle familiari e sociali, l'ambiente sociale, la salute emotiva, ecc.

Com'è già stato osservato, nonostante la variabilità dei vari studi e la proporzione di uomini e donne nei campioni di popolazione, l'evidenza scientifica indica per una maggiore prevalenza di SCM nelle donne. Al

momento non vi è alcuna prova che suggerisca alcune differenze biologiche e fisiologiche tra i sessi che possano spiegare la maggiore incidenza di SCM, per cui è necessario affrontare altri fattori che possano essere espressivi. In questo senso, non riuscendo a chiarire un chiaro legame tra la SCM e il genere (fattori di rischio socialmente costruite), è necessario considerare tutti gli aspetti legati ai ruoli di genere e gli stereotipi che differentemente colpiscono la salute degli uomini e delle donne. Uno dei settori della vita che è più colpito nelle persone affette da SCM è quello lavorativo. La SCM interessa direttamente l'area della salute occupazionale e della politica di prevenzione. I Servizi di Salute e Sicurezza sul lavoro devono valutare e controllare i rischi, considerare l'utilità di un cambiamento del posto di lavoro della persona interessata e, se è necessario, valutare la necessità d'inabilità temporanea nella fase acuta sintomatica, o permanente, secondo la gravità dei sintomi e la mansione lavorativa, anche se è considerato fondamentale, il reinserimento nella vita familiare, sociale e del lavoro, quando c'è stato un sufficiente miglioramento della condizione clinica.

11. Approccio terapeutico della SCM

La SCM è un problema di salute complesso che richiede un approccio terapeutico multidisciplinare. Variazioni della sintomatologia delle persone colpite compaiono rapidamente e l'approccio terapeutico deve essere adattato alle dinamiche di questa malattia.

La comorbidità deve essere considerata come parte del processo terapeutico.

Un rapporto di vicinanza e di fiducia è essenziale nella cura delle persone colpite da SCM. Ascoltarle e convalidare la loro esperienza di malattia è un fattore molto apprezzato dalle persone interessate e passo molto importante nel processo terapeutico¹²².

Gli interventi terapeutici dovrebbero essere finalizzati, giacché' finora non esiste cura, al miglioramento dei sintomi e della qualità della vita. Adesso, le prove scientifiche disponibili sull'efficacia dei diversi trattamenti, farmacologici e non farmacologici, non sono sufficienti a consigliare in questo documento misure terapeutiche specifiche.

Dopo queste considerazioni preliminari, e in conformità con le prove scientifiche disponibili, si passa al dettaglio delle informazioni sull'**approccio terapeutico**.

11.1. Evitare le riesposizioni

La misura che si è rivelata più efficace è quella di evitare riesposizioni^{115, 123, 124, 125, 126, 122}. Questo richiede la raccolta globale in cartella clinica di:

- Che cosa l'interessato ha riconosciuto come la prima esposizione.

- La storia dell'occupazione e delle mansioni lavorative.
- La storia ambientale riferita all'ambiente di lavoro, all'ambiente abitativo abituale e a quello del tempo libero.

11.2 Massimizzare la riabilitazione e sostegno psicologico.

Queste misure mirano a migliorare le strategie per il superamento della malattia. In questo senso, sono presentate le seguenti proposte:

- Istruzione e sostegno per promuovere cambiamenti negli stili di vita necessari per ridurre le esposizioni ambientali.
- Comprensione dei fattori che possono esacerbare lo stress ambientale (farmaci inappropriati, cattiva alimentazione troppo restrittiva e mancanza di sonno) e il sostegno per la sua riduzione.
- La prescrizione di adeguato esercizio fisico per ogni persona, compresi gli esercizi di rilassamento e controllo della respirazione, tra gli altri.
- Migliorare le condizioni di comorbidità che colpiscono la maggior parte delle persone con SCM, come il dolore cronico, la sindrome dell'intestino irritabile, l'asma, i disturbi della tiroide.
- È essenziale l'attenzione per i *fattori psicosociali* delle persone colpite. Il sostegno psicologico e sociale da parte di entrambi i professionisti e le professioniste delle cure di base, come delle unità di lavoro sociale è essenziale, con un atteggiamento di ascolto da parte del personale che accompagna il processo terapeutico, le sedute di psicoterapia e le attività di gruppo.

11.3 Trattamento dei sintomi e comorbidità.

Mentre non vi è alcuna evidenza scientifica sull'azione terapeutica di alcun farmaco nel trattamento dei sintomi della SCM, quindi per riferimento, a titolo di esempio, alcuni **farmaci** utilizzati per gestire alcuni sintomi:

1. Bioquinona coenzima Q-10 o Q-10 ^{VII}: se consideriamo l'ipotesi eziopatogenetica di danneggiamento dovuto alle alterazioni del sistema redox mitocondriale e l'aumento del danno dei processi ossidativi come una delle alterazioni riscontrate nei pazienti affetti da SCM²², questo coenzima potrebbe essere utile nei sintomi di stanchezza, debolezza e affaticamento.

2. Vitamina B1: il suo possibile effetto tonico sul sistema simpatico potrebbe spiegare il miglioramento generale nei pazienti con SCM giacché molti sintomi sono derivati da attivazione parasimpatica in grado di produrre agenti chimici.

Altri trattamenti sono in fase di studio: i trattamenti con immunoglobulina, terapia neutralizzante con prodotti chimici ed estratti alimentari, terapia d'evitamento, le diete di eliminazione e la nistatina orale (delizia zuccherina)¹²⁶.

È opportuno **prestare attenzione alla comorbidità**, valutando il trattamento appropriato per i disturbi che sono frequentemente associati con la SCM, quali: disturbi della tiroide, le alterazioni del ciclo mestruale, le mancanze di ferro, di calcio e di vitamina D.

^{VII} Partecipa al metabolismo mitocondriale nel sistema antiossidante e protegge contro i danni ossidativi alla cella, specialmente alla membrana mitocondriale (v. Levin, Buck, 1994; 3: 235-249)

SINTESI

La MCS è un problema di salute complesso che richiede un approccio multidisciplinare volto a migliorare i sintomi e la qualità della vita.

Per questo, l'approccio terapeutico della SCM dovrebbe considerare:

- Evitare le riesposizioni.
- Massimizzazione-riabilitazione e sostegno psico-sociale per migliorare il modo di affrontare la malattia.
- Per quanto riguarda i farmaci, non vi è alcuna prova scientifica sull'opportunità di qualsiasi azione terapeutica in particolare nel trattamento dei sintomi di SCM, sebbene in alcuni casi siano stati usati: Bioquinona Q-10 o coenzima Q-10 o vitamina B1.
- E' necessario eseguire un corretto trattamento valutando la comorbidità per i disturbi che sono associati con la SCM.

12. Prevenzione

12.1 La prevenzione primaria

Conoscere più profondamente la SCM è di fondamentale importanza giacché può avere l'effetto collaterale di migliorare le condizioni ambientali nella popolazione generale.

L'azione preventiva per ridurre l'esposizione ai contaminanti ambientali sembra una misura appropriata per ridurre l'incidenza della SCM e degli oneri delle malattie attribuibili alle esposizioni ambientali¹²⁷. Nonostante la logica di questo ragionamento, la verità è che avere le evidenze migliori e più scientifiche sull'eziologia della SCM aiuterà a migliorare la SCM e a regolare l'esposizione della popolazione generale, il che comprende sia una riconcettualizzazione della valutazione del rischio come anche il riesame dei

livelli di esposizione un tempo accettati¹²⁸. Col senno di poi, almeno in Europa, non si è favorevoli ad assumere queste misure.

Nel complesso, mentre si ottengono le risposte giuste e si adottano i criteri di prevenzione, si potrebbe agevolare l'esito finale del coordinamento del progetto della sorveglianza nazionale e del controllo sanitario sull'uso di sostanze chimiche derivanti dall'attuazione della legislazione esistente in materia di prodotti chimici sia in Europa sia in Spagna. A sua volta, si potrebbe integrare i risultati dei programmi del biomonitoraggio dei composti organici persistenti, il grado di esposizione umana alle sostanze chimiche e molte situazioni di esposizione che si presentano nello studio della SCM.

12.2 La prevenzione secondaria

È riconosciuto che il caso SQM sia un'entità con eziologia non ben definita, il trattamento più efficace è quello di evitare l'esposizione a situazioni scatenanti segnalate in precedenza nel quadro clinico²⁰.

Teniamo in mente che l'agente scatenante dei quadri clinici **piu' (più)** acuti può essere una singola esposizione ad alte dosi o l'esposizione ripetuta a uno o più prodotti. Quest'ultima non è sempre dimostrata correttamente data la difficoltà del singolo paziente di rendersene conto. Inoltre, com'è stato visto nei capitoli precedenti, l'esposizione può avvenire in ambienti molto diversi (lavorativo, domestico o accidentale, alimentare, ecc.)^{VIII 129}

Come la possibilità di esposizione a sostanze pericolose è teoricamente universale, evitare l'esposizione richiederebbe l'isolamento delle persone colpite. Questo non è sempre possibile, perché il lavoro quotidiano e l'attività personale sono incompatibili con questa situazione. Anche a causa della scarsa conoscenza in questo campo, l'esistenza di spazi pubblici completamente protetti totalmente dall'esposizione è in concreto impossibile e l'utilità di barriere per evitare l'esposizione fisica o chimica a casa solo ora comincia a essere compresa.

Perché si consiglia di **evitare la ri-esposizione** ad agenti scatenanti, è essenziale cambiare le abitudini della vita quotidiana, con una migliore ventilazione e l'aerazione delle loro abitazioni, evitando l'umidità, l'esposizione ad agenti irritanti ambientali (gas, fumo) e seguendo, per quanto possibile, una dieta biologica. In realtà, si riconosce che le misure di evitamento dell'esposizione nelle attività quotidiane e l'adattamento degli alloggi sono più efficaci sia per il trattamento sintomatico. Tuttavia, le conseguenze dell'adozione di tali misure possono essere drammatiche per la vita sociale della persona malata¹³⁰ perché la SCM indebolisce il rapporto con gli altri, l'accesso al lavoro, la ricreazione e la cura sanitaria personale¹³¹. Per ottenere un ambiente adatto alla salute, spesso sono richiesti importanti cambiamenti negli stili di vita, per cui sarà necessario il supporto di un adattamento psicologico per affrontare il decorso della malattia.

L'individuazione precoce, nei circuiti delle cure primarie e dei servizi sui rischi occupazionali, può essere una buona misura per evitare l'amplificazione e la cronicizzazione del meccanismo della sensibilità. Così corrisponderà per i servizi di rimozione e di prevenzione dei rischi professionali, con valutazione di rettifiche o di cambiamento del lavoro, prendendo in considerazione le persone affette da SCM nei lavoratori e nelle lavoratrici sensibili.

^{VIII} L'esposizione nel sistema sanitario ha ricevuto particolare attenzione da parte delle autorità australiane hanno trasferito in uno speciale rapporto tutte le raccomandazioni.

SINTESI

Per quanto riguarda la prevenzione primaria, conoscere la SCM in modo più approfondito è fondamentale perché può avere l'effetto collaterale di miglioramento delle condizioni ambientali nella popolazione generale.

Per quanto riguarda la prevenzione secondaria, la diagnosi precoce si configura come una buona misura per evitare l'ampliamento e la cronicità del meccanismo della sensibilità, insieme con l'evitare l'esposizione e la riesposizione agli agenti scatenanti.

**CONCLUSIONI E
RACCOMANDAZIONI
ACCETTATE DAL
GRUPPO EDITORE**

PARTE III.

Conclusioni e Raccomandazioni approvate dal Gruppo di redazione

1. Definizione di caso.

1.1	Persona con esposizione a diverse sostanze chimiche presenti nell'ambiente a bassi livelli*, che manifesti sintomi riproducibili e ricorrenti che coinvolgono diversi sistemi d'organo e può migliorare il suo stato quando i presunti agenti causali sono stati eliminati o evitando l'esposizione a essi. (*) In concentrazioni inferiori a quelle considerate in grado di provocare effetti negativi per la popolazione generale.
-----	--

2. Criteri diagnostici

2.1	La persona ha sintomi ricorrenti quando è esposta a vari agenti chimici in concentrazioni inferiori a quelle considerate in grado di provocare effetti avversi alla popolazione generale.
2.2	La sindrome SCM ha un decorso cronico.
2.3	Alcuni sintomi possono migliorare o scomparire quando l'esposizione cessa.
2.4	I sintomi possono manifestarsi con sostanze in precedenza ben tollerate.
2.5	I sintomi variano in gravità, frequenza e durata.
2.6	I sintomi non si limitano a un singolo sistema o organo.
2.7	La disfunzione d'organo può essere osservata in qualsiasi dei seguenti sistemi: cardiovascolare, endocrino, epatico, immunologico, psicologico, neurocognitivo, neurologico, ginecologico, andrologico, nella pelle e nelle mucose.
2.8	La persona ha difficoltà a mantenere le abitudini e le attività della vita quotidiana e l'accesso ai servizi sanitari, con ridotta qualità della vita.
2.9	Alcune persone affette da SCM non possono tollerare l'alcol e alcuni farmaci che, in precedenza, sono stati tollerati.

3. Eziopatogenesi.

3.1	Gli studi esaminati suggeriscono una possibile origine multifattoriale della SCM e sembrano essere coinvolti vari meccanismi di tossicità, i sistemi organici, a livello sia molecolare, sia biochimico, strutturale e fisiologico.
-----	---

4. Diagnosi.

4.1	La diagnosi di SCM dovrebbe essere registrata nella cartella clinica.
4.2	La diagnosi di SCM è clinica, basata sulla presenza di sintomi e segni.
4.3	I sintomi espressi da persone colpite da SCM possono essere diversi, con un'estrema varietà, e coinvolgere i diversi sistemi d'organo.
4.4	I sintomi variano in gravità e decorso. Oltre al sintomo stesso, bisogna prestare attenzione alla sua qualità: una circostanza in cui si esprime il sintomo riguardo all'esposizione, la durata, la ricorrenza e la cronicità. Sostanze chimiche simili possono dar luogo a sintomi diversi in una persona.
4.5	Gli effetti neurotossici di alcuni agenti eziologici possono colpire la salute mentale delle persone affette da SCM e il loro ambiente psicosociale, potendo scatenare manifestazioni psicologiche o incidere su persone con precedente patologia psichiatrica.
4.6	Una volta che si è prodotta la prima manifestazione della SCM, l'andamento clinico tende a cronicizzarsi. In un primo momento può esserci la tendenza a un aumento del numero di agenti chimici alla cui esposizione il paziente peggiora, così come avviene per i sintomi che compaiono e per la loro gravità.

5. Diagnosi. Anamnesi

5.1	Si deve eseguire una minuziosa intervista clinica per individuare i sintomi e i segni, con domande sull'ambiente chimico dell'inizio (lavorativo o domiciliare) e dell'evoluzione, e sull'ambiente chimico attuale.
-----	---

5.2	Si deve ascoltare attentamente il racconto del paziente attraverso l'intervista clinica diretta.
5.3	Si deve tener conto dei criteri diagnostici approvati in questo documento.

6. Diagnosi. Esame fisico.

6.1	L'esame fisico deve essere sistematico e centrato specialmente sui sistemi che sono oggetto dei sintomi manifesti.
6.2	Osservazione dei sintomi, se li ha avuti, come, per esempio: eritemi, raucedine disturbi della parola o dell'attenzione, gonfiore addominale, tachicardia, aritmia, tachipnea, iperattività motoria, incoordinazione motoria, bradipsichismo, vulvo-vaginite, tremori sbattenti.
6.3	Serviranno le fotografie che documentano i segni apparenti.

7. Diagnosi. Prove complementari.

7.1	La ricerca delle altre prove complementari deve essere finalizzata al quadro clinico, all'esame fisico e al sospetto di un'affezione associata (Per esempio: analisi della funzione tiroidea o cortisolo basale o FR o ANA o 25 OH-D o PTHi o Prolattina o Ferritina, Vitamina B ₁₂ o Acido Folico).
-----	---

8. Diagnosi. Strumenti d'appoggio.

8.1	I questionari auto-somministrati (QEESI, UTHS, IEISI, ...), sebbene non siano stati ancora stati approvati nel nostro ambiente, sono molto utili come strumenti d'appoggio.
8.2	La SCM altera significativamente la qualità di vita e comporta un danno sulla gestione sociale delle persone che la patiscono. Perciò si potrà usare come strumento d'appoggio il questionario SF-36.

9. Approccio Terapeutico.

9.1	La SCM non ha un trattamento specifico giacche' non si conosce la sua patogenesi specifica.
9.2	La SCM è una sindrome complessa che ha bisogno di una gestione terapeutica multidisciplinare.
9.3	Oggigiorno, l'evidenza scientifica disponibile sull'efficacia di trattamenti distinti, farmacologico e non farmacologico, non sono sufficienti per suggerire, in questo documento, concreti mezzi terapeutici.
9.4	Assodato che non esiste un trattamento curativo, gli interventi terapeutici devono essere rivolti a migliorare la sintomatologia, a trattare la comorbidità, e a migliorare la qualità della vita.
9.5	La proposta terapeutica deve adattarsi alla dinamica di questa malattia, giacche' le variazioni della sintomatologia nei pazienti avvengono rapidamente.
9.6	La tecnica che si è dimostrata più efficace è evitare l'esposizione alle situazioni già note come scatenanti del quadro clinico.
9.7	Generalmente, si raccomanda di migliorare la ventilazione nei posti dove si trovano le persone affette.
9.8	E' consigliabile evitare l'esposizione ai principali agenti chimici sensibilizzanti.
9.9	L'evoluzione cronica e persistente della SCM obbliga le persone che la soffrono a modificare le attività della loro vita quotidiana. Queste considerazioni devono essere incluse nel momento di realizzare la proposta terapeutica, personalizzandola.
9.10	E' necessario favorire il miglioramento della capacità dei malati di SCM d'affrontare la

	malattia proporzionando i mezzi che permettano di migliorare la qualità della loro vita e di esercitare un maggiore controllo sulla stessa per raggiungere, nei limiti del possibile, una condizione soddisfacente di benessere fisico, mentale e sociale.
9.11	E' importante l'attitudine di ascoltare con attenzione da parte dei sanitari e delle sanitarie che seguono il decorso terapeutico dei malati di SCM.
9.12	Si conceda un appoggio psicologico di adattamento e di supporto sociale per superare la sua malattia.
9.13	Si lavorerà con le persone affette da SCM nel modificare quelle abitudini di vita che ledono lo stato della loro salute

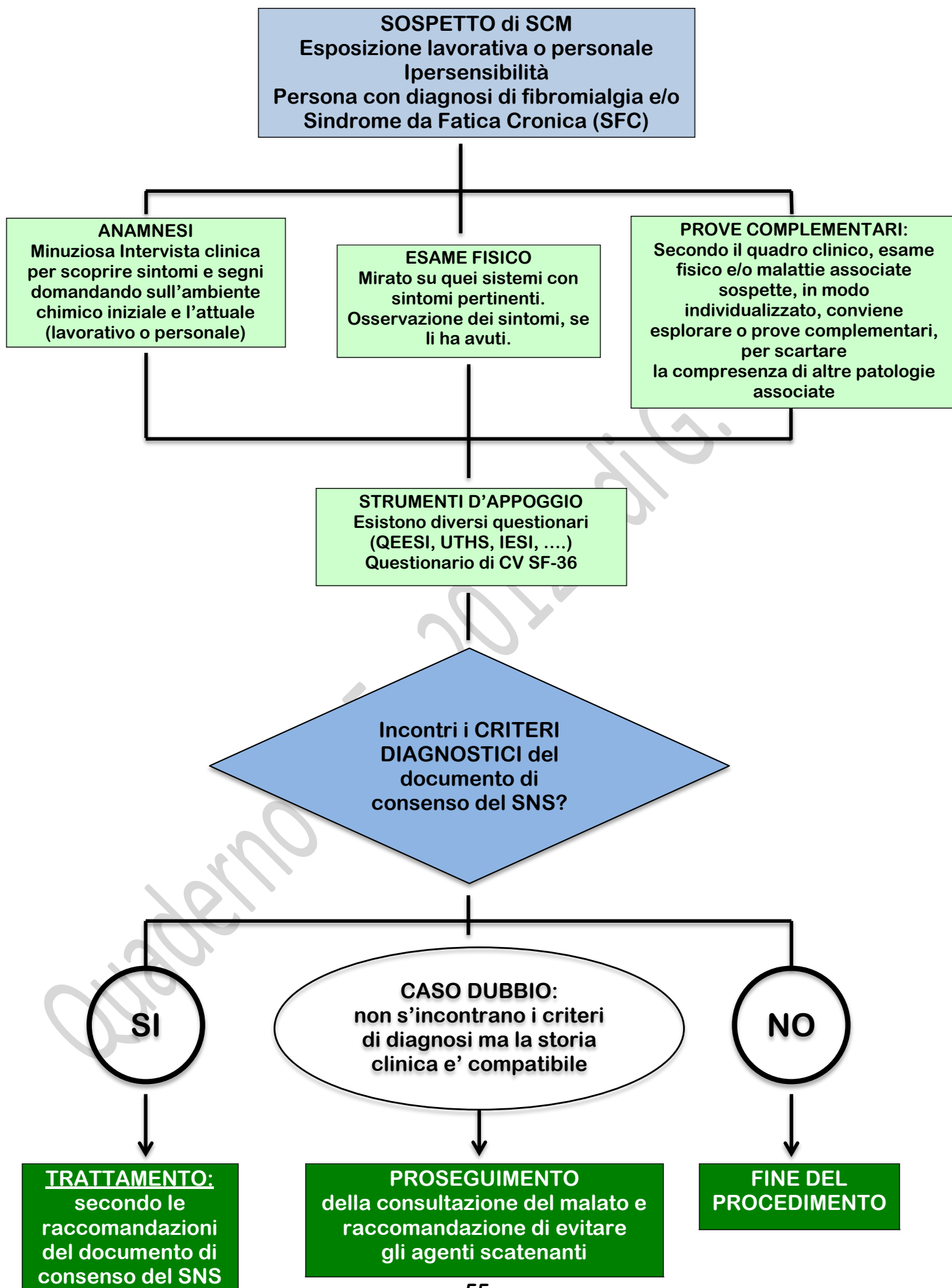
10. Attenzione sanitaria.

10.1	Si daranno alla persona malata l'informazione medica o un documento sanitario che riportino la diagnosi di SCM.
10.2	La diagnosi di SCM deve essere chiaramente indicata nella storia clinica e, in particolare, deve essere comunicata al personale ospedaliero e anestesista nel caso di qualsiasi intervento chirurgico, soprattutto negli interventi odontoiatrici, e se c'è bisogno di qualsiasi tipo di protesi interna o esterna.
10.3	La persona colpita da SCM ha un decorso clinico cronico con eziologia non nota. Ciò fa sì che l'ambiente lavorativo, familiare, sociale e, talvolta, il loro ambiente sanitario possa considerarla erroneamente "persona non malata".
10.4	Il personale medico, gli infermieri e gli/le assistenti sociali devono conoscere le caratteristiche speciali che sono richieste dalla gestione dei pazienti affetti da SCM e

	prenderle in considerazione in relazione con l'assunzione di cibo, l'assistenza generale, i trattamenti terapeutici e la rilevazione delle reazioni avverse o effetti collaterali degli stessi.
10.5	Tutti gli altri servizi sanitari per il personale (ausiliari, addetti alle pulizie, ecc.) devono conoscere le caratteristiche speciali per tener conto di esse nel contatto e nella assistenza sanitaria per una corretta manutenzione degli spazi in relazione con i pazienti con diagnosi di SCM.
10.6	E' importante sviluppare protocolli per la cura alla presenza di SCM.
10.7	Se si stabiliscono nuovi trattamenti in persone con diagnosi di SCM, essi dovrebbero essere condotti in modo controllato e personalizzato per evitare di avere la concomitanza di due nuovi trattamenti in una sola volta, in modo che, se accadono effetti negativi, si possa scoprire quale composto sia responsabile della sensibilità, o peggio.

11. Algoritmo per l'assistenza sanitaria.

11.1	Qui di seguito si presenta una proposta di algoritmo d'intervento sanitario:
-------------	---



12. Raccomandazioni generali per la promozione della salute.

12.1	Promuovere campagne a livello sociale (pubblicità, mass media, workshop e seminari di sensibilizzazione, ecc.) per una migliore comprensione della SCM.
-------------	--

13. Raccomandazioni generali in materia di formazione dei servizi sanitari professionali.

13.1	Si dovrebbe migliorare la conoscenza della SCM da parte di tutti i professionisti che possono essere coinvolti nell'affrontarla, guidando la formazione da una prospettiva bio-psico-sociale che comprenda anche quella del genere, al fine di garantire una risposta adeguata alle esigenze delle persone che ne sono affette.
13.2	Formazione di operatori sanitari per la diagnosi precoce dei sintomi e dei segni di sospetta SCM, e per migliorare la terapia dell'affezione.

14. Raccomandazioni generali per i sistemi informativi sanitari

14.1	Promuovere gli elementi diagnostici della SCM inclusi nella cartella clinica.
14.2	Promuovere lo sviluppo di protocolli che tengano conto dei punti critici nella catena delle informazioni riguardanti la cura di pazienti con SCM (p.e.: servizi di farmacia ospedaliera per la gestione a impianto di farmaci ospedalieri di cura, unità di infermeria per il ricovero e l'emergenza ecc., per ciò che attiene la somministrazione del farmaco).
14.3	Studio dal Comitato dei Sistemi del SSN della possibilità di presentare una proposta al Comitato di Redazione

	della 9 ^a edizione CIE9MC, per includere nell'indice alfabetico delle malattie il termine " <i>sensibilità chimica multipla</i> " in modo che esso compaia in questa edizione di CIE9MC
--	--

15. Raccomandazioni generali per la ricerca.

15.1	Sarebbero opportuni l'apertura e il mantenimento di linee di base, clinica e applicata e dello sviluppo di piani di ricerca nazionale sulla SCM, per la limitatezza dell'evidenza scientifica in campo di epidemiologia, eziologia e fisiopatologia e per il suo importante impatto individuale, familiare e sociale.
15.2	Incoraggiare tutte le ricerche sopra dette, anche la prospettiva di genere, vale a dire dall'interno delle ipotesi di ricerca per l'analisi e la presentazione dei risultati, tenendo conto il condizionamento di genere che può influenzare la presentazione e la dimostrazione della SCM e il suo comportamento epidemiologico.
15.3	Incoraggiare tutte le ricerche di epidemiologia, diagnosi e gestione terapeutica della SCM, la raccolta di dati disaggregati per sesso ed età, con particolare enfasi sulla sua analisi delle caratteristiche di genere (costruite su base sociale) che possano essere influenzare dall'approccio dell'ipotesi della ricerca ai risultati ottenuti (Discussione e conclusioni).
15.4	Migliorare la produzione di prove scientifiche sulla SCM, con diversi studi qualitativi che includano una prospettiva di genere nelle loro

	variabili di studio, e permettano così l'analisi delle disuguaglianze di genere tra uomini e donne affetti da SCM.
15.5	Promuovere lo svolgimento di ricerche sul rapporto tra SCM e gli altri fattori di disuguaglianza sociale (classe, area geografica, <i>habitat</i> , condizioni di vita, ecc).
15.6	E' necessario indagare l'interazione tra operatori sanitari e le persone diagnosticate, con l'obiettivo di ottimizzare i risultati sanitari e l'utilizzo delle risorse sanitarie.
15.7	Promuovere studi che valutino l'impatto familiare e sociale e dei bisogni oltre all'impatto sulla qualità della vita delle persone affette da SCM.
15.8	Promuovere studi che dimostrano il potenziale impatto delle radiazioni elettromagnetiche nelle persone affette da SCM.
15.9	Data l'evoluzione delle conoscenze scientifiche e la possibilità di produrre nuovi progressi sulla SCM, si propone di eseguire una rassegna della letteratura, per ottenere nuove prove scientifiche, entro due anni.

16. Raccomandazioni generali in materia di accesso alle informazioni di qualità.

16.1	Incoraggiare e promuovere la divulgazione, tra le società scientifiche e professionali, del documento di consenso del SSN (come l'attuale) per facilitare la sua conoscenza da parte del personale nel settore sanitario.
------	---

17. Raccomandazioni generali per il coordinamento Multi-settoriale e Inter-istituzioni.

17.1	Si dovrebbe continuare il lavoro congiunto delle autorità competenti interessate, le associazioni delle persone malate e le società scientifiche, affinché contribuiscano a migliorare le conoscenze scientifiche e il valore sociale della SCM.
17.2	Migliorare il coordinamento e la comunicazione tra i professionisti che si prendono cura di persone colpite da SCM, in diversi campi: - Sistema Nazionale della Salute: assistenza sanitaria, - Salute Occupazionale: valutazione e controllo dei rischi lavorativi, - Previdenza Sociale: Valutazione della capacità lavorativa, Con lo scopo di migliorare l'informazione alle persone affette e l'evoluzione della loro patologia, e per facilitare la loro piena integrazione socio-lavorativa.

Quaderno n. 5 - 2012 - di G. Ugazio

ALLEGATI.

ALLEGATO I.

Fonti d'informazione. Strategie di ricerca.

MEDLINE (Ovid): numero totale dei riferimenti che si trovano nel database: 723.

1	exp Multiple Chemical Sensitivity/	568
2	"chemical sensitivit*".ab	594
3	"chemical hypersensit*".ab	24
4	multiple.ab	476091
5	2 o 3	613
6	4 & 5	387
7	multiple.ti.	117837
8	"chemica*".ti.	72960
9	"sensitivit*".ti.	58325
10	"hypersensitivit*".ti.	14198
11	9 o 10	72448
12	7 & 8 & 11	317
13	"Idiopathic Environmental Intoleranc*".ab.ti.	62
14	1 o 6 o 12 o 13	723

EMBASE (Ovid): numero totale di riferimenti che si trovano nel database: 864.

1	exp Multiple Chemical Sensitivity/	708
2	"chemical sensitivit*".ab	619
3	"chemical hypersensit*".ab	30
4	multiple.ab	424037
5	2 o 3	641
6	4 & 5	448
7	multiple.ti	139661
8	"chemica*".ti	53362
9	"sensitivit*".ti.	42715
10	"hypersensitivit*".ti.	9341
11	9 o 10	52010

12	7 & 8 & 11	361
13	"Idiopathic Environmental Intoleranc*" .ab.ti.	66
14	1 o 6 o 12 o 13	864

P

SYCINFO: citazioni totali localizzate in questo database: 146.

1	"chemical sensitivit*" .ab	177
2	"chemical hypersensit*" .ab	3
3	multiple.ab	102389
4	1 o 2	178
5	3 & 4	127
6	multiple.ti	16079
7	"chemica*" .ti	2411
8	"sensitivit*" .ti.	8212
9	"hypersensitivit*" .ti.	317
10	8 o 9	8528
11	6 & 7 & 10	70
12	"Idiopathic Environmental Intoleranc*" .ab.ti.	20
13	Multiple Chemical Sensitivity.id.	74
14	5 o 11 o 12 o 13	146

COCHRANE LIBRARY: citazioni totali localizzate in questo database: 36

1	Descrittore MeSH sensibilità chimica multipla	21
2	Idiopathic Environmental Intoleranc*	3
3	multiple chemical intolerance	15
4	1 o 2 o 3	35

CRD: citazioni totali localizzate in questo database: 15.

1	MeSH Sensibilità Chimica Multipla ESPLODERE 1 2	21
2	idiopathic & environmental & intolerance	3
3	Multiple & Chemical & Sensitivity	15
4	Multiple & Chemical & hypersensitivity	1
5	n.1 o n. 2 o n. 3 o n. 4	15

TOXLINE: citazioni totali localizzate in questo database: 276.
("Intolleranza idiopatica ambientale" "sensibilità chimica multipla") [non] PubMed [org] [non] pubdart [org]

OSH UPDATE: citazioni totali localizzate in questo database: 221.

idiopathic environmental intolerance* or multiple chemical sensitivit* or multiple chemical hypersensitivit *

Indice bibliografico della Salute e Sicurezza sul lavoro (IBSST): citazioni totali localizzate in questo database: 2.
((sensibilità & chimica & multipla): ti, ab) or ((Idiopathic & Environmental & Intolerance): ti, ab)

TOTALI

CON DUPLICATI	2.282
SENZA DUPLICATI	1.350

TERMINI UTILIZZATI PER SELEZIONARE LE PUBBLICAZIONI SECONDO I CRITERI TEMATICI DI TUTTE LE CITAZIONI LOCALIZZATE

EPIDEMIOLOGIA

***incidenc* o *prevalenza* o *epidemiologia* [263]**

ETIOLOGÍA

Risk o di gruppo* o coorte o ezio* o caus* o fattore* o *patogeno o physiopathol* o pathol* [444]

CARATTERISTICHE CLINICHE E * COMORBIDITÀ

***sintomi* o *segni* o *mostrato* o* comorbidit* [526]**

DIAGNOSI

***Diagnosi* o *Prognos* o *screen* o *specific* [472]**

TRATTAMENTO

***therap* o *studio* [409]**

PREVENZIONE

***prevent* o *control* [218]**

QUALITA' DI VITA

***quality* o *lif* o *impact* o *psychol* [440]**

ALLEGATO II.

Livelli di Evidenza SING. Gradi di Raccomandazione⁴

	Livelli di evidenza scientifica
1 ++	Metaanalisi di alta qualità, controlli sistematici dei saggi clinici di alta qualità con pochissimo rischio di errore
1 +	Metaanalisi ben realizzata, controlli sistematici dei saggi clinici ben realizzati con poco rischio di errore
1 -	Metaanalisi, controlli sistematici dei saggi clinici con alto rischio di errore
2 ++	Controlli sistematici della qualità delle ricerche su coorti o su caso e controllo. Ricerche su coorti o su caso e controllo con rischio molto basso di errore e con alta probabilità di stabilire un nesso causale.
2 +	Ricerche su coorti o su caso e controllo ben realizzate con basso rischio di errore e con una moderata probabilità di stabilire un nesso causale.
2 -	Ricerche su coorti o su caso e controllo con alto rischio di errore e rischio rilevante di non vedere un nesso causale.
3	Ricerche non analitiche, quali informazioni su casi e serie di casi.
4	Pareri di esperti.

	Gradi di raccomandazione
A	Almeno una metaanalisi, un controllo sistematico o un caso clinico classificato con 1 ++ e direttamente applicabile alla popolazione oggetto dello studio; o una massa di evidenza scientifica composta da studi classificati 1 + con grande concordanza reciproca.
B	Una mole di evidenza scientifica composta da ricerche classificate con 2 ++, direttamente applicabili alla popolazione oggetto della ricerca e che manifestino grande concordanza reciproca; oppure un'evidenza scientifica extrapolata da ricerche classificate con 1 ++ o 1 +.
C	Una mole di evidenza scientifica composta di ricerche classificate con 2 +, direttamente applicabili alla popolazione oggetto della ricerca e che manifestino grande concordanza reciproca; oppure un'evidenza scientifica extrapolata da ricerche classificate con 2 ++.
D	Evidenza scientifica dei livelli 3 o 4; oppure evidenza scientifica extrapolata da ricerche classificate con 2 +,

Le ricerche classificate con 1 – e 2 – non devono essere impiegate nel processo di elaborazione delle raccomandazioni per il loro alto potenziale di errore.

	Buona pratica clinica
V¹	Pratica raccomandata, basata sull'esperienza clinica e sul consenso del gruppo redazionale.

¹ A volte il gruppo di sviluppo si rende conto che c'è qualche aspetto pratico importante su cui si desidera rilevare che, probabilmente, non esiste alcuna prova scientifica per sostenerlo. In generale, questi casi sono legati a qualche aspetto del trattamento di buona pratica clinica e di solito considerato oggetto in discussione. Questi aspetti sono classificati come buoni punti di pratica clinica. Questi messaggi

non sono una possibilità alternativa alle raccomandazioni, basate su prove scientifiche, ma devono essere considerati solo quando non esiste alcun altro modo per evidenziare quest'aspetto.

ALLEGATO III.

Qualità delle prove degli articoli sui sintomi della SCM.

Articolo, anno di pubblicazione, paese	Caratteristiche della ricerca	Qualità dell'evidenza, livello
Nogue' <i>et al.</i> ¹³² , 2010, Spagna	Serie di casi.	3
Lavergne <i>et al.</i> ⁹⁶ , 2010, Canada	Serie di casi. Controllo delle storie cliniche Studio retrospettivo.	3
De Luca <i>et al.</i> ²⁴ , 2010. Italia	Casi consecutivi. Controlli sani	2 -
Eis <i>et al.</i> ⁸ , 2008	Studio di casi e controlli. Casi consecutivi. Multicentrico	2 +
Bornschein <i>et al.</i> ⁷ , 2008, Germania	Ricerca di provocazione in doppio cieco, con controllo con placebo, e con gruppo di controlli sani.	2 ++
Hojo <i>et al.</i> ⁴² , 2008, Giappone	Serie di casi. Controlli di storie cliniche. Studio retrospettivo.	3
Nogue' <i>et al.</i> ⁵⁹ , 2007, Spagna.	Serie di casi.	3
Hausteiner <i>et al.</i> ¹³³ , 2006. Germania	Serie di casi. Casi consecutivi.	3
Fernandez-Sola <i>et al.</i> ¹³⁴ , 2005, Spagna	Serie di casi.	3
Caress <i>et al.</i> ²³ , 2003, USA	Serie di casi.	3
Poonai <i>et al.</i> ⁶ , 2001, Canada	Ricerca su casi e controlli.	2 +
Black <i>et al.</i> ¹³⁵ , 2000, USA	Inclusi controlli accoppiati.	2

ALLEGATO IV.**Risultati Dell'analisi Documentale****IV.1 Articoli che studiano la prevalenza della SCM**

Autori, anno di pubblicazione	Tipo di ricerca	Anno	Definizione di caso	Paese	Campioni	Metodo	Prevalenza
Caress <i>et al.</i> ¹³⁶ , 2009	Campione di popolazione (4 coorti stagionali), selezione casuale dei partecipanti	2005- 2006	Non specificato	EEUU	1.058	Questionario (intervista telefonica)	11,6 %
Andersson <i>et al.</i> ⁴³ , 2008	Campione di popolazione (13-19 anni), selezione casuale dei partecipanti		Non specificato	Svezia	401 Tasso di risposta dell'81,3 %	Questionario	15,6 %
Park <i>et al.</i> ⁴⁴ , 2007	Campione di popolazione (> 12 anni) selezione casuale	2003	Non specificato	Canada	Campione di 135.573. Tasso di risposta dell'80,6 %	Inchiesta sulla Salute (<i>Canadian Community Health Survey</i>)	2,4 %
Caress <i>et al.</i> ⁴¹ , 2005	Campione di popolazione (4 coorti stagionali), selezione casuale dei partecipanti	Da Primavera 2002 a Primavera 2003	Non specificato	EEUU	1.054	Questionario Diagnosi medica	11,2 % 2,5 %
Hauseiner <i>et al.</i> ¹³³ , 2005	Campione di popolazione, compresi i soggetti >15 anni	ottobre - novembre 2000	Non specificato	Germania	2.032	Questionario (intervista domiciliare) Diagnosi medica	9,6 % 0,5 %
Caress <i>et al.</i> ³² , 2005	Campione di popolazione selezione casuale tre coorti stagionali	1999 - 2000	Non specificato	EEUU	1.582	Questionario Diagnosi medica	12,6 % 3,1 %

Autori, anno di pubblicazione	Tipo di ricerca	Anno	Definizione di caso	Paese	Campioni	Metodo	Prevalenza
Reid <i>et al.</i> ¹³⁸ , 2001	Campione di militari Comparazione tra tre coorti. Tasso di risposta globale del 65,1 % e del 70 % nelle guerre del Golfo	1997-1998	Secondo Simon*	Gran Bretagna	3.531 (Golfo) 2.051 (Bosnia) 2.614 (Era**)	Questionario (invio postale)	1,3 % 0,3 % 0,2 %
Jason <i>et al.</i> ¹³⁹ , 2000	Campione casuale di popolazione di adulti (> 18 anni),	Tra set 1995 e maggio 1997	Non specificato	EEUU	18.675	Questionario (inchiesta telefonica)	0,48 %
Black <i>et al.</i> ¹⁴⁰ , 2000	Campione di popolazione di personale militare con selezione casuale dei partecipanti	Tra set 1995 e maggio 1996	Creato gruppo d'esperti per definiz. di caso	EEUU	3.695	Questionario (inchiesta telefonica) Diagnosi medica	3,4 % 2 %
Kreutzer <i>et al.</i> ⁴⁵ , 1999	Campione di popolazione (> 17 anni) selezione casuale	1995	Non specificato	EEUU	4.046	Questionario (inchiesta telefonica) Diagnosi medica	15,9 % 6,3 %

* Simon *et al.*¹⁴¹. Ann Intern Med 1993; 119: 97-103.

** Coorte Era = comprendeva militari che alla fine non intervennero nella guerra.

IV.2 Articoli riferiti alla sintomatologia clinica e alla comorbidità in malati di SCM

Articolo, anno di pubblicazione, paese	Progetto	Numero di pazienti	Percento di donne	Età media deviaz. standard	Sintomatologia	Comorbidità	Altri commenti
Nogue' <i>et al.</i> ¹³² , 2010, Spagna	Studio osservazionale. Serie di casi diagnosticati con la consulenza esterna di tossicologi di un ospedale terzo tra il 2002 e il 2007. Impiego del QEESI (c)	155	90,9%	47,7 (27-69)	Maggior percentuale di pazienti con criteri di gravità nella SCM di origine non lavorativa. Sintomi neurologici nel 83,6%; respiratori nel 73,3%; ORL nel 55,2%; digestivi nel 46,1%; altri nel 57,6% dei pazienti.	80% SCF; 63,3% FM; 62,4% depressione; 10,9% ipotiroidismo; 6,7% ipertiroidismo.	21,8% erano amministrativi; 48,5% aveva la concessione d'incapacità temporanea, e il 17% l'incapacità permanente. Uso della definizione di caso del Consenso-1999 ⁹ Stima della prevalenza attesa nella popolazione = 0,05%
Lavergne <i>et al.</i> ⁹⁷ , 2010, Canada	Controllo delle storie cliniche di pazienti tra gennaio 2005 e marzo 2006 di una Clinica di Salute Ambientale, Centro di Riferimento di Patologia Ambientale. Usato il <i>Medical Outcomes Study (MOS)</i> (SF-36)	128 malati consec. Con SCM, SFC e/o FM. 41 malati avevano solo la SCM.	86,7%	46,5	Marcato deterioramento funzionale con difficoltà al lavoro, in casa, in famiglia. Punteggio SF-36 inferiore alla popolazione canadese. Altri sintomi: 34,4% depressione; 276,3% colon irritab.; 25,87% insonnia; 24,2% deficit nutrizionale	78 malati avevano una sola di queste tre patologie. Gli altri ne pativano due o tre	Nel 69% dei casi lavorativi i malati erano mediamente al terzo anno di attività all'inizio dei sintomi. Uso della definizione di caso del Consenso -1999 ⁹

Articolo, anno di pubblicazione, paese	Progetto	Numero di pazienti	Percento di donne	Età media deviaz. standard	Sintomatologia	Comorbidità	Altri commenti
De Luca <i>et al.</i> ²⁴ , 2010, Italia	Selezione di 133 pazienti consecutivi con SCM d'accordo coi criteri i Cullen e QEESI modific. 93 pazienti consecutivi con sospetta SCMe 218 controlli sani italiani	226	87,17%	-	Tra le patologie tiroidee, la piu' frequente fu la tiroidite autoimmune 11,8%; l'asma bronchiale 3,9% fu il problema respiratorio piu' frequente; l'esofagite da reflusso 8,7%; il sintomo gastro-intestinale piu' frequente seguito da colon irritabile 2,6%; il 7,7% aveva disturbi psichiatrici; 5,2% con depressione-ansietà; 2,6% attacchi di panico; 1% disturbi ossessivo-compulsivi	Non sono stati segnalati rilievi su questo aspetto.	L'obiettivo di questa ricerca fu lo studio delle basi molecolari di questa patologia. La sua ipotesi era che la sua eziologia fosse una disfunzione congenita o acquisita del sistema di difesa chimico.
Gibson <i>et al.</i> ¹³⁰ , 2009, USA	Contatti per telefono, carta o e-mail. Studio longitudinale per valutare l'impatto di vita dei pazienti con SCM. Proseguimento di 6 mesi e due anni. Elaborazione di un elenco di agenti chimici e un altro di sintomi. Impiego del SIP	254	82%	49	I principali sintomi furono fatica-letargia, difficoltà di concentrazione, dolori muscolari, difficoltà di memoria e fatica. Si incontrarono alterazioni nei SIP superiori di quelli incontrati in altre patologie accettate per la società e per la comunità medica.	Non sono riportate.	La patologia altera progressivamente la qualità della vita, da moderata a grave. Perdita del lavoro e delle relazioni personali. Impiego della definizione di caso del Consenso 1999 ⁹ .

Articolo, anno di pubblicazione, paese	Progetto	Numero di pazienti	Percento di donne	Età media deviaz. standard	Sintomatologia	Comorbidità	Altri commenti
Eis <i>et al.</i> ⁸ , 2008, Germania	Studio multicentrico (6 centri) di casi e controlli. Pazienti consecutivi maggiori di 18 anni, nel 2000 e 2003. Questionari impiegati: MBD, EMQ, MCS, BL, CSL, 90-R, SF-36, SAQ, SUB, WEL, ICD-10, DSM-IV, CIDI.	291	69,4%	48,2 +/- 12 (22-80)	Il 40% dei soggetti si considerò infermo ma con grandi differenze tra gli uni e gli altri. Ugualmente, nonostante l'impiego di criteri concreti per definire la patologia, anche le diagnosi mediche erano variabili. Non ci fu evidenza per un capo clinico o di un complesso di sintomi per la SCM.	Un'elevata percentuale dei pazienti presentò disturbi psichiatrici: somatizzazione e, depressione dello spirito, ansietà, ipocondria, ma non gravi disturbi mentali.	Non fu trovata relazione tra le sostanze chimiche e i sintomi riferiti dai pazienti stessi. Parimenti non si ebbe l'evidenza di una possibile esposizione iniziale né di esposizioni successive scatenanti. Impiego dei criteri di Cullen ¹⁰ per definire la patologia.
Bornschein <i>et al.</i> ⁷ , 2008, Germania	Studio di provocazione, controllato con placebo, doppio-cieco con gruppo di controllo sano. Sei sessioni consecutive di provocazione, di 15 minuti, per giorno. Progetto <i>cross-over</i> con 3 solventi e 3 placebo, in ordine casuale.	20 pazienti con SCM. Gruppo controllo con 17 adulti.	11 donne (55%) con SCM e 10 donne nel gruppo controllo	44,7 (26-71)	Non furono trovate differenze tra i due gruppi. I pazienti con SCM non furono capaci di discriminare tra l'esposizione a composti chimici e al placebo. Non s'incontrarono differenze tra i parametri fisiologici e neuropsicologici tra le esposizioni ad agenti tossici e al placebo.	Non sono stati segnalati rilievi su questo aspetto.	Gli autori concludono che, nella maggioranza dei casi, ci si deve domandare sulla veridicità dei quadri di SCM e che si devono considerare, al loro posto, altre patologie fisiche e psichiatriche. Impiego della definizione di caso di Nethercott <i>et al.</i> ¹¹

Articolo, anno di pubblicazione, paese	Progetto	Numero di pazienti	Percento di donne	Età media deviaz. standard	Sintomatologia	Comorbidità	Altri commenti
Hojo <i>et al.</i> 42, 2008, Giappone	Controllo di storie cliniche di pazienti on diagnostici di SCM in consultazione esterna di un centro ospedaliero di Medicina Ambientale, Fu realizzato un interrogatorio dettagliato sugli aspetti ambientali e i sintomi furono valutati col QEESI	106	76,5%	36,2 +/- 9,9 uomini 42,9 +/- 13,8 donne, tra 10 e 65 anni	Le principali alterazioni interessarono le capacità cognitive, le membrane mucose, il capo, il sistema neuromuscolare, il comportamento affettivo, e l'apparato muscoloscheletrico	Allergia al polline (50%), alla polvere domiciliare (40,6%), e ad altri farmaci (32,1%)	Nel 63,2 % dei casi, lo scatenante fu l'esposizione ai contaminanti nell'aria derivati dalle ristrutturazioni o dalle costruzioni edili in casa o nel posto di lavoro. Impiego della definizione di caso del Consenso-1999 ⁹ e dei Criteri diagnostici giapponesi.

Articolo, anno di pubblicazione, paese	Progetto	Numero di pazienti	Percento di donne	Età media deviaz. standard	Sintomatologia	Comorbidità	Altri commenti
Hausestiner <i>et al.</i> ¹³⁷ , 2005, Germania	Sondaggio di popolazione su un campione rappresentativo di 2.032 persone di > 15 anni	195 persone (9%) che si auto-definiscono malati di SCM e 7 (0,5%) secondo la diagnosi medica	-	-	Differenze statisticamente significative entro la frequenza di presentazione di determinati sintomi in pazienti con SCM di fronte al totale dei sondati. Di quelli SCM, il 51% lamentava cefalea, il 46% di fatica; il 51% di disturbi del sonno; 50% di dolori articolari; il 37% di mutamenti d'umore; e un altro 45% di nervosismo.	-	Sebbene ci siano differenze di frequenza di comparsa dei sintomi, non c'è nel tipo dei sintomi. Non si è specificata la definizione di caso.
Fernandez-Sola <i>et al.</i> ¹³⁴ , 2005, Spagna	Serie di casi. In 4 anni, 38 pazienti consecutivi per esposizione a pesticidi. Unità di Tossicologia di un ospedale pubblico terzo. Impiego del SF-36 e del Questionario Stanford di Valutazione della Salute sulla sindrome di fatica cronica	26 pazienti con SFC dei quali 9 erano affetti da SCM.	100%	42,6 (17-52)	Irritazione delle mucose. Sindrome neurocognitiva.	SFC (grado I e II)	Impiego della definizione di caso del Consenso-1999 ⁹ .

Articolo, anno di pubblicazione, paese	Progetto	Numero di pazienti	Percento di donne	Età media deviaz. standard	Sintomatologia	Comorbidità	Altri commenti
Caress <i>et al.</i> ²³ , 2003, USA	Studio di popolazione in due fasi. Questionario di 71 domande (questionario CDHS di Kreutzer <i>et al.</i> ⁴⁰) per la seconda fase per l'analisi dei sintomi e delle comorbidità e anche dell'eziologia e altri aspetti della ipersensibilità. Parteciparono i soggetti che avevano presentato ipersensibilità a composti chimici nella prima fase	69	79,7%	-	42% di sintomi modesti. 42% con inizio immediato dopo esposizione. 48% durata di ore o meno. 68% presentava sempre gli stessi sintomi. Sintomi piu' frequenti: 88% cefalee, 77% prurito agli occhi, 59% asma, 55% nausea.	54% aveva altre patologie riferite con l'HQM. 74% aveva allergia per sostanze naturali. 1,4% aveva patito di depressione, ansietà o altri problemi prima della SCM, mentre 38% lo presentò dopo lo sviluppo dell'HCM.	Questi risultati scarterebbero la teoria dell'origine psicogena della SCM.
Poonai <i>et al.</i> ⁶ , 2001, Canada	Studio di casi e controlli. Somministrazione del questionario HDQ e di tre questionari psicologici (DASS, MI, ACQ) per valutare depressione, ansietà, stress, agorafobia.	36 pazienti con SCM e 37 controlli.	78%	41,6	I pazienti affetti da SCM presentavano punteggi significativamente superiori ai controlli per ansietà, stress, e agorafobia e un po' piu' in depressione, sebbene meno di quelli incontrati nei pazienti diagnosticati con disturbi di panico, depressione e agorafobia.	I pazienti con SCM costituiscono un gruppo con una comorbidità significativamente superiore alla popolazione sana.	

Articolo, anno di pubblicazione, paese	Progetto	Numero di pazienti	Percento di donne	Età media deviaz. standard	Sintomatologia	Comorbidità	Altri commenti
Jason <i>et al.</i> ¹³⁹ , 2000, USA	Questionario per telefono a un campione casuale di 18.675 adulti con > di 18 anni. Intervista psichiatrica ai pazienti on SFC e un gruppo controllo. Questionario medico e SF-36, esame fisico e storia clinica strutturata.	90 pazienti con SCM di cui solo 68 avevano questa patologia 13 pazienti solo con SFC e 8 solo con FM.	-	-	Dei soggetti con solo SCM, l'83% presentava disturbi psichiatrici, quale depressione conclamata (48,5%) e agorafobia o disturbi di panico (13%); il 25% la sindrome dell'intestino irritabile. I pazienti con SCM avevano alterazioni funzionali e fisiche significativamente piu' severe e piu' numerose che i pazienti con solo SFC o FM.	27 pazienti presentavano sovrapposizioni dei sintomi di due-tre affezioni. Il 14% dei pazienti con SCM aveva anche SFC.	La presentazione di una o di varie di queste affezioni si traduce in un significativo danno fisico e psichico, sebbene con alterazioni specifiche per ognuna di esse.
Black <i>et al.</i> ¹³⁵ , 2000, USA	Serie di 26 pazienti con proseguimento per 9 anni dalla diagnosi iniziale. Realizzate interviste a domicilio per 15 e per telefono a 3 di loro. I diversi questionari per valutare gli aspetti fisici e psichiatrici come DIS, IBQ, SCL-90-R. Scala fi miglioramento dei sintomi	18 con SCM e 26 controlli paragonabili per età e sesso, che furono studiati nel momento d'inizio.	89% dei pazienti. 77% dei controlli.	59,8 (36-87)	I sintomi principali furono dolori di testa (61%); disturbi gastrointestinali (44%); dermatologici (44%); dolore (44%). I rimanenti in proporzione minore. Alta percentuale di disturbi d'ansia (56%), specialmente d'attacchi di panico (28%)	Importante comorbidità psichiatrica, soprattutto presentano disturbi somatomorfi, mutamenti di umore e ansietà.	Il 56% ha già avuto un lavoro. si osservò un aumento del numero dei disturbi psichiatrici (da 30% a 72%) e dei disturbi di somatizzazione (da 17% a 50%) in paragone con lo studio iniziale. Riguardo al miglioramento, esso fu osservato per i sintomi sebbene la patologia persistesse.

Articolo, anno di pubblicazione, paese	Progetto	Numero di pazienti	Percento di donne	Età media deviaz. standard	Sintomatologia	Comorbidità	Altri commenti
Fiedler <i>et al.</i> ⁵ , 1996, USA	Studio comparato di patologie neuropsicologiche e psichiatriche tra pazienti con SCM e SFC. Questionario con 122 sostanze. Incluso un gruppo controllo del quale non sono riferite le caratteristiche. Selezione dei pazienti in un periodo i tre anni. Impegno del DIS-III-A e del SCID-III-R.	23 con SCM, 13 con sensibilità a sostanze chimiche, 18 con SFC e 18 controlli.	82,6%	43 (28-58)	L'unico gruppo diagnostico che differiva statisticamente da ogni gruppo dei pazienti e i controlli furono i disturbi depressivi. I sintomi medici implicabili non differivano tra SCM e SFC, ma erano statisticamente superiori in rapporto al gruppo dei controlli.	Non si menzionano dati.	La valutazione neuropsicologica e psichiatrica dei pazienti con SCM e SFC costò che esistono più similitudini che differenze tra i pazienti con queste patologie. I pazienti con SCM soffrivano di più i cambiamenti nel loro stile di vita che quelli con SFC. Impiegati i criteri di Cullen ¹⁰ per definire l'affezione.

ABBREVIAZIONI DELLA TABELLA: ACQ = Questionario delle cognizioni di agorafobia, CDHS = Dipartimento della California dei Servizi per la Salute, DASS = Graduatorie di Depressione, Ansia, Stress, DIS = Modulo di Intervista Diagnostica, FM = Fibromialgia, HDQ = Questionario della Salute e Demografico, IBQ = Questionario sulla Malattia e sul Comportamento, MI = Inventario della **Mobilita'**, per l'Agorafobia, QEESE[®] = Inventario Veloce dell'Esposizione Ambientale e della Sensibilità, SCID = Intervista Clinica Strutturata per DSM-III-R, SCID II = Intervista Clinica Strutturata per DSM-IV, SCL-90-R = Revisione della Lista di Controllo-90 dei Sintomi, SFC = Sindrome da Fatica Cronica, SP-36 = Studio del Comportamento Medico (MOS) Visione di 36 Termini a Modulo Ristretto, SQM = Sensibilità Chimica Multipla, SNC = Sistema Nervoso Centrale.

IV.3 Altri documenti sulla SCM

Articolo, anno di pubblicazione, e, paese	Progetto / tipo di studio	Sesso ed età	Prevalenza	Diagnosi	Sintomatologia	Trattamento
Nogue' <i>et al.</i> ⁴⁹ , 2011	Controllo narrativo	-	0,02-0,94% della popolazione spagnola	I migliori criteri diagnostici sono quelli di Bartha <i>et al.</i> Solo clinico QEEG ©	-	Non ne esiste alcuno, al momento. Evitare l'esposizione. Trattamento sintomatico.
NICNAS & OCSEH ¹⁴² , 2010	Controllo della letteratura, sebbene non si descriva una sezione metodologica.	In maggioranza sono donne. Tra 30-50 anni.	Numeri non comparabili tra gli studi perché sono state impiegate diverse definizioni. Di due ricerche fatte in Australia con un totale di 4009 adulti casuali, il 16,4% si auto considerò malato di SCM, mentre lo 0,9% aveva diagnosi medica.	Sono stati scelti criteri diagnostici differenti per definire l'affezione.	Molto variata, colpiscono tre sistemi: nervoso centrale, respiratorio e gastroenterico. C'è una forte sovrapposizione tra SCM, SFC e FM.	Non esiste alcun trattamento specifico per la SCM. Si è osservato che la psicoterapia, il relax e altre terapie del comportamento hanno effetto benefico su questi pazienti.
Escudero <i>et al.</i> ¹⁴³ , 2010	Controllo non sistematico della letteratura in lingua spagnola.	Più frequente nelle donne (75%) ed entro 30-50 anni.	Il 5% ha la SCM. Il 15% presenta una risposta eccessiva agli stimoli chimici e ambientali.	Definizioni diverse. Solo clinico. QEEG © (Sensibilità' del 92% e specificità del 95%)	-	Non ne esiste alcuno, al momento. Evitare l'esposizione.
Fernandez-Sola' <i>et al.</i> ¹⁴⁴ , 2007	Articolo di attualizzazione	Predominio nelle donne (> 80%)	Il 5% ha la SCM. Il 15% presenta una risposta eccessiva agli stimoli chimici e ambientali.	Criteri di Bartha <i>et al.</i> QEEG ©	Nessuna differenza di sintomi tra uomini e donne.	Non ne esiste alcuno, al momento. Evitare l'esposizione.

Articolo, anno di pubblicazione, paese	Progetto / tipo di studio	Sesso ed età	Prevalenza	Diagnosi	Sintomatologia	Trattamento
Ortega Perez ⁵¹ , 2007	Editoriale	Piu' di due terzi sono donne. Si ammalano nel terzo centrale della loro vita.	Il 2-10% della popolazione ritiene di esser malato, sebbene solo lo 0,5% sia stato diagnosticato dai medici.	Solo clinica.	Manifestazioni cliniche variate ma ogni persona di solito reagisce sempre nello stesso modo.	-
Das-Munshi <i>et al.</i> ¹³ , 2006	Controllo sistematico della letteratura, a maggio 2006. Inclusi 2 studi di provocazione in doppio cieco e 4 a semplice cieco con mascheramento; 14 a semplice cieco senza mascheramento; e 4 studi senza ciecamento.	Non sono riportati.	Non sono riportati.	-	Quando il mascheramento fu corretto, i pazienti non furono capaci di differenziare tra gli stimoli veri e il placebo. E, nei casi in cui si produssero reazioni, esse non furono differenti. Quando il mascheramento fu insufficiente, i pazienti reagirono piu' di frequente prima degli stimoli veri rispetto al placebo.	Gli autori considerano che la causa della reazione di questi pazienti possa esser dovuta alle credenze o alle attese precedenti l'esposizione. Proposero, come possibile trattamento, le terapie cognitive-comportamentali, che potrebbero essere impiegate anche nei pazienti senza comorbidity psichiatrica.

Articolo, anno di pubblicazione, paese	Progetto / tipo di studio	Sesso ed età	Prevalenza	Diagnosi	Sintomatologia	Trattamento
Lacour <i>et al.</i> ²⁹ , 2005	Controllo sistematico della letteratura, dal 1997 ad agosto 2003. Non limiti della selezione degli studi secondo la gravità ne' il tipo degli studi.	Non sono riportati.	Non è riportata.	La diagnosi è clinica. Occorre eseguire un esame psichiatrico per l'alto numero di pazienti con morbidità psichiatrica. Si devono scartare altre patologie, in pratica, SFC e FM.	I sintomi piu' frequenti sono non specifici, riferiti al SNC. Grande sovrapposizione con altre patologie, quali SFC e FM.	Proposero di aumentare i criteri diagnostici della definizione di Consenso del 1999; è obbligatorio per i sintomi del SNC, almeno di altro organo/sistema, che durino almeno sei mesi e che si associno a perdita di qualità di vita o danno funzionale
Ortega Perez ¹¹³ , 2005	Controllo della letteratura.	Nell'83% dei casi si è iniziato dopo i 30 anni. ⁴⁰	Il 5% della popolazione sarebbe affetta in forma piu' o meno grave.	Criteri di Bartha <i>et al.</i>	-	-
Garcia e Ronda ¹⁴⁵ , 2003	Controllo della letteratura tra gennaio 1991 e luglio 2002.	Maggior rischio tra le donne e tra 25 e 65 anni.	Ignota.	Mancanza di definizione operativa.	-	-

Abbreviazioni della tabella: FM = Fibromialgia, NICNAS = National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme, OCSEH = Office of Chemical Safety and Environmental Health, QEES[®] = Quick Environmental Exposure and Sensitivity Inventory, SFC = Sindrome di Fatica Cronica, SQM = Sensibilità Chimica Multipla, SNC = Sistem nervoso centrale.

ALLEGATO IV. Risultati delle Analisi Documentali

IV.1 Articoli che studiano la prevalenza della SCM.

Autore, anno di pubblicazione	Tipo di studio.	Anno.	Definizione di caso.	Paese.	Campione.	Metodo.	Prevalenza.
Caress <i>et al.</i> ¹³⁶ , 2009.	Campione di popolazione (4 coorti stagionali), selezione casuale dei partecipanti.	2005-2006	Non specificata	EEUU	1.058	Questionario. (Intervista telefonica).	11,6%
Andersson <i>et al.</i> ⁴³ , 2008.	Campione di popolazione (13-19 anni), selezione casuale dei partecipanti.	-	Non specificata	Svezia	401 Percentuale delle risposte dell'81,3%	Questionario.	15,6%
Park <i>et al.</i> ⁴⁴ , 2007.	Campione di popolazione (> 12 anni) Selezione casuale.	2003	Non specificata	Canada	Campione di 135.573. Percentuale delle risposte dell'80,6%.	Indagine sulla Salute. (<i>Canadian Community Health Survey</i>)	2,4%
Caress <i>et al.</i> ⁴¹ , 2005	Campione di popolazione (4 coorti stagionali), selezione casuale dei partecipanti.	Dalla primavera 2002 alla primavera 2003.	Non specificata	EEUU	1.054	Questionario. Diagnosi medica.	11,2% 2,5%
Hauasteiner <i>et al.</i> ¹³³ , 2005	Campione di popolazione che include i soggetti > 15 anni.	Da ottobre a novembre 2000.	Non specificata	Germania	2.032	Questionario (intervista domiciliare) Diagnosi medica.	9,6% 0,5%

ALLEGATO V

Agenti di scatenamento possibili

1. Obiols (2000) ³⁴

- Solventi organici, pitture e lacche per rifiniture (xilene, cloruro di metilene, distillati dal petrolio, eteri dei glicoli, tricloroetano)
- Pesticidi (diazinon, gution, e altri organofosfati)
- Fumi vari e fumi da saldatura (prodotti di pirolisi, ndt)
- Metalli (nickel, piombo)
- Diverse sostanze chimiche (formaldeide, freon, etanolo, acido nitrico, acido cloridrico, toluene-di-isocianato)
- Polvere (di legno, di barbabietola, di zucchero)
- Alimenti
- Certi agenti patogeni (sarna, herpes zoster)
- Prodotti di profumeria e d'ambiente (shampoo, vernici e smalti per unghie, colonie, lozioni dopobarba, cosmetici vari, deodoranti, ecc.)
- Arredamenti
- Carta
- Edifici nuovi.

2. Fernandez-Sola, J ⁽³⁵⁾

Elenco in cui si segnalano situazioni di esposizione non avvertite chiaramente poste in relazione con le manifestazioni cliniche dell'affezione. A posteriori, Fernandez-Sola e Nogue' Xarau (2007) ¹⁴⁴ ritornarono a dimostrare una correlazione tra i composti chimici e le situazioni ambientali potenzialmente sensibilizzanti, scoperta in una serie di 52 pazienti valutati in una Unità di Medicina Interna e Tossicologia della Clinica Ospedaliera di Barcellona con l'indicazione degli agenti chimici non tollerati e il numero dei pazienti che lo dichiarano (%):

- Prodotti per pulizia della casa (lejia, ammoniaca, sulfuman, zotal): 42 (80%)
- Colonie, creme per il corpo, jabon, bagnoschiuma, cosmetici, lacche e profumi: 39 (75%)
- Solventi, acetone, vernici e pitture: 26 (50%)
- Deodoranti per la casa e per locali commerciali: 13 (25%)
- Detergenti: 13 (25%)
- Fumo di tabacco: 11 (21%)
- Ammorbidenti per l'abbigliamento: 11 (21%)
- Fumo da incendi o dalla cottura di cibi: 10 (19%)
- Insetticidi in spray: 7 (13%)
- Benzine, asfalto: 7 (13%)
- Bevande alcoliche: 5 (13%)
- Bitume: 4 (8%)
- Colle: 4 (8%)
- Pigmenti (periodici e riviste a stampa): 4 (8%)
- Principali intolleranze ambientali:
 - o Esposizione solare: 15 (29%)
 - o Esposizione a onde elettriche (reti o conduttori elettrici o elettrodomestici): 5 (10%)
 - o Onde magnetiche (micro-onde, apparecchiature elettromedicali, telefonia, elettromagneti): 3 (6%)
 - o Onde sonore (rumore intenso e persistente): 3 (6%)
 - o Percezione d'attività sismica: 1 (2%)

ALLEGATO VI

Sintomi della SCM ⁽⁸⁵⁾

Neuro-muscolari

- Perdita di coscienza
- Incrocio/strascinamento dei piedi
- Convulsioni
- Sensazione di mancamento d'equilibrio
- Ambliopia (visione doppia)
- Formicolio alle dita/ alle dita dei piedi
- Spasmi muscolari
- Svenimento
- Intorpidimento delle dita delle mani e dei piedi
- Sensazione di goffaggine
- Problemi per mettere a fuoco il *visus*
- Sensazione di freddo o cianosi alle unghie e alle dita
- Sonnolenza incontrollabile

Riferiti al capo

- Infezioni ai seni paranasali
- Pressione alla testa
- Sensazione di pressione al viso / al cuoio capelluto
- Sensazione di stordimento
- Suoni acuti all'orecchio (acufeni)
- Mal di testa

Muscolo-scheletrici

- Dolore muscolare
- Debolezza alle gambe e alle braccia
- Rigidità diffusa
- Spasmi alle dita dei piedi / alle gambe
- Dolori articolari

Gastroenterici

- Gas addominali (meteorismo)
- Problemi nella digestione dei cibi
- Diarrea
- Dolore addominale / spasmi
- Gonfiore addominale / gonfiore
- Ritenzione di gas
- Costipazione

Cardiovascolari

- Palpitazioni
- Polso irregolare
- Disturbi al petto

Affettivi

Tensione nervosa
Pianto incontrollato
Irritabilità
Depressione
Pulsioni al suicidio
Mancanza di motivazione
Alterazioni del sonno
Nervosismo
Furia repentina
Tremore delle mani

Respiratori

Tosse /bronchite
Asma o respirazione sibilante
Gocciolatura nasale
Eccessiva produzione di muco
Difficoltà a respirare (dispnea)
Irritazione oculare, pungente
Suscettibilità alle infezioni
Irritazione alla gola / raucedine

Cognitivi

Difficoltà di memoria
Problemi di fonazione
Tendenza a dare risposte brevi
Problemi di calcolo numerico
Problemi di scrittura
Difficoltà di concentrazione
Difficoltà nel prendere decisioni
Difficoltà di parola
Assenze

Altri sintomi

Sensazione di fatica / letargia
Congestione nasale
Irritazione/ rossore della pelle
Nausea
Riflusso gastrico
Svenimento / stordimento
Presenza di muco nelle basse vie respiratorie
Starnuti
Traspirazione
Febbre
Sensazione di preoccupazione

Quaderno n. 5 - 2012 - di G. Ugazio

ABBREVIAZIONI

AETS: Agenzia di Valutazione delle Tecnologie Sanitarie dell'Istituto della Salute Carlos III.

ATP: Adenosin Trifostato.

CCK2R: Recettore tipo 2 della Colecistochinina.

CD25: Il *Cluster* di differenziazione CD25 è la catena alfa del recettore dell'IL-2. E' un tipo di proteina transmembrana presente nelle cellule T o B attivate, in alcuni timociti, nei precursori mieloidi e oligodendrociti. Se associa con il CD122 per formare un eterodimero che agisce come un recettore IL-2 di alta affinità.

CD26: Il Cluster di differenziazione CD256 è il complesso proteínico adenosina deaminata tipo 2 o CD26. Nell'uomo è una proteina codificata dal gene *DPP4*.

CD38: Il cluster di differenziazione 38, anche noto come *cyclic ADP ribose* hydrolase è una glicoproteina che si incontra sulla superficie di molte cellule immuni, come i leucociti, comprese le cellule CD4⁺, CD8⁺, i linfociti B e le cellule natural killer. Il CD38 e' importante per il funzionamento dell'adesione cellulare, della trasduzione dei segnali e dei messaggi del calcio intracellulare. Si codifica per il gene *CD38* localizzato nel cromosoma 4.

CIE: Classificazione Internazionale delle Malattie.

CIE9-MC: Classificazione Internazionale delle Malattie in versione 9 Modifica Clinica.

CLS: *Congruity Life Satisfaction Measure* (Misura per la congruenza della soddisfazione della vita).

CRD: *Centre for Reviews and Dissemination*. (Centro di Revisione e divulgazione).

CYP2D6: E' l'acronimo di consenso internazionale usato per riferire tanto a un enzima del citocromo P₄₅₀ come al gene che regola la sintesi della stessa. Abituamente, nel riferirsi al gene si suole utilizzare le lettere in corsivo: *CYP2D6*. La CYP2D6 fa parte della famiglia CYP2, composta di 13 sottofamiglie, 16 geni e 16 pseudogeni, ed e' molto implicata nel metabolismo degli steroidi e di alcuni farmaci. Costituiscono l'1,5% del totale degli enzimi P₄₅₀ del fegato, con il suo gene localizzato nel cromosoma 22.

DECT: *Digital Enhanced Cordless Telecommunications*. (Telecomunicazioni digitali potenziate senza fili).

DARE: *Database of Abstracts of Reviews of Effects* (Base di dati di riassunti di rassegne sugli effetti).

EESI: *Environmental Exposure and Sensitivity Inventory* (Inventario di esposizione e di sensibilità ambientale).

FM: Fibromialgia.

GN: Gruppo nominale.

HLA-DR: E' il recettore di superficie cellulare classe II del Sistema Maggiore di Istocompatibilità. E' codificato dal complesso antigenico leucocitario umano nella regione 6p21.31 del cromosoma 6a.

HTA: *Health Technology Assessment Database* (Base de datos de Valoración/Evaluación de Tecnologías de Salud - Base di Dati di Valutazione delle Tecnologie per la Salute).

IAI: Intolleranze Idiopatiche Ambientali - *Intolerancias Idiopáticas Ambientales* (nella sua sigla in inglese). IEA: *Idiopathic Environmental Intolerance*).

IBSST: Indice Bibliografico della Salute e della Sicurezza sul Lavoro, Istituto della Salute Carlo III. - *Índice Bibliográfico de Salud y Seguridad en el Trabajo, Instituto de Salud Carlos III*.

IEISI: Inventario dei Sintomi delle Intolleranze Ambientali. - *Environmental Intolerant Symptom Inventory* (Inventario de Síntomas de Intolerancia Ambiental).

IFN-gamma: Interferone gamma.

IL-10: Interleuchina-10.

INSS: Istituto Nazionale per la Sicurezza Sociale. - *Instituto Nacional de la Seguridad Social*.

IPCS: Programma Internazionale sulla Sicurezza Chimica. *International Programme on Chemical Safety*.

LPRL: Legge 31/1995, 8 novembre, per la Prevenzione dei Rischi Occupazionali. - *Ley 31/1995, de 8 de noviembre, de Prevención de Riesgos Laborales*.

LSIZ: Indice Z di Soddisfazione con la Vita. - *Life Satisfaction Index Z. Índice Z de Satisfacción con la Vida*.

MSPSI: Ministero della Sanità, Politica Sociale e Uguaglianza. - *Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad*.

MTHFR: Gene metilentetraidrofolato reductasi. La metilentetraidrofolatoreduttasi (MTHFR) e' una proteina enzimatica, correlata col metabolismo della omocisteina. Le mutazioni nel gene che codifica per questa proteina comportano una diminuzione della sua attività enzimatica, e pertanto a livello plasmatico di omocisteina aumenta, aumentando il rischio di episodi trombotici.

NHS-EED: Base Nazionale di Dati per la Valutazione Economica del Servizio per la Salute. - *National Health Service-Economic Evaluation Database* (Base de datos de Evaluación Económica-Servicio Nacional de Salud).

NMDA: N-metil-D-aspartato.

NO: Ossido nitrico.

OSM: Osservatorio per la Salute delle Donne. - *Observatorio de Salud de las Mujeres*.

OMS: Organizzazione Mondiale della Salute. - *Organización Mundial de la Salud*

PON1: Paroxonasi 1. E' un componente antisclerotico della lipoproteina di alta densità (HDL). Il gene del PON1 si attiva per PPAR- γ , che incrementa la sintesi e la liberazione dell'enzima paroxonasi1 epatica e contribuisce a ridurre l'aterosclerosi.

PON2: La Paroxonasi/arilesterasi 2 e' un enzima che nell'uomo si codifica ad opera del gene PON2. Questo gene codifica per tre membri della famiglia della paroxonasi, situati nel braccio largo del cromosoma 7. La proteina codificata si localizza in molti tessuti umani, legata a membrane e può agire con effetto antiossidante, proteggendo le cellule dallo stress.

PRL: Prevenzione dei Rischi Lavorativi.

QEESI: Inventario Rapido dell'Esposizione Ambientale e dei Sintomi. *Quick Environmental Exposure and Sensitivity Inventory (Inventario rápido de exposición ambiental y sensibilidad)*

SFC: Sindrome da Fatica Cronica.

SF-36: E' un questionario sulla qualità della vita in rapporto con la salute. L'acronimo deriva da "Short-form health Survey". E' impiegato nelle ricerche mediche, di salute mentale e, in generale, negli studi rivolti alla salute. Contiene 36 domande che affrontano differenti aspetti relativi alla vita quotidiana della persona che risponde al questionario.

SIGN: Rete Scozzese di Linee-Guida Intercollegiate. - *Scottish Intercollegiate Guidelines Network (Red Escocesa Intercolegiada de Directrices)*.

SIP: Profilo dell'Impatto delle Malattie.- *Sickness Impact Profile (Perfil de Impacto de Enfermedad)*.

SNS: Sistema Nazionale della Salute.

SOD2: L'enzima superossido dismutasi (SOD) catalizza la dismutazione del superossido in ossigeno e perossido di idrogeno. Nell'uomo esistono tre forme di superossido dismutasi. La SOD2 s'incontra nei mitocondri. La SOD protegge la cellula dalle reazioni nocive del superossido.

SPECT: Tomografia computerizzata per emissione di fotoni singoli. - *Single photon emission computed tomography (Tomografía Computarizada por Emisión de Fotones Individuales)*.

SQM: Sensibilità Chimica Multipla. - *Sensibilidad Química Múltiple*.

STROBE: Rafforzamento dei Rapporti sugli Studi Osservazionali in Epidemiologia. - *Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology (Fortalecimiento de informes de estudios Observacionales en Epidemiología)*.

SWLS: Graduatoria della Soddisfazione della Vita. - *Satisfaction with Life Scale (Escala de Satisfacción con la Vida)*.

TOXLINE: Letteratura on line di Tossicologia. *Toxicology Literature Online. Bibliografía en línea de Toxicología*.

TRP: Recettori di Potenziale Transitorio.

UTHS : Rassegna sulla Salute dell'Università di Toronto.- *University of Toronto Health Survey*.

5HTT: 5 Idrossi-triptamina, anche nota come "proteina di trasporto della serotonina" "*serotonin transport proteína*".

GLOSSARIO

ASTERIXIS (FLAPPING TREMOR): E' un termine medico usato per descrivere **un'alterazione neuro-muscolare che consiste** nella comparsa di movimenti ritmici involontari propri di una **contrazione** muscolare volontaria **destinata** al mantenimento di una postura fissa statica come estendere le mani. Testimonia la presenza di una dis-sinergia neuronale.

ATP: Adenosin TriFosfato.

BIBLIOTECA COCHRANE: La Biblioteca Cochrane (*Cochrane Library*) espone il lavoro della Collaborazione Cochrane e di altre organizzazioni, a proposito degli effetti dell'assistenza sanitaria. L'accesso ad essa e' molto popolare e mediante **Internet**, chiunque puo' accedere anche alle informazioni in CD-ROM (4 CD all'anno). L'accesso al nostro mezzo e' libero mediante la versione in Internet in castigliano con il **nome** di "*Cochrane Library Plus*" che contiene le revisioni sistematiche della Cochrane (<http://www.update-software.com/clibplus/>).

Tra le altre Database contiene: **Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR)**. Database di Revisione sistematica. La BDCRS contiene due tipi di documenti: le Revisioni Cochrane e i Protocolli Cochrane. Le Revisioni Cochrane sono revisioni sistematiche di testo complete che forniscono una prospettiva generale degli effetti degli interventi nell'attenzione sanitaria. I Protocolli Cochrane forniscono informazioni attorno alle revisioni che sono tuttora in corso di redazione. Questi riassumono gli antecedenti, la ragione e i metodi proposti per la revisione e sono pubblicati perche' possano ottenere i commenti **relative e affinc** possano essere individuati omissioni ed errori prima del termine della revisione.

Il Registro dei Saggi Clinici Controllati (*The Cochrane Controlled Trials Register (CCTR)*). - *Registro de Ensayos Clinicos Controlados-CCTR*. Database dei saggi clinici risultati dalla ricerca manuale ed elettronica della Collaborazione propria. Conta piu' di 490.000 riferimenti di saggi clinici. Il suo valore aggiunto e' che permette di catturare riferimenti **precedenti** da differenti Basi di Dati quali MEDLINE, Embase, Psycinfo e altri.

NHS-EED: Database Nazionale della Valutazione Economica del Servizio della Salute. - (*National Health Service-Economic Evaluation Database*). Base di Dati del CRD. Questa Base di Dati comprende riassunti **strutturati** di articoli che riportano le valutazioni **economiche** degli interventi in campo sanitario.

DARE: Database di Riassunti di Rassegne sugli **Effetti**. (*Database of Abstracts of Reviews of Effects*). Basi di dati di riassunti di controlli d'efficacia. Creata da parte del Centro per le Rassegne e per la Divulgazione **dell'Universita'** Inglese di York (CRD), riunisce circa 4.500 riassunti strutturati di revisioni sistematiche. Si accede da la URL: <http://www.york.ac.uk/inst/crd>. Attualmente, *la Cochrane Library Plus* offre solo una versione parziale del DARE.

HTA database. HTA Database. - (The Health Technology Assessment Database): Creata dal CRD, conta un accesso a piu' di 6.300 referenze d'informazione di valutazione di progetti e progetti in corso delle agenzie di **valutazione delle tecnologie sanitarie**.

NHS-EED: Base di Dati di Valutazione Economica del Servizio Sanitario Nazionale. (*National Health Service-Economic Evaluation Database*). Base di Dati del CRD. Questa Base di Dati include riassunti strutturati di articoli che descrivono valutazioni economiche **degli interventi in materia** sanitaria.

BIOMARCATORE: Secondo la definizione di Mc Carthy e Shugart (1990), i biomarcatori sono "misure nei livelli molecolare, biochimico o cellulare, tanto in popolazioni naturali provenienti da ambienti inquinati, come negli organismi esposti sperimentalmente a contaminanti, e che indicano che l'organismo e' stato esposto a sostanze nocive e la grandezza della risposta del corpo al contaminante ". Cioè, si limita a consider**La sindrome fibromialgica è stata aggravata dal subentrare della condizione patologica dell'MCS.**

Attualmente la paziente soffre anche di forti bruciori alla regione anale, attribuiti da un dermatologo-ginecologo alla compressione del nervo pudendo; bruciori vaginali, da anni, le impediscono di intrattenere rapporti sessuali, lo striscio della mucosa vaginale, e il pap-test sono risultati negativi e le capita spesso di non poter parlare per giorni per are le misurazioni dei livelli di *biomarker* molecolari e cellulari di organizzazione biologica, in quanto è a questi livelli in cui si verifica l'interazione iniziale degli inquinanti con gli organismi e sulla base del quale siamo in grado di sviluppare misure sensibili che fungono da primi segnali di effetti a più alti livelli di un individuo, di una popolazione o di un ecosistema.

BRADIFRENIA: Si tratta di un sintomo neurologico caratterizzato dalla presenza di lentezza psichica, mentale o del pensiero.

CARBAMMATI: Carbamates sono composti organici derivati da acido carbammico (NH₂COOH).

CCk2R: Receptor 2 della Colecistochinina. Essa è legata al rilascio della dopamina e regola l'assunzione dei nutrienti. Sembra anche essere coinvolta nella crescita, differenziazione, apoptosi e adesione cellulare nel tumore del colon.

CD26: Marcatore d'attivazione di superficie.

CD38: Marcatore d'attivazione di superficie.

CITOCROMO P450: citocromo P450 (abbreviato CYP in inglese, o CIP in spagnolo, o semplicemente P₄₅₀) è una superfamiglia ampia e diversificata di emoproteine trovate nei batteri, archeobatteri ed eucarioti. Le proteine del Citocromo P₄₅₀ usano una vasta gamma di composti come substrati esogeni ed endogeni le loro reazioni enzimatiche. Solitamente fanno parte della catena di trasferimento di elettroni con sistemi multicomponenti chiamati involucro di P₄₅₀.

CITOCHINE (IFN-GAMMA E IL-10): Le **citochine** sono proteine che regolano la funzione delle cellule o che producono altri tipi di cellule. Essi sono gli agenti responsabili per la comunicazione intercellulare, inducono l'attivazione di specifici recettori di membrana, le funzioni di proliferazione e differenziazione cellulare, la chemiotassi, la crescita e la modulazione della secrezione di immunoglobulina. Sono prodotte principalmente da linfociti e macrofagi attivati, ma possono anche essere prodotte da leucociti polimorfonucleati (PMN), da cellule endoteliali, dal tessuto epiteliale e connettivo. Secondo la cellula produttrice, sono chiamati linfocine (linfociti), monochine (monociti, precursori di macrofagi) o interleuchine (cellule ematopoietiche). La loro azione è essenziale nella regolazione del meccanismo di infiammazione. Si hanno citochine proinfiammatorie e altre anti-infiammatorie.

COENZIMA Q-10: Partecipa al metabolismo mitocondriale nel sistema antiossidante e protegge contro il danno ossidativo alla cellula, in particolare per la membrana mitocondriale (vedi Levin, Buck, 1994; 3:235-49).

CRD: Centre for Reviews and Dissemination (Centro de Revisiones y Divulgación). Centro Internazionale il cui obiettivo è la sintesi delle prove di ricerca di alta qualità e la promozione dell'uso delle prove di ricerca in politica sanitaria e pratica.

CYP2D6: Acronimo di consenso internazionale usato per indicare sia un enzima citocromo P450 e il gene che regola la sintesi di esso. Di solito riferendosi al gene è spesso usato in corsivo: *CYP2D6*.

CYP2D6 è parte della famiglia CYP2 che comprende 13 sottofamiglie, 16 geni e 16 pseudogeni, ed è molto impegnato nel metabolismo di alcuni farmaci e steroidi. Essi costituiscono l'1,5% del totale degli enzimi P₄₅₀ del fegato, con il suo gene localizzato sul cromosoma 22.

DIATESI ALLERGICA: E' la personale predisposizione a determinate malattie. Caratterizzata da un'eccessiva reazione a stimoli (come nel caso di allergie).

EMBASE: E' un database prodotto da Elsevier. Gruppi di milioni di citazioni da circa 5.000 riviste di cui circa un migliaio, non sono indicizzati in PubMed. Ha una maggiore rappresentanza degli studi europei.

ESTIMULACIÓN MUSCARÍNICA: STIMOLAZIONE MUSCARINICA: Stimolazione dei recettori muscarinici. Questi recettori sono una classe di recettori colinergici. Sono nel sistema nervoso parasimpatico e del sistema nervoso centrale. La stimolazione del recettore muscarinico coinvolge il sistema nervoso parasimpatico: diminuzione della frequenza cardiaca, miosi, riduzione della pressione intraoculare, costrizione della muscolatura liscia, aumento della motilità del tratto gastrointestinale, aumentata secrezione delle ghiandole esocrine (sudore, saliva, ecc).

GLUTAMMATO: acido glutammico, o nella sua forma ionizzata, il glutammato è uno dei 20 amminoacidi che fanno parte delle proteine. L'acido glutammico è fondamentale per la funzione cellulare e non è un nutriente essenziale perché può essere sintetizzato da altri composti. Appartiene al gruppo di amminoacidi cosiddetti acidi, o caricati negativamente a pH fisiologico, perché presenta un secondo gruppo carbossilico nella catena laterale. E' il neurotrasmettitore eccitatorio per eccellenza della corteccia cerebrale umana.

GLUTATIONE: Il glutatione (GSH) è un tripeptide derivato da amminoacidi non proteici. Contiene un insolito legame peptidico tra il gruppo amminico della cisteina e il gruppo carbossilico della catena laterale glutammato. Il Glutatione, un antiossidante, aiuta a proteggere le cellule dai radicali liberi e perossidi provenienti da specie reattive dell'ossigeno.

IPERPERFUSIONE: Aumento del flusso di sangue attraverso un organo.

IOPERFUSIONE: riduzione del flusso di sangue attraverso un organo.

HLA-DR: E' il marcatore d'attivazione di superficie di classe II umano del complesso antigenico leucocitario umano (HLA) sul cromosoma 6 nella regione 6p21.31. Questo complesso HLA-DR e il suo ligando, un peptide di nove amminoacidi, costituiscono il ligando per il recettore di superficie delle cellule T (TCR). Originariamente il sistema HLA è stato descritto nel rigetto del trapianto del tessuto ed è utilizzato per selezionare donatori. L'HLA-DR è anche coinvolto in diverse malattie autoimmuni, e la suscettibilità alla malattia.

IBSST: Indice bibliografico della Salute e Sicurezza sul lavoro, Istituto Superiore di Sanità Carlos III. Sanità pubblica, epidemiologia e amministrazione sanitaria, farmacia, veterinaria, psicologia, odontoiatria e l'allattamento. Vi è una parte di accesso libero, le altre sono ristrette. Nell'accesso libero, si può accedere ai dati di base del documento, tra cui una sintesi. Dal punto di vista limitato fornisce l'accesso a testo integrale dello stesso.

MEDLINE: E' una banca dati bibliografica con milioni di riferimenti ad articoli provenienti da circa 5.000 riviste scientifiche o originale (studi descrittivi, osservazionali, sperimentali, revisioni sistematiche, linee guida di pratica clinica, editoriali, lettere al direttore, ecc.).

MTHFR: L'enzima (MTHFR) metiltetraidrofolato reductasi è una proteina enzimatica legata al metabolismo dell'omocisteina. Le mutazioni nel gene che codifica questa proteina sono associate a una diminuzione dell'attività enzimatica, e quindi il livello plasmatico di omocisteina aumenta, aumentando il rischio trombotico.

NAT1: Isoforma 1 dell'enzima N-acetiltransferasi. Questo enzima catalizza le reazioni in fase II nel metabolismo di xenobiotici vari, in particolare, le reazioni di acetilazione.

NAT2: Isoforma 2 dell'enzima N-acetiltransferasi. Cfr. NAT1.

LIVELLO DI EVIDENZA: La fiducia che si ha l'effetto che gli studi riflettano il vero e, dunque, si riferisce alla fiducia nella stima dell'effetto che sia adeguata a sostenere una raccomandazione. Quanto superiore sarà la qualità, maggiore sarà la fiducia e pertanto sarà meno probabile che ulteriori studi modifichino l'effetto osservato.

ORGANOFOSFORATI: Gli organofosfati sono un gruppo di sostanze chimiche artificiali utilizzate come pesticidi impiegati per controllare le popolazioni di insetti o parassiti. Gli organofosfati sintetici sono sostanze organiche, formati da un atomo di fosforo legato a 4 atomi di ossigeno o in alcune sostanze a 3 atomi di ossigeno e a una di zolfo. Uno dei legami fosforo-ossigeno è piuttosto debole e il fosforo rilasciato da questo "gruppo libero" è associato con l'acetilcolinesterasi. Il loro uso è notevolmente aumentato dopo il divieto degli organoclorurati.

ORGANO VOMERONASALE: Organo tubolare bilaterale situato nel naso e negli animali serve come sensore di sostanze chimiche e odori.

OSH UPDATE: E' un Database online che contiene diversi database licenza in tutto il mondo. Si occupa di temi legati a: salute, sicurezza, igiene, sicurezza stradale, sicurezza in acqua e le tendenze ambientali.

PEROSSINITRITO: Il perossinitrito è un anione con formula ONOO^- . Si tratta di un isomero di valenza instabile del nitrato, NO_3 , che ha la stessa formula ma una struttura diversa. Si tratta di un agente ossidante e di nitrurazione. Grazie alle sue proprietà ossidanti, il perossinitrito può danneggiare una varietà di **molecole** nelle cellule, compresi il DNA e le proteine.

PEROSSIDAZIONE LIPIDICA: Si riferisce alla degradazione ossidativa dei lipidi. È il processo attraverso cui gli elettroni sono catturati dai radicali liberi dei lipidi nelle membrane cellulari. Questo processo viene avviato da un meccanismo di reazione a catena di un radicale libero. Nella maggior parte dei casi interessano gli acidi grassi polinsaturi, perché contengono più doppi legami tra i quali i gruppi metilenici ($-\text{CH}_2-$) che hanno atomi d'idrogeno particolarmente reattivi.

PON1: Paroxonasi 1. Si tratta di un componente antisclerotico a lipoproteine ad alta densità (HDL). Il gene **PON1** è attivato da **PPAR- α** , che aumenta la sintesi e il rilascio dell'enzima paraoxonase 1 dal fegato e aiuta a ridurre l'aterosclerosi.

PON2: Paroxonase / aril esterasi 2 è un enzima umano che viene codificata dal gene **PON2**. Questo gene codifica per tre membri della famiglia paraoxonasi, che si trova sul braccio lungo del cromosoma 7. La proteina codificata è onnipresente in molti tessuti umani, legata alla membrana e può agire con un effetto antiossidante, proteggendo le cellule dallo stress.

PSYCINFO: Contiene citazioni e **riassunti** di articoli di riviste, capitoli di libri e rapporti tecnici e tesi, più riferimenti nel campo della psicologia e aspetti psicologici di discipline affini come la medicina, la psichiatria, l'infermieristica, la sociologia, l'istruzione, la farmacologia, la fisiologia, la linguistica, l'antropologia, l'economia e il diritto.

RECETTORE DI CAPSAICINA (TRPA1): I canali ionici sono proteine transmembrana che controllano il passaggio di ioni attraverso la membrana di ogni cellula vivente, in qualità di porte che vengono chiuse o aperte in risposta a determinati stimoli dalla identificazione del primo canale PRT (potenziale recettore transitorio, dalla sigla inglese), è stato trovato che alcuni di questi canali svolgono un ruolo importante nella fisiologia sensoriale degli organismi, rilevando stimoli meccanici, termici, cambiamenti chimici nel gradiente osmotico, ecc. Questi canali termosensibili includono il TRPM8 e il TRPA1, che si attivano a temperature fredde e/o temperate. Il TRPV1 è stato collegato a processi fisiologici quali la rilevazione della generazione di stimoli dolorosi e la promozione di processi infiammatori. Questo lo rende un bersaglio per la progettazione di farmaci per produrre analgesia, che ha portato alla caratterizzazione e alla sintesi di composti che agiscono su di esso.

RECETTORI NMDA: I recettori del N-metil-D-aspartato sono recettori ionotropici del glutammato, un neurotrasmettitore, che agiscono come elementi prioritari nella plasticità neuronale e nella memoria.

MANAGER DI RIFERIMENTO V.12.: E' un Gestore di Database di Riferimenti Bibliografici che consente la creazione e la gestione di banche dati personali, l'importazione di riferimenti di molte risorse elettroniche (banche dati, ecc.) E l'inserimento di citazioni e la preparazione di bibliografie automaticamente in Word.

REGOLAMENTO REACH: Il Regolamento REACH dell'Unione europea (Regolamento (CE) N. 1907/2006 + emendamenti) regola la registrazione, valutazione, autorizzazione e restrizione delle sostanze chimiche e preparati chimici, al fine di garantire un elevato livello di protezione della salute umana e dell'ambiente, e la libera circolazione delle sostanze sul mercato. Esso mira a migliorare la protezione della salute umana e dell'ambiente mantenendo la competitività e rafforzare lo spirito d'innovazione dell'industria chimica europea.

SF-36: E' un questionario sulla qualità della vita legata alla salute. L'acronimo proviene da "*Short-form salute Surrey*". E' utilizzato nella ricerca medica, nella salute mentale e, in generale, nella ricerca in campo sanitario. Esso contiene 36 domande che coprono vari aspetti della vita quotidiana della persona che compila il sondaggio.

SIGN: *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*. Un sistema di classificazione della qualità delle prove scientifiche. La scala utilizza due attributi per valutare la qualità delle prove scientifiche (livello di evidenza): disegno dello studio e il rischio di errore.

SINDROME DI SJOËGREN: la sindrome di Sjögren, descritta nel 1930 dallo svedese Henrik Sjögren oculista, è una malattia infiammatoria reumatica cronica di causa sconosciuta, caratterizzata da secchezza degli occhi e della bocca a causa della ridotta secrezione delle ghiandole lacrimali e delle ghiandole salivari.

SOD2: La superossido dismutasi (SOD) catalizza la dismutazione di superossido in ossigeno e perossido di idrogeno. Poiché questa è una difesa antiossidante importante nella maggior parte delle cellule esposte all'ossigeno negli esseri

umani, ci sono tre forme di superossido dismutasi. SOD1 si trova nel citoplasma, SOD2 nei mitocondri e SOD3 nel fluido extracellulare.

STATUS REDOX CELLULARE: Redox è un sistema di equazioni che rappresentano il meccanismo chimico di ossidazione e **riduzione di lavoro due sostanze. Nel caso della respirazione cellulare, l'ossigeno (O₂) e' assorbito dalla cellula e l'anidride carbonica (CO₂) viene espulsa.** Lo stato redox è molto importante. Influenza le tappe della respirazione cellulare, tra cui la glicolisi, il ciclo di Krebs e la fosforilazione ossidativa. Durante questi processi avvengono diverse reazioni redox; per esempio, nel ciclo di Krebs, vi è una reazione di riduzione del NAD e del FAD, necessaria per raggiungere gli equivalenti riducenti, (passando attraverso la fosforilazione ossidativa). Il redox partecipa praticamente a ogni tappa della respirazione cellulare.

STROBE: *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*. Rafforzare la segnalazione di studi osservazionali in epidemiologia. **E' una** collaborazione internazionale di epidemiologi, metodologi, statistici, ricercatori e redattori di riviste coinvolti nella preparazione e diffusione di studi osservazionali, con l'obiettivo comune di rafforzare la presentazione di studi osservazionali in epidemiologia.

TACHIPNEA: Un aumento della frequenza respiratoria di sopra dei valori normali

TOXLINE: Letteratura online di Tossicologia. Banca dati della National Library di Medicina negli Stati Uniti. Contiene informazioni su studi biochimici, farmacologici, fisiologici e tossicologici su farmaci e altre sostanze chimiche

TRP: *Transient Receptor Potential*. Questi recettori svolgono un ruolo chiave nella trasduzione di diverse modalità somatosensoriali nei mammiferi, tra cui termosensazione, la ricezione dei feromoni, la regolazione del tono vascolare, nocicezione e dolore.

Vitamina B1: La vitamina B1 è una vitamina solubile in acqua in forma di pirofosfato, agisce come un coenzima in varie reazioni. È ampiamente distribuita sia in alimenti vegetali e animali, in modo che in linea di principio è sufficientemente abbondante in tutti gli alimenti trasformati. Tuttavia, la sua posizione nel grano, il riso buccia, crusca di frumento o, provoca la perdita di una percentuale significativa nella preparazione industriale (nel caso di riso, tutti).

XENOBIOTICI: Composti fuori da un organismo vivente che interagiscono con esso, in genere attraverso una via metabolica

5HTT, il trasportatore della serotonina.

BIBLIOGRAFIA *(Stesura originale, NdT)*

1. Shamliyan TA, Kane RL, Ansari MT, Raman G, Berkman ND, Grant M, Janes G, Maglione M, Moher D, Nasser M, Robinson KA, Segal JB, Tsouros S. Development quality criteria to evaluate nontherapeutic studies of incidence, prevalence, or risk factors of chronic diseases: pilot study of new checklists. *J Clin Epidemiol* 2011 June; 64 (6):637-57.
2. Vandembroucke JP, von EE, Altman DG, Gotzsche PC, Mulrow CD, Pocock SJ, Poole C, Schlesselman JJ, Egger M. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE): explanation and elaboration. *PLoS Med* 2007 October 16;4(10):e297.
3. Von EE, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gotzsche PC, Vandembroucke JP. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *PLoS Med* 2007 October 16;4(10):e296.
4. Grupo de trabajo sobre GPC. Elaboración de Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud. Manual Metodológico. Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud-I+CS; 2007 Guías de Práctica Clínica en el SNS: I+CS Nº 2006/OI 2007.
5. Fiedler N, Kipen HM, DeLuca J, Kelly-McNeil K, Natelson B. A controlled comparison of multiple chemical sensitivities and chronic fatigue syndrome. *Psychosomatic Medicine* 1996 January;58(1):38-49.
6. Poonai NP, Antony MM, Binkley KE, Stenn P, Swinson RP, Corey P, Silverman FS, Tarlo SM. Psychological features of subjects with idiopathic environmental intolerance. *J Psychosom Res* 2001 September;51(3):537-41.
7. Bornschein S, Hausteiner C, Rommelt H, Nowak D, Forstl H, Zilker T. Doubleblind placebo-controlled provocation study in patients with subjective Multiple Chemical Sensitivity (MCS) and matched control subjects. *Clin Toxicol (Phila)* 2008 June;46(5):443-9.
8. Eis D, Helm D, Muhlinghaus T, Birkner N, Dietel A, Eikmann T, Gieler U, Herr C, Lacour M, Nowak D, Pedrosa GF, Podoll K, Renner B, Andreas WG, Worm M. The German Multicentre Study on Multiple Chemical Sensitivity (MCS). *Int J Hyg Environ Health* 2008 October;211(5-6):658-81.
9. Multiple chemical sensitivity: a 1999 consensus. *Arch Environ Health*. 1999; 54(3):147-9. Disponible en: <http://www.mcs-america.org/mcsconsensus.pdf> [consultado el 17 de noviembre de 2010]
10. Cullen MR. The worker with Multiple Chemical Sensitivities: an overview. In: Cullen M, ed. *Workers with Multiple Chemical Sensitivities. Vol.4 Occupational Medicine: state of the art reviews*. Philadelphia, PA: Hanley and Belfus, Inc, 1987: 655-662
11. Nethercott, James R.; Davidoff, Linda Lee; Curbow, Barbara; Abbey, Hellen. Multiple chemical sensitivities syndrome: toward a working case definition. *Arch Environ Health*. 1993 Jan-Feb; 48(1):19-26. Disponible en: [http://www.asquifyde.es/uploads/documentos/MCS%20Toward%20a%20Working%20Case%20Definition.%20Nethercott,%20J.R.,%20Davidoff,%20LL,%20Curbow,%20B.%20Maryland.%201993%20\(.pdf](http://www.asquifyde.es/uploads/documentos/MCS%20Toward%20a%20Working%20Case%20Definition.%20Nethercott,%20J.R.,%20Davidoff,%20LL,%20Curbow,%20B.%20Maryland.%201993%20(.pdf) [consultado el 17 de noviembre de 2010]
12. Report of Multiple Chemical Sensitivities (MCS) Workshop. Berlin, Germany: International Programme on Chemical Safety (IPCS) in collaboration with the German Federal Ministry of Health, Federal Institute for Health Protection of Consumers and Veterinary Medicine (BgVV) and the Federal Environmental Agency. (UBA) 1996.
13. Das-Munshi J, Rubin GJ, Wessely S. Multiple chemical sensitivities: A systematic review of provocation studies. *J Allergy Clin Immunol* 2006 December;118(6):1257-64.
14. Sears ME. The medical perspective on environmental sensitivities. Canadian Human Rights Commission, 2007. Disponible en: http://www.chrc-ccdp.ca/research_program_recherche/esensitivities_hypersensibilitee/toc_tdm-en.asp Accessed December 2009
15. Ordaz Castillo, E. Marqués Marqués, F. Síndrome de Sensibilidad Química Múltiple sustancias químicas: Un problema ambiental emergente. *Rev. Salud Ambient* 2001;1(2):92-6
16. Randolph, T.G. 1962. Human Ecology and Susceptibility to the Chemical Environment. C.C. Thomas, Springfield, IL
17. García-Fructuoso, F. Intolerancia química múltiple. En: García Fructuoso F, Cuscó, AM. Principios básicos de fibromialgia, fatiga crónica e intolerancia química múltiple. Barcelona; Taranná; 2006. p. 229-63
18. A scientific review of multiple chemical sensitivity: identifying key research needs report prepared by the national industrial chemicals notification and assessment scheme (nicnas) and the office of chemical safety and environmental health (ocseh) november 2010
19. Rust J. National Centre for Classification in Health (NCCH), Personal communication 5, 2004.
20. Porta, Miquel; Puigdomènech, Elisa; Ballester, Ferrán; Selva, Javier; Ribas-Fitó, Núria; Domínguez-Boada, Luis; Martín-Olmedo, Piedad; Olea, Nicolas; Llop, Sabrina; Fernández, Marieta. Estudios realizados en España sobre concentraciones en humanos de compuestos tóxicos persistentes. *Gac Sanit*. 2008; 22(3):248-66. Disponible en: http://www.scielosp.org/scielo.php?pid=S021391112008000300012&script=sci_arttext [consultado el 24 de noviembre

de 2010]

21. Olea, Nicolás; Fernández, M. Endocrine disruption. *J Epidemiol Community Health*. 2007 May; 61(5):372-3
22. Gibson, Pamela Reed; Elms, Amy Nicole-Marie; Ruding, Lisa Ann. Perceived treatment efficacy for conventional and alternative therapies reported by persons with multiple chemical sensitivity. *Environ Health Perspect*. 2003 Sep; 111(12): 1498-504. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1241653/pdf/ehp0111-001498.pdf> [consultado el 25 de noviembre de 2010]
23. Caress SM, Steinemann AC. A review of a two-phase population study of multiple chemical sensitivities. [Review] [32 refs]. *Environmental Health Perspectives* 2003 September;111(12):1490-7.
24. De Luca, Chiara; Scordo, Maria G.; Cesareo, Elenonora; Pastore, Saveria; Mariani, Serena; Maiani, Gianluca; Stancato, Andrea; Loreti, Beatrice; Valacchi, Giuseppe; Lubrano, Carla; Raskovic, Desanka; De Padova, Luigia; Genovesi, Giuseppe; Korkina, Liudmila G. Biological definition of multiple chemical sensitivity from redox state and cytokine profiling and not from polymorphisms of xenobiotic-metabolizing enzymes. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2010 Nov; 248(3):285-92. Disponible en: <http://www.resolv.org/nationalconversation/comments/attachments/MCS%20Tested%20ScienceDirect.pdf> [consultado el 16 de noviembre de 2010]
25. Mattson MP, Cheng A. Neurohormetic phytochemicals: Low-dose toxins that induce adaptive neuronal stress responses. *Trends Neurosci* 2006;29:632-639.
26. Willette AA, Lubach GR, Coe CL. Environmental context differentially affects behavioral, leukocyte, cortisol, and interleukin-6 responses to low doses of endotoxin in the rhesus monkey. *Brain Behav Immun*. 2007;21:807-815.
27. Yadav S, Zajac E, Singhal SS, Awasthi S. Linking stress-signaling, glutathione metabolism, signaling pathways and xenobiotic transporters. *Cancer Metastasis Rev*. 2007;26:59-69.
28. Winder, Chris. Mechanisms of multiple chemical sensitivity. *Toxicol Lett*. 2002 Mar; 128(1-3):85-97
29. Lacour M, Zunder T, Schmidtke K, Vaith P, Scheidt C. Multiple chemical sensitivity syndrome (MCS)--suggestions for an extension of the U.S. MCS-case definition. *Int J Hyg Environ Health* 2005;208(3):141-51.
30. Waddell, WJ. The science of toxicology and its relevance to MCS. *Regul Toxicol Pharmacol*. 1993 Aug; 18(1):13-22
31. Ashford N, Heinzow B, Lütjen K, Marouli C, Mølhave L, Mönch B, Papadopoulos S, Rest K, Rosdahl D, Siskos P, Velonakis E. European report. Chemical Sensitivity in Selected European Countries: an Exploratory Study, 1994 (unpublished).
32. Caress SM, Steinemann AC. Prevalence of multiple chemical sensitivities: a population-based study in the southeastern United States. *Am J Public Health* 2004 May;94(5):746-7.
33. Fitzgerald, DJ. Studies on self-reported multiple chemical sensitivity in South Australia. *Environmental Health*. 2008; 8:33-39
34. Obiols, J. Intolerancia Ambiental Idiopática (IAI): Sensibilidad Química Múltiple (SQM) y fenómenos asociados. Notas técnicas de prevención del Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo, nº 557, 2000
35. Fernandez-Sola J, Lluís PM, Nogue XS, Munne MP. [Chronic fatigue syndrome and multiple chemical hypersensitivity after insecticide exposure]. [Spanish]. *Medicina Clínica* 2005 April 2;124(12):451-3.
36. Cullen, MR. Multiple chemical sensitivities: summary and directions for future investigators. *Occup Med*. 1987 Oct-Dec; 2(4): 801-4
37. Ashford NA. Low-level chemical sensitivity: implications for research and social policy. *Toxicol Ind Health*. 1999 Apr-Jun;15(3-4):421-7.
38. Colborn, T.; Smolen, MJ. Epidemiological analysis of persistent organochlorine contaminants in cetaceans. *Rev Environ Contam Toxicol*. 1996; 146:91-172.
39. Ashford NA, Miller CS. Peer reviewed: low-level chemical exposures: a challenge for science and policy. *Environ Sci Technol*. 1998 Nov 1;32(21):508A-9A.
40. Davis, DL.; Sieber, SM. Hormones, hormone metabolism, environment, and breast cancer: a workshop of the National Action Plan on Breast Cancer's Etiology Working Group. *Environ Health Perspect*. 1997 Apr; 105(3):557
41. Caress SM, Steinemann AC. National prevalence of asthma and chemical hypersensitivity: an examination of potential overlap. *J Occup Environ Med* 2005 May; 47(5):518-22.
42. Hojo S, Ishikawa S, Kumano H, Miyata M, Sakabe K. Clinical characteristics of physician-diagnosed patients with multiple chemical sensitivity in Japan. *International Journal of Hygiene & Environmental Health* 2008 October;211(5-6):682-9.
43. Andersson L, Johansson A, Millqvist E, Nordin S, Bende M. Prevalence and risk factors for chemical sensitivity and sensory hyperreactivity in teenagers. *Int J Hyg Environ Health* 2008 October;211(5-6):690-7.
44. Park J, Knudson S. Medically unexplained physical symptoms. *Health Rep* 2007 February;18(1):43-7.

45. Kreutzer R, Neutra RR, Lashuay N. Prevalence of people reporting sensitivities to chemicals in a population-based survey. *Am J Epidemiol* 1999 July 1;150(1):1
46. Caress, Stanley M; Steinemann, Anne C. Symptomatology and etiology of multiple chemical sensitivities in the southeastern United States. *Arch Environ Health*. 2002; 57(5):429-36. Disponible en: [http://www.asquifyde.es/uploads/documentos/Symptomatology-and-Etiology-of-MCS-in-the-Southeastern-United-States-2002%20\(ingl%C3%A9s\).pdf](http://www.asquifyde.es/uploads/documentos/Symptomatology-and-Etiology-of-MCS-in-the-Southeastern-United-States-2002%20(ingl%C3%A9s).pdf) [consultado el 10 de noviembre de 2010]
47. Aaron LA, Buchwald D. A review of the evidence for overlap among unexplained clinical conditions. *Ann Intern Med* 2001 May 1;134(9 Pt 2):868-81.
48. Kipen HM, Fiedler N. Environmental factors in medically unexplained symptoms and related syndromes: the evidence and the challenge. *Environ Health Perspect* 2002 August;110 Suppl 4:597-9.
49. Nogue XS, Duenas LA, Ferrer DA, Fernandez SJ. [Multiple chemical sensitivity.]. *Med Clin (Barc)* 2011 May 28;136(15):683-7.
50. How multiple Chemicals sensitivity (MCS) is dealt with by the authorities. Kobenhavn (Denmark): Danish Environmental Protection agency; 2005. Environmental Project no.988. Disponible en: <http://www.mst.dk> [consultado el 12 de noviembre de 2010]
51. Ortega Pérez, Arturo. Hipersensibilidad química múltiple: en búsqueda de la sistematización de su diagnóstico. *Med Clin (Barc)*. 2007; 129:94-5. disponible en: <http://www.fibromialgia.com.es/noticias-fibromialgia-sindrome-fatiga-cronica-sqm-2009/hipersensibilidad-quimica-multiple-en-busca-de-su-sistematizacion.html> [consultado el 12 de noviembre de 2010]
52. Bailer, Josef; Witthoft, Michael; Bayerl, Christiane; Rist, Fred. Trauma experience in individuals with idiopathic environmental intolerance and individuals with somatoform disorders. *J Psychosom Res*. 2007; 63(6):657-61
53. Bailer, Josef; Witthoft, Michael; Rist, Fred. Psychological predictors of short and medium term outcome in individuals with idiopathic environmental intolerance (IEI) and individuals with somatoform disorders. *J Toxicol Environ Health A*. 2008; 71(11-12):766-75. Disponible en: http://pdfserve.informaworld.com/968741_793778936.pdf [consultado el 12 de noviembre de 2010]
54. Witthöft, Michael; Rist, Fred; Bailer, Josef. Abnormalities in cognitive-emotional information processing in idiopathic environmental intolerance and somatoform disorders. *J Behav Ther Exp Psychiatry*. 2009; 40(1):70-84. Disponible en: http://klinische-psychologie-mainz.de/abteilung/downloads/witthoef_rist_bailer_iei_t2_jbtbe_2009.pdf [consultado el 12 de noviembre de 2010]
55. Zucco, GM.; Militello, C.; Doty, RL. Discriminating between organic and psychological determinants of multiple chemical sensitivity: a case study. *Neurocase*. 2008; 14(6):485-93.
56. Witthöft M, Rist F, Bailer J. Evidence for a specific link between the personality trait of absorption and idiopathic environmental intolerance. *J Toxicol Environ Health A*. 2008;71(11-12):795-802.
57. Wiesmüller, Andreas Gerthard; Niggemann, Hiltrud; Weissbach, Wibke; Riley, Felix; Maarouf, Zackaria; Dott, Wolfgang; Kunert, Hanns-Jürgen; Zerres, Klaus; Eggermann, Thomas; Blömeke, Brunhilde. Sequence variations in subjects with self-reported multiple chemical sensitivity (sMCS): a case-control study. *J Toxicol Environ Health A*. 2008; 71(11-12):786-94. Disponible en: http://pdfserve.informaworld.com/266844_793780620.pdf [consultado el 15 de noviembre de 2010]
58. Rea, WJ.; Fenyves, EJ.; Seba, D.; Pan, Y. Organochlorine pesticides and chlorinated hydrocarbon solvents in the blood of chemically sensitive patients [corrected]: a statistical comparison with therapeutic medication and natural hormones. *J Environ Biol*. 2001 Jul; 22(3):163-9
59. Nogué, Santiago; Fernández-Solá, Joaquim; Rovira, Elisabet; Montori, Elisabet; Fernández-Huerta, José Manuel.; Munné, Pere. [Multiple chemical sensitivity: study of 52 cases] *Med Clin (Barc)*. 2007 Jun 16; 129(3):96-8. Disponible en: http://www.elsevier.es/revistas/ctl_servlet?_f=7264&articuloId=13107370&revis_taid=2 [consultado el 15 de noviembre de 2010]
60. Hoover, Donald R.; Donnay, Albert; Mitchell, Clifford S.; Ziem, Grace; Rose, Noel R.; Sabath, Daniel E.; Yurkow, Edward J.; Nakamura, Robert; Vogt, Robert F.; Waxdal, Myron; Margolick, Joseph B. Reproducibility of immunological tests used to assess multiple chemical sensitivity syndrome. *Clin Diagn Lab Immunol*. 2003 Nov; 10(6):1029-36. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC262428/pdf/0032.pdf> [consultado el 16 de noviembre de 2010]
61. Fukuyama, Tomoki; Ueda, Hideo; Hayashi, Koichi; Tajima, Yukari; Shutom Yusufumi; Saito, Toru R.; Harada, Takanori; Kosaka, Tadashi. Detection of low-level environmental chemical allergy by a long-term sensitization method. *Toxicol Lett*. 2008 Jul 30; 180(1):1-8
62. Greene, Glenn J.; Kipen, Howard M. The vomeronasal organ and chemical sensitivity: a hypothesis. *Environ Health Perspect*. 2002 Aug; 110(4):655-61. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1241221/pdf/ehp110s-000655.pdf> [consultado el 16 de noviembre de 2010]
63. Van Thiel, Christoph; Kiesswetter, Ernst; Schäpel, Michael; Juran, Stephanie A.; Blaszkewicz, Meinolf; Kleinbeck,

Stefan. Odor annoyance of environmental Chemicals: sensory and cognitive influences. *J Toxicol Environ Health A*. 2008; 71(11):776-85. Disponible en: http://pdfserve.informaworld.com/743915__793808384.pdf [consultado el 15 de noviembre de 2010]

64. Bell, Iris R.; Baldwin, Carol M.; Schwartz, Gary E. Illness from low levels of environmental chemicals: relevance to chronic fatigue syndrome and fibromyalgia. *Am J Med*. 1998 Sep; 105(3A):74S-82S

65. Bell, IR.; Baldwin, CM.; Schwartz, GE. Sensitization studies in chemically intolerant individuals: implications for individual difference research. *Ann N Y Acad Sci*. 2001 Mar; 933:38-47

66. Orriols R, Costa R, Cuberas G, Jacas C, Castell J, Sunyer J. Brain dysfunction in multiple chemical sensitivity. *J Neurol Sci*. 2009 Dec 15;287(1-2):72-8.

67. Andersson, Linus; Bende, Mats; Millqvist, Eva; Nordin, Steven. Attention bias and sensitization in chemical sensitivity. *J Psychosom Res*. 2009 May; 66(5):40716

68. Poliandri, A. H., Esquifino, A.I., Cano, P., Jiménez, V., Lafuente, A., Cardinali, D.P., Duvalinski, B.H. In vivo protective effect of melatonin on cadmium-induced changes in redox balance and gene expression in rat hypothalamus and anterior pituitary. *Journal of Pineal Research*, 41: 238-246, 2006.

69. Lafuente, A., Cabaleiro T., Cano, P., A., Esquifino, A.I. Título: Toxic effects of methoxychlor on the episodic prolactin secretory pattern: Possible mediated effects of nitric oxide production. *Journal of Circadian Rhythms*, 4: 3-11, 2006

70. Caride, A., Lafuente, A., Cabaleiro. Endosulfan effects on pituitary hormone and both nitrosative and oxidative stress in pubertal male rats. *Toxicology Letters*, 197: 106-112, 2010.

71. Pall, Martin L, Satterlee James D. Elevated nitric oxide/peroxynitrite mechanism for the common etiology of multiple chemical sensitivity, chronic fatigue syndrome, and posttraumatic stress disorder. *Ann N Y Acad Sci*. 2001 Mar; 933:323-9

72. Pall, Martin L. Common etiology of posttraumatic stress disorder, fibromyalgia, chronic fatigue syndrome and multiple chemical sensitivity via elevated nitric oxide/peroxynitrite. *Med Hypotheses*. 2001 Aug; 57(2):139-45

73. Pall, Martin L. Elevated nitric oxide/peroxynitrite theory of multiple chemical sensitivity: central role of N-methyl-D-aspartate receptors in the sensitivity mechanism. *Environ Health Perspect*. 2003 Sep; 111(12):1461-4. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1241647/pdf/ehp0111-001461.pdf> [consultado el 16 de noviembre de 2010]

74. Pall, Martin L. NMDA sensitization and stimulation by peroxynitrite, nitric oxide, and organic solvents as the mechanism of chemical sensitivity in multiple chemical sensitivity. *FASEB J*. 2002 Sep; 16(11):1407-17. Disponible en: <http://www.fasebj.org/content/16/11/1407.full.pdf+html> [consultado el 16 de noviembre de 2010]

75. Valls-Llobet, Carme. Salud y sustancias químicas en medio ambiente. *Quadern CAPS*. 2008

76. Pall, Martin L.; Anderson, Julius H. The vanilloid receptor as a putative target of diverse chemicals in multiple chemical sensitivity. *Arch Environ Health*. 2004 Jul; 59(7):363-75. Disponible en: [http://www.asquifyde.es/uploads/documentos/TheVanilloid-Receptor-as-a-Putative-Target-of-Diverse-Chemicals-MCS-2004%20\(ingl%C3%A9s\).pdf](http://www.asquifyde.es/uploads/documentos/TheVanilloid-Receptor-as-a-Putative-Target-of-Diverse-Chemicals-MCS-2004%20(ingl%C3%A9s).pdf) [consultado el 16 de noviembre de 2010]

77. Migliore, Alberto; Bizzi, Emanuele; Massafra, Umberto; Capuano, Anna; Martin Martin, Luis Severino. Multiple chemical sensitivity syndrome in Sjögren's syndrome patients: casual association or related diseases? *Arch Environ Occup Health*. 2006 Nov-Dec; 61(6):285-7. Disponible en: http://pdfserve.informaworld.com/650675__925308615.pdf [consultado el 16 de noviembre de 2010]

78. Guidotti, Tee L. The multiple chemical sensitivity behavior pattern and Sjögren's syndrome. *Arch Environ Occup Health*. 2006 Nov-Dec; 61(6):243-4. Disponible en: http://pdfserve.informaworld.com/110992__925308617.pdf [consultado el 16 de noviembre de 2010]

79. Bessac, Bret F.; Jordt, Sven-Eric. Breathtaking TRP channels: TRPA1 and TRPV1 in airway chemosensation and reflex control. *Physiology (Bethesda)*. 2008 Dec; 23:360-70. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2735846/pdf/nihms120061.pdf> [consultado el 16 de noviembre de 2010]

80. Millqvist, Eva; Ternesten-Hasséus, Ewa; Stahl, Arne; Bende, Mats. Changes in levels of nerve growth factor in nasal secretions after capsaicin inhalation in patients with airway symptoms from scents and chemicals. *Environ Health Perspect*. 2005 Jul; 113(7):849-52. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1257644/pdf/ehp0113-000849.pdf> [consultado el 16 de noviembre de 2010]

81. Millqvist, Eva. Mechanisms of increased airway sensitivity to occupational chemicals and odors. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2008 Apr; 8(2):135-9

82. McKeown-Eyssen, Gail E.; Sokoloff, Ellen R.; Jazmaji, Vartouhi; Marshall, Lynn M.; Baines, Cornelia J. Reproducibility of the University of Toronto self-administered questionnaire used to assess environmental sensitivity. *Am J Epidemiol*. 2000 Jun; 151(12):1216-22

83. Kreutzer, R. Idiopathic environmental intolerance: case definition issues. *Occup Med*. 2000; 15(3):511-7

84. Labarge, Andrew S.; McCaffrey, Robert J. Multiple chemical sensitivity: a review of the theoretical and research

literature. *Neuropsychol Rev.* 2000 Dec; 10(4):183-211

85. Conclusions and recommendations of a workshop on multiple chemical sensitivities (MCS). *Regul Toxicol Pharmacol.* 1996; 24:S188-S189

86. Ross GH. History and clinical presentation of the chemically sensitive patient. *Toxicol Ind Health* 1992;8:21-28

87. Berg, Nikolaj Drimer; Linneberg, Allan; Dirksen, Asger; Elberling, Jesper. Prevalence of self-reported symptoms and consequences related to inhalation of airborne chemicals in a Danish general population. *Int Arch Occup Environ Health.* 2008; 81(7):881-7. Disponible en: www.springerlink.com/index/a4315360q895h100.pdf [consultado el 10 de noviembre de 2010]

88. Skovbjerg, Sine. Multiple chemicals sensitivity: psychological factors, patient strategies and healthcare practices. Phd thesis. 2009; Faculty of Health Sciences. University of Copenhagen Disponible en: www.mcsvidencenter.dk/.../Ph.d.../Ph.d%20Sine%20Skovbjerg%20-%20artikler.pdf [consultado el 17 de noviembre de 2010]

89. Miller, CS, Phrioda TJ. A controlled comparison of symptoms and chemical intolerances reported by Gulf War veterans, implant recipients and persons with multiple chemical sensitivity. *Toxicol Ind Health.* 1999;15:386-97.

90. Andersson, María JE.; Andersson, Linus; Mats, Bende; Millqvist, Eva; Nordin, Steve. The idiopathic environmental intolerance symptom inventory: development, evaluation, and application. *J Occup Environ Med.* 2009; 51(7):838-47

91. Szarek, Michael J.; Bell, Iris, R.; Schwartz, Gary E. Validation of a brief screening measure of environmental chemical sensitivity: the chemical odor intolerance index. *J Environ Psychol.* 1997; 17:345-51

92. Nordin, Steven; Millqvist, Eva; Löwhagen, Olle; Bende, Mats. The chemical sensitivity scale: psychometric properties and comparison with the noise sensitivity scale. *J Environ Psychol.* 2003; 23:359-67

93. Bailer, Josef; Witthöft, M.; Rist, F. The chemical odor sensitivity scale: reliability and validity of a screening instrument for idiopathic environmental intolerance. *J Psychosom Res.* 2006 Jul; 61(1):71-9

94. Interagency Workgroup on Multiple Chemical Sensitivity. A report on multiple chemical sensitivity (MSC). Predecisional Draft 26-31. Washington, DC: Interagency Workgroup on Multiple Chemical Sensitivity; 1998. Disponible en: <http://web.health.gov/environment/mcs/toc.htm> [consultado el 12 de noviembre de 2010]

95. Vilagut, Gemma; Ferrer, Montse; Rajmil, Luis; Rebollo, Pablo; Permanyer-Miralda, Gaietà; Quintana, José M.; Santed, Rosalía; Valderas, José M.; Ribera, Aida; Domingo-Salvany, Antonia; Alonso, Jordi; Red-IRYSS. El cuestionario de Salud SF-36 español: una década de experiencia y nuevos desarrollos. *Gac Sanit.* 2005; 19(2):135-150. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S021391112005000200007&script=sci_arttext [consultado el 18 de noviembre de 2010]

96. Lavergne, M. Ruth; Cole, Donald C.; Kerr, Kathleen; Marshall, Lynn M. Functional impairment in chronic fatigue syndrome, fibromyalgia, and multiple chemical sensitivity. *Can Fam Physician.* 2010 Feb; 56(2):e57-65. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2821254/pdf/0560e57.pdf> [consultado el 17 de noviembre de 2010]. Publicación y edición en español para Mi Estrella de Mar con autorización de la editorial (The College of Family Physicians of Canada): Dr. Arturo Ortega Pérez (traducción)- perito médico, profesor en la Universitat Rovira i Virgili; María José Moya (maquetación)- SQM, SFC, FM graves, autora de Mi Estrella de Mar (<http://mi-estrella-de-mar.blogspot.com/>).

97. Gibson, Pamela Reed; White, Marney A.; Rice, Valerie M. Life satisfaction in persons with invisible disabilities: Chemicals sensitivity/Chemicals injury. Poster delivered at the 21th National Conference, Association for Women in Psychology. March 6-9, Pittsburgh; 1999. Disponible en: <http://www.mcsresearch.net/Conferencepapers/lifesatisfaction.pdf>

98. Gibson 228. Reed Gibson, Pamela. Hope in multiple chemical sensitivity: social support and attitude towards healthcare delivery as predictors of hope. *Journal of Clinical Nursing.* 1999; 8: 275-283.

99. Meggs W. Immunological Mechanisms of disease and the Multiple Chemical Sensitivities: Addendum to biologic Markers in immunotoxicology. National Research Council. National Academy Press, Washington DC, pp.155-168.

100. Gibson, Pamela Reed; Placek, Elizabeth; Lane, Jennifer; Brohimer, Sacha Ostroff; Lovelace, Amy C. Earehart. Disability induced identity changes in persons with multiple chemical sensitivity. *Qual Health Res.* 2005; 15:502-524. Disponible en: <http://www.mcsresearch.net/journalpapers/disabilityinducedidentity.pdf> [consultado el 18 de noviembre de 2010]

101. Organización Mundial de la salud (OMS). "Subsanar las desigualdades en una generación: alcanzar la equidad sanitaria actuando sobre los determinantes sociales de la salud". Informe final de la Comisión sobre Determinantes Sociales de la Salud. Buenos Aires: Journal, 2009. Disponible en: http://www.bvsde.paho.org/texcom/nutricion/9789_spa/9789_spa.html

102. "Integración de las perspectivas de género en la labor de la OMS. Política de la OMS en materia de género". Organización Mundial de la Salud 2002

103. Encuesta Nacional de Salud. 2003 y 2006. Instituto de Información Sanitaria. Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad.

104. RECOMENDACIÓN CM/Rec (2008) 1 del Comité de Ministros a los estados miembros en la inclusión de las diferencias de género en política sanitaria (Adoptada por el Comité de Ministros el 30 de enero 2008 en el 1016ª reunión de los Diputados de los Ministros)
105. Observatorio de Salud de la Mujer. Informe Salud y Género 2006: Las edades centrales de la vida. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo, 2008. Disponible en: <http://www.msc.es/ciudadanos/proteccionSalud/mujeres/docs/informeSaludGenero2006.pdf> [Consultado: 18 de junio de 2010]
106. Documento sobre Fibromialgia. Grupo de trabajo experto. Ministerio de Sanidad y Política Social. 2011. Actualmente en la fase final de su elaboración.
107. Velasco Arias, Sara. Sexos, Género y Salud: teoría y métodos para la práctica clínica y programas de salud. Madrid: Minerva Ediciones, 2009.
108. Rohlf, Izabella. Presentación: la complejidad del estudio de las desigualdades sociales en el sistema sanitario. Gac Sanit. 2004; supl 1(18). Disponible en: <http://scielo.isciii.es/pdf/gsv/v18s1/03presentacion.pdf> [Consultado: 18 de junio de 2010].
109. Ruiz Cantero, Mª Teresa. Igualdad de oportunidades en los servicios sanitarios: sesgo de género como determinante de la salud de la Comunidad. En: Miqueo, Consuelo; Tomás, Concepción; Tejero, Cruz; Barral, Mª José; Fernández, Teresa; Yago, Teresa, ed. Perspectivas de género y salud. Fundamentos científicos y socioprofesionales de diferencias sexuales no previstas. Madrid: Minerva Ediciones, 2001. [Texto parcialmente extraído de la traducción de Ruiz MT, Verbrugge LM. A two-way view of gender bias in medicine. J Epidemiol Commun Health. 1997; 51:106-9].
110. Ruiz Cantero, Mª Teresa; Verdú Delgado, María. Sesgo de género en el esfuerzo terapéutico. Gac Sanit. 2004; 18(Supl 1):118-125. Disponible en: <http://scielo.isciii.es/pdf/gsv/v18s1/03sesgo.pdf> [Consultado: 21 de abril de 2010].
111. Obiols, J. Intolerancia Ambiental Idiopática (IAI): Sensibilidad Química Múltiple (SQM) y fenómenos asociados. Notas técnicas de prevención del Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo, nº 557, 2000
112. Ley 31/1995, de Prevención de riesgos laborales. BOE nº 269:32590-32611.
113. Ortega Pérez, Arturo. Sensibilidad a múltiples compuestos: una enfermedad comúnmente inadvertida. Med Clin (Barc). 2005; 125(7):257-62. Disponible en: <http://www.fibromialgia.com.es/Articulos-cientificos-sindrome-quimico-multiple/sensibilidad-a-multiples-compuestos-una-enfermedad-comunemente-inadvertida.html> [consultado el 23 de noviembre de 2010]
114. Lipson JG, Doiron N. Environmental issues and work: women with multiple chemical sensitivities. Health Care Women Int. 2006 Aug; 27 (7):571-84.
115. Real Decreto 39/1997, de 17 de enero, por el que se aprueba el Reglamento de los Servicios de Prevención (BOE nº 27 de 31/1/1997)
116. Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo. Límites de Exposición Profesional para Agentes Químicos en España 2011. Madrid: Ministerio de Trabajo e Inmigración. INSHT, 2011.
117. Wilkie C, Baker D. Accommodation for Environmental Sensitivities: Legal Perspective. Canadian Human Rights Commission. 2007.
118. Sine D, Rotor L, Hare E. Accommodating Employees with environmental sensitivities. A Guide for the Workplace. Canadá, 2005.
119. Skovbjerg S, Brorson S, Rasmussen A, Johansen JD, Elberling J. Impact of self-reported multiple chemical sensitivity on everyday life: a qualitative study. Scand J Public Health 2009; 37(6):621-6.
120. Instituto Nacional de la Seguridad Social. Protocolo de actuación para médicos del INSS: Fibromialgia, Síndrome de fatiga crónica y Sensibilidad química múltiple. INSS, 2007.
121. Real Decreto 1299/2006, de 10 de noviembre, por el que se aprueba el cuadro de enfermedades profesionales en el sistema de la Seguridad Social y se establecen criterios para su notificación y registro (BOE nº 302 de 19/12/2006)
122. Fox Roy A, Joffres Michel R, Sampalli Tara, and Casey Jill. The Impact of a Multidisciplinary, Holistic Approach to Management of Patients Diagnosed with Multiple Chemical Sensitivity on Health Care Utilization Costs: An Observational Study. J Altern Complement Med 2007; 13(2):223-229
123. Corabian, Paula; Harstall, Christa. Multiple chemical sensitivity: etiology, epidemiology, diagnosis and treatment. Foundation for Medical Research; 1999. Disponible en: <http://www.ihe.ca/documents/HTB6.FINAL.doc> [consultado el 23 de noviembre de 2010]
124. Weaver Virginia M. Medical Management of the multiple chemical sensitivity patient. Regul Toxicol Pharmacol. 1996 Aug; 24(1Pt2):S111-5
125. Nussbaumer, Linda L. Multiple chemical sensitivity (MCS): the controversy and relation to interior design. J Interior Desig. 2004 Jan; 30(1):51-65. Disponible en: <http://www.national-toxic-encephalopathy-foundation.org/interior.pdf> [consultado el 23 de noviembre de 2010]

126. Estrada, María Dolors. Hipersensibilidad química múltiple: estado de conocimiento de la etiología y el tratamiento. Barcelona: Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques. Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2009. Disponible en: http://www.gencat.cat/salut/depsan/units/aatrm/pdf/hipersens_quimica_aatrm-09_es.pdf [consultado el 23 de noviembre de 2010]
127. Ziem, GE. Multiple chemical sensitivity: treatment and followup with avoidance and control of chemical exposures. *Toxicol Ind Health*. 1992; 8(4):73-86
128. Spencer, TR.; Schur, PM. The challenge of multiple chemical sensitivity. *J Environ Health*. 2008; 70(10):24-7
129. Multiple chemical sensitivity: identifying key research needs (Revisión Gobierno de Australia). Febrero 2010. Disponible en: http://www.nicnas.gov.au/current_issues/MCS/MCS_Draft_Report_Feb_2010_PDF.pdf [consultado el 25 de noviembre de 2010]
130. Gibson PR, Vogel VM. Sickness-related dysfunction in persons with self-reported multiple chemical sensitivity at four levels of severity. *Journal of Clinical Nursing* 2009 January;18(1):72-81.
131. Gibson, PR.; Cheavens, J.; Warren, ML.. Multiple chemical sensitivity/environmental illness and life disruption. *Women Ther*. 1996; 19:63-79
132. Nogue XS, Alarcon RM, Martinez Martinez JM, Delclos CJ, Rovira PE, Fernandez SJ. [Multiple chemical sensitivity: Epidemiological, clinical and prognostic differences between occupational and non-occupational cases.]. *Med Clin (Barc)* 2010 June 12;135(2):52-8.
133. Hausteiner C, Mergeay A, Bornschein S, Zilker T, Forstl H. New aspects of psychiatric morbidity in idiopathic environmental intolerances. *Journal of Occupational & Environmental Medicine* 2006 January;48(1):76-82.
134. Fernandez-Sola J, Lluís PM, Nogue XS, Munne MP. [Chronic fatigue syndrome and multiple chemical hypersensitivity after insecticide exposure]. [Spanish]. *Medicina Clínica* 2005 April 2;124(12):451-3.
135. Black DW, Okiishi C, Schlosser S. A nine-year follow-up of people diagnosed with multiple chemical sensitivities. *Psychosomatics* 2000 May;41(3):253-61
136. Caress SM, Steinemann AC. Asthma and chemical hypersensitivity: prevalence, etiology, and age of onset. *Toxicol Ind Health* 2009 February;25(1):71-8.
137. Hausteiner C, Bornschein S, Hansen J, Zilker T, Forstl H. Self-reported chemical sensitivity in Germany: a population-based survey. *Int J Hyg Environ Health* 2005;208(4):271-8.
138. Reid S, Hotopf M, Hull L, Ismail K, Unwin C, Wessely S. Multiple chemical sensitivity and chronic fatigue syndrome in British Gulf War veterans. *Am J Epidemiol* 2001 March 15;153(6):604-9.
139. Jason LA, Taylor RR, Kennedy CL. Chronic fatigue syndrome, fibromyalgia, and multiple chemical sensitivities in a community-based sample of persons with chronic fatigue syndrome-like symptoms. *Psychosom Med* 2000 September;62(5):655-63.
140. Black DW, Doebbeling BN, Voelker MD, Clarke WR, Woolson RF, Barrett DH, Schwartz DA. Multiple chemical sensitivity syndrome: symptom prevalence and risk factors in a military population. *Arch Intern Med* 2000 April 24;160(8):1169
141. Simon GE, Daniell W, Stockbridge H, Claypoole K, Rosenstock L. Immunologic, psychological, and neuropsychological factors in multiple chemical sensitivity. A controlled study. *Ann Intern Med* 1993 July 15;119(2):97-103.
142. NICNAS, OCSEH. A Scientific Review of Multiple Chemical Sensitivity: Identifying Key Research Needs. Australian Government 2010.
143. Escudero M. Sensibilidad Química Múltiple, Enfermedad Ambiental Emergente. *Rev enferm CyL* 2010;2(1):26-40.
144. Fernández-Solá, J.; Nogué Xarau, S. Sensibilidad química y ambiental múltiple. *JANO*; 2007;. 27-30. Disponible en: <http://www.jano.es/ficheros/sumarios/1/0/1662/27/00270030-LR.pdf> [consultado el 25 de noviembre de 2010]
145. García A, Ronda E. La sensibilidad química múltiple: un reto para la salud pública. *Medicina Preventiva* 2011;IX(3). Documento trovato in *Internet* il 6 marzo 2012
Tradotto dall'originale in lingua italiana da Giancarlo Ugazio
nel mese di marzo 2012

Giancarlo Ugazio
Gia' Professore Ordinario di Patologia Generale (1976-2007)
presso la Scuola Medica dell'Università di Torino
Socio onorario del Comitato di Difesa della Salute
nei Luoghi di Lavoro e nel Territorio G.B. Tagarelli di Sesto San Giovanni (MI)
011-7640356 / 335-59387275
e-mail: ugazio.giancarlo@libero.it / giancarlo.ugazio@grippa.org
sito web: www.grippa.org

Quaderno n. 5 - 2012 - di G. Ugazio