

MCS

**ATTIVITA' DEL GRUPPO DI LAVORO SULLA INTOLLERANZA
IDIOPATICA AMBIENTALE AD AGENTI CHIMICI (IIAAC)
DENOMINATA ANCHE SENSIBILITA' CHIMICA MULTIPLA (SCM)**

Gruppo di Lavoro IIAAC/SCM

**Coordinamento: Centro Nazionale Malattie Rare. Istituto Superiore di Sanità.
Responsabile: dr.ssa Domenica Taruscio**

Lorenzo Alessio

Istituto di Medicina del Lavoro. Università degli Studi di Brescia

Silvia Arcà

Direzione Generale della Programmazione sanitaria, dei Livelli di Assistenza e dei principi etici di sistema. Ministero della salute.

Maria Elena Congiu

Direzione Generale della Programmazione sanitaria, dei Livelli di Assistenza e dei principi etici di sistema. Ministero della salute.

Giuliano D'Agnolo

Dipartimento di Biologia Cellulare e Neuroscienze — Istituto Superiore di Sanità

Nadia Garuglieri

Settore servizi sanitari territoriali e percorsi assistenziali della Direzione generale del Diritto alla salute e delle politiche di solidarietà. Regione Toscana.

Roberto Lucchini

Istituto di Medicina del Lavoro. Università degli Studi di Brescia

Maurizio Masullo

Direzione Generale della Programmazione sanitaria, dei Livelli di Assistenza e dei principi etici di sistema. Ministero della salute.

Stefano Mattioli

Laboratorio di Epidemiologia. UO Medicina del Lavoro. Università di Bologna.
Policlinico 5. Orsola-Malpighi

Alfonso Mele

Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute. Reparto di Epidemiologia Clinica e Linee Guida. Istituto Superiore di Sanità

Claudio Minoia

Laboratorio di Misure Ambientali e Tossicologiche - Fondazione Maugeri di Pavia.

Pierluigi Morosini

Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute. Reparto Salute Mentale. Istituto Superiore di Sanità

Oliviero Rossi

D.A.I. Biomedicina-S.O.D. Immunoallergologia Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi Firenze.

Elisa Rozzi

Direzione Generale Sanità e Politiche Sociali. Regione Emilia Romagna.

Paolo Salerno

Dipartimento di Biologia Cellulare e Neuroscienze — Centro Nazionale Malattie Rare. Istituto Superiore di Sanità.

Domenica Taruscio

Dipartimento di Biologia Cellulare e Neuroscienze — Centro Nazionale Malattie Rare. Istituto Superiore di Sanità.

Francesco Saverio Violante

Istituto di Medicina del Lavoro. Università degli Studi di Bologna — Policlinico S. Orsola - Malpighi

Indice:	pag.
Deliberazioni regionali e risposte istituzionali	4
Metodologia di lavoro	6
Analisi della letteratura sulla definizione di caso	8
Epidemiologia	12
Programma operativo specifico di intervento	15
Nomenclatura	15
Definizione	15
Percorso diagnostico	15
- caratterizzazione del rischio chimico	15
- esami cimici, strumentali e di laboratorio	16
- modulo di descrizione dei soggetti e di sintesi dei risultati del percorso diagnostico	17
Trattamento	17
Conclusioni	19
Bibliografia	20
Allegato 1: Modulo di descrizione dei soggetti e di sintesi dei risultati del percorso diagnostico	23
Allegato 2: Modulo di trattamento e di inclusione in studi	27
Deliberazioni regionali e risposte istituzionali	

Nel corso di questi ultimi anni, in Italia, è giunto all'attenzione di diversi organi istituzionali e sanitari un numero sempre crescente di richieste di assistenza socio-sanitaria riguardante pazienti con disturbi riferiti alla Intolleranza Idiopatica Ambientale ad agenti Chimici (IIAC) o Sensibilità Chimica Multipla (SCM).

Le regioni Toscana, Emilia Romagna, Abruzzo hanno prodotto Delibere riguardanti questa condizione in alcuni casi aggiornando le nonne di recepimento del D.M. 279/2001 "Regolamento di istituzione della rete nazionale malattie rare" e inserendola tra le malattie oggetto di tutela nell'ambito delle malattie rare. La regione Lazio nel corso della Seduta n. 11 del 14 Novembre 2005 del Consiglio Regionale del Lazio ha espresso il proprio impegno per il riconoscimento della "Sensibilità Chimica Multipla" e per attivare tutte le procedure per la ricerca, lo studio e l'assistenza di eventuali casi presenti sul territorio.

Vengono riportate qui di seguito gli estremi delle Delibere e le parti significative di queste:

- Delibera N. 1344 del 20.12.2004 della Giunta Regionale della Regione Toscana.“ ..preso atto che la Sensibilità Chimica Multipla non è presente nell'elenco delle malattie rare di cui al DM 279/2001, mentre è presente nelle classificazioni americane dell'Office of Rare Diseases (ORD del National Institute of Health) (questa Giunta) ha ritenuto di dover prevedere a livello regionale la patologia rara indicata come "Sensibilità Chimica Multipla" (Codice di esenzione RAR00) nell'elenco delle malattie rare e di dover assicurare, per i soggetti che ne risultano affetti, ogni forma di assistenza garantita dalla vigente normativa”.

- La regione Toscana ha altresì deliberato in data 23 Aprile 2007 in favore di un” Progetto congiunto delle Regioni Toscana ed Emilia-Romagna per la valutazione dei soggetti che presentano sintomi riferiti all'esposizione ad agenti chimici (Sorveglianza della Intolleranza Ambientale Idiopatica - IAI- o Sensibilità Chimica Multipla - MCS)”, subordinando “la definizione del livello di assistenza relativo alla condizione in argomento agli esiti della sperimentazione”.

- Delibera N.ro 2005/25 del 18. Gennaio 2005 della Giunta Regionale della Regione Emilia Romagna:

Si inserisce la Sensibilità Chimica Multipla (codice di esenzione RQ099R) tra le patologie rare riconosciute dall'Emilia Romagna, istituendo il Presidio Ospedaliero di Riferimento per

la diagnosi e cura presso l'Azienda Ospedaliera-universitaria di Bologna (Ospedale S.Orsola), e prevedendo la gratuità di tutto il percorso assistenziale. Per informazioni è attivo il numero verde gratuito del Servizio sanitario regionale 800 033 033 (giorni feriali 8,30-17,30, sabato 8,30-13,30).

- Delibera del 17.02.2005 della Giunta Regionale dell'Abruzzo in favore della "Sensibilità chimica multipla":

"...si garantisce l'esenzione dalla partecipazione al costo per le correlate prestazioni di assistenza sanitaria. Individuando nel reparto di Endocrinologia dell'Ospedale Clinicizzato SS: Annunziata di Chieti il centro Regionale di riferimento".

Già dal 2004, l'Istituto Superiore di Sanità (ISS) ha ritenuto di fornire un contributo scientifico e di sanità pubblica ai bisogni delle persone con disturbi riferiti alla IIAAC/SCM attraverso diverse iniziative ed in particolare nel corso dell'International meeting "Rare diseases and orphan drugs, a global right to health" (ISS, 13-15 ottobre 2004) una intera sessione è stata dedicata alla IIAAC/SCM, durante la quale sono intervenuti clinici, epidemiologi, esperti di sanità pubblica, oltre che pazienti e loro familiari.

Le regioni Toscana ed Emilia Romagna hanno prodotto nel 2006 protocolli assistenziali per definire attività a sostegno delle persone con sintomatologia riferita ad IIAAC/SCM nel loro ambito territoriale.

Successivamente le Autorità Sanitarie di diverse Regioni e il Ministero della Salute hanno formalmente richiesto un parere tecnico-scientifico all'ISS per la definizione di protocolli assistenziali in favore di pazienti con sintomi riferiti alla IIAAC/SCM.

Metodologia di Lavoro

In data 20 dicembre 2005 si è tenuta presso l'ISS la I° Riunione del Gruppo di lavoro sulla IIAAC/SCM alla quale hanno partecipato:

- Ministero della Salute (Direzione Generale Programmazione Sanitaria, livelli di assistenza e principi etici di sistema, Ufficio II - Programmazione sanitaria, PSN e livelli di assistenza. Ministero della Salute);
- Istituto Superiore di Sanità (Centro Nazionale Malattie Rare; Centro Nazionale Epidemiologia, sorveglianza e promozione della salute: Reparto di Epidemiologia Clinica e Reparto Salute Mentale);
- Regione Toscana;
- Regione Emilia Romagna;
- Istituto di Medicina del Lavoro, Università di Brescia;
- Unità Operativa Medicina del Lavoro, Università di Bologna Policlinico Sant'Orsola Malpighi, Bologna.

Nel corso della riunione sono stati discussi alcuni punti fondamentali rilevanti riguardanti le caratteristiche della IIAAC/SCM e in particolare è stata sottolineata la mancanza di una definizione di caso e di percorsi diagnostico-terapeutici condivisi dalla comunità scientifica. Si è deciso quindi di effettuare una revisione sistematica della letteratura sulla IIAAC/SCM, quale base documentale per la definizione di protocolli diagnostico-terapeutici da parte del gruppo di lavoro.

Pertanto sono state condotte le seguenti attività:

- **raccolta della letteratura:** attraverso una ricerca effettuata su EMBASE, Ovid med-line, Other non Indexed Citations, Ovid med-line in process. In totale, sono stati selezionati 1031 voci bibliografiche, che includono abstracts e articoli in Full text (attività svolta dal Settore Documentazione, ISS). La ricerca bibliografica ha riguardato tutta la letteratura reperibile dalle fonti sopra citate fino al 2006.

- **suddivisione delle voci bibliografiche nei seguenti settori:** eziologia (331), epidemiologia (139), diagnosi/sintomatologia (340), terapia/trattamento (184), definizione di caso (37) (attività svolta dal Centro Nazionale Malattie Rare, ISS);

- **analisi del materiale bibliografico:** sono stati analizzati tutti gli abstract raccolti; una analisi più accurata è stata effettuata sugli articoli riguardanti la definizione di caso, l'epidemiologia, i protocolli diagnostici e i follow-up (attività svolta dal Centro Nazionale Malattie Rare, ISS).

- **elaborazione di un documento di sintesi:** è stato realizzato un documento di sintesi riguardante la definizione di caso, l'epidemiologia e i protocolli diagnostici (attività svolta dal Centro Nazionale Malattie Rare e dal Centro Nazionale Epidemiologia, sorveglianza e promozione della salute: Reparto Epidemiologia Clinica e Linee Guida, ISS);

Per sostenere l'attività di studio e di documentazione e facilitare il confronto tra i componenti del gruppo di lavoro IIAAC/SCM, il Centro Nazionale Malattie Rare dell'ISS ha realizzato un sito web riservato ai componenti del gruppo di lavoro, accessibile attraverso user-id e password (<http://www.cnmr.iss.it/scm/admin/home.asp>). Il sito è costituito da due aree: ricerca e forum. Nella prima sono disponibili 32 articoli in full text sulla IIAAC/SCM, documenti inviati dai componenti del gruppo di lavoro e l'intera revisione della letteratura (voci bibliografiche e abstract) divisi per settore (definizione di caso, eziologia, diagnosi, terapia e epidemiologia). La seconda rappresenta uno spazio di discussione.

Analisi della letteratura sulla definizione di caso

Randolph nel 1956 aveva suggerito il termine di “Malattia ambientale” per defluire le caratteristiche di un gruppo di pazienti che manifestavano diversi disturbi, spiegati con una incapacità di adattamento dell’organismo a vari composti chimici presenti in fumi di scarico, benzina, cosmetici, arredi, ecc. (Randolph, 1956).

E’ del 1987 la definizione di Cullen della patologia “Sensibilità chimica multipla” quale “Disordine acquisito caratterizzato da sintomi ricorrenti, a carico di più organi ed apparati, che insorgono in risposta ad una esposizione dimostrabile a sostanze chimiche, anche a concentrazioni molto inferiori a quelle che sono in grado di causare effetti sulle condizioni di salute nei soggetti appartenenti alla popolazione generale” (Cullen 1987).

I criteri per la definizione di caso di Cullen sono elencati in tabella 1:

Tabella 1. Definizione di caso secondo Cullen

<p>1. some documentable environmental exposure, insults, or illness at onset; alcune esposizioni, insulti o malattie ambientali documentabili all’insorgenza.</p> <p>2. symptoms affect more than one organ system; sintomi che coinvolgono più di un apparato.</p> <p>3. symptoms recur and subside in response to predictable stimuli; sintomi ricorrenti e sottostanti che si sviluppano in risposta a stimoli prevedibili.</p> <p>4. symptoms occur when exposed to different chemicals and toxins; sintomi che appaiono con l’esposizione a diverse sostanze chimiche e tossine.</p> <p>5. symptoms are caused by proven exposures; i sintomi sono causati da esposizioni dimostrate.</p> <p>6. exposure that produce symptoms must be very low (far below average levels); le esposizioni che producono sintomi devono essere a livello molto basso (molto lontano dal livello medio).</p> <p>7. no common test of organ-system function can explain symptoms non sono disponibili test funzionali in grado di spiegare i sintomi.</p>

E’ da notare che il criterio 1 (evento iniziale) rappresenta un elemento che non si ripropone per le definizioni di caso elaborate successivamente. L’evento iniziale di esposizione nella casistica di Miller e coll. (1999) è stato rilevato nel 54% dei casi.

Nethercott e coll. (1993) indicano 5 criteri per la definizione di caso come indicato in tabella

2:

Tabella 2. Definizione di caso secondo Nethercott

<p>1. Symptoms are reproducible with exposure i sintomi sono riproducibili con l'esposizione</p> <p>2. Condition is chronic la condizione è cronica</p> <p>3. Low levels of exposure result in manifestations of the syndrome la sindrome si manifesta a seguito di bassi livelli di esposizione</p> <p>4. Symptoms revolve with removal of incitants i sintomi si attenuano con la rimozione dell'esposizione</p> <p>5. Responses occur to multiple, chemically unrelated substances. le risposte sono determinate da sostanze chimiche multiple non correlate.</p>
--

L'International Programme on Chemical Safety (IPCS) nel 1996 ha proposto la seguente definizione della SMC: "Un disturbo acquisito con molteplici sintomi ricorrenti, associato a diversi fattori ambientali, tollerati dalla maggioranza della popolazione non spiegabile per mezzo delle attuali conoscenze internistiche o psichiatriche". Inoltre, la MCM veniva definita anche come "Idiopathic Environmental Intolerance" (IEI), per sottolineare un insieme di sintomi non riferiti solo ad esposizioni a sostanze chimiche ma anche a fattori di rischio fisico quali i campi elettromagnetici.

Nell'ambito dell'IPCS sono stati assunti i criteri di Nethercott e coll. (1993) al quale si è aggiunto "involvement of multiple body system" **coinvolgimento di più apparati.**

Viene quindi definito dal gruppo di consenso IPCS che "... MCS be formally diagnosed... in all cases in which the [six] ... consensus criteria are met and no single other organic disorder... can account for all the signs and symptoms associated with chemical exposure"(IPCS, 1996).

Lacourt e coll (2005) hanno recentemente proposto un'estensione dei criteri per la definizione di caso rispetto ai criteri della IPCS. In particolare oltre ai sei criteri riportati in precedenza propongono i criteri riportati in tabella 3:

Tabella 3. definizione di caso secondo Lacourt

<p>1. A chronic condition of at least 6 months, that causes significant life-style or functional impairments. condizione cronica di durata di almeno 6 mesi che causa peggioramento dello stile di vita e delle funzioni organiche.</p> <p>2. With symptoms that recur reproducibly in the central nervous system in association with self-reported odor hypersensitivity. con sintomi che ricorrono in modo riproducibile coinvolgendo il sistema nervoso, in associazione con una ipersensibilità agli odori (risposta auto-riportata).</p> <p>3. In multiple organ systems, obligatory in the CNS and at least one symptom of another organ system coinvolgimento di diversi apparati, obbligatoriamente del sistema nervoso centrale e di almeno un sintomo a carico di un altro apparato.</p> <p>4. In response to low levels of exposure in risposta a bassi livelli di esposizione</p> <p>5. To multiple unrelated chemicals and which in risposta a sostanze chimiche multiple non correlate</p> <p>6. Improve or are resolved when incitants are removed. miglioramento o risoluzione quando l'esposizione viene rimossa</p>

Già nel 1999 Miller e coll. Avevano considerato di includere nei percorsi diagnostici valutazioni riferite all'impatto della malattia sulla qualità della vita e sulla gravità delle manifestazioni sintomatologiche, proponendo quindi scale di valutazione su diversi outcome nei due ambiti ed in particolare "life Impact Scale e "Symptom Severity Scale" che vengono riportate qui di seguito /A e B).

A) Life story. Life impact Scale:

1. Diet

Dieta

2. Ability to work or go to school

capacità di lavorare o andare a scuola

3. Choise of home furnishing

Scelta dei mobili della casa

4. Choise of cloting

Scelta dei vestiti

5. Ability to drive or travel

capacità di guidare o viaggiare

6. Choice of personal care products

Scelta dei prodotti per la cura personale

7. Ability to be around others at social functions

capacità di stare insieme agli altri in contesti sociali

8. Choice of hobby and recreation

Scelta di hobby e attività ricreative

9. Relationships with spouse and family

relazione con moglie/marito e famiglia

10. Ability to clean home or maintain yard.

Capacità di pulire la casa o curare il giardino

B) Il “functional impairment” implica la valutazione del decorso. E’ utilizzabile la Symptom Severity Scale.

Musculoskeletal

apparato muscoloscheletrico

Airway/mucous

membrane vie aeree/mucose

Heart/chest-related

cuore/torace

Gastrointestinal

apparato gastrointestinale

Cognitive

funzioni cognitive

Affective

sfera affettiva

Neuromuscular

sistema neuromuscolare

Head related

Testa

Skin

Pelle

Genitourinary

apparato genitourinario

Epidemiologia

Le stime di prevalenza di Mooser sulla SCM (1987) oscillano tra il 2 e il 10% della popolazione generale negli USA. Queste percentuali fanno riferimento a soggetti che a causa della sintomatologia hanno avuto la necessità di riorganizzare la loro vita (cambiamento di casa, lavoro, abitudini, ecc).

L'Environmental Protection Agency (EPA) - USA ha segnalato che circa un terzo delle persone occupate in ambiente lavorativo chiuso, riferisce una particolare sensibilità ad una o più sostanze chimiche comuni (USEPA, 1991).

Bell e coll. (1993a, 1993b) hanno condotto studi di prevalenza sulla SCM, basati su interviste telefoniche, coinvolgendo due gruppi di soggetti: studenti universitari e anziani. E' stata indagata la prevalenza della SCM diagnosticata da personale medico che nel primo gruppo è risultata dello 0,2%, mentre nel secondo di circa il 4%. E' stata indagata anche la sensibilità (dichiarata attraverso intervista telefonica) a comuni sostanze chimiche (almeno 4/5), che ha rivelato percentuali nettamente superiori in entrambi i gruppi e rispettivamente del 15 e 17%.

Lo studio di Meggs e coll. (1996), condotto a mezzo di interviste telefoniche, ha rilevato la prevalenza di disturbi auto-riportati nei termini di "becoming sick after smelling chemical odors" in percentuali intorno al 33%.

L'indagine di Kreutzer e coll. (1996) condotta su un campione molto ampio (4000 soggetti) nello Stato della California ha rilevato percentuali intorno al 16% per ciò che riguarda "sintomi da sensibilità chimica in diversi organi determinati da esposizione a multiple sostanze chimiche" e al 6,3% per SCM diagnosticata da personale medico.

Baldwin e coll. (1997) in uno studio sui contaminati "indoor" e "outdoor" hanno rilevato che il 22,7% degli impiegati pubblici in aree urbane negli USA "ritiene di sentirsi ammalato" da "moderatamente a gravemente", dopo l'esposizione ad almeno 3/5 sostanze chimiche.

Caress e coll. (2003, 2004a) hanno condotto diversi studi in una area urbana ad Atlanta USA rilevando una prevalenza di 11,2% per la SCM self-reported" e del 2.5% se diagnosticata da personale medico. Gli stessi autori (Caress e coll. 2004b) hanno effettuato studi di prevalenza a livello nazionale –

USA rilevando una prevalenza di 11,2% per la SCM self-reported e del 2,5% se diagnosticata da personale medico.

Lo studio condotto da Hausteiner e coll. (2005) in Germania riporta percentuali pari al 9% della popolazione, se riferiti a diagnosi “self reported” e allo 0,5% se la patologia è diagnosticata dal medico.

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

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

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

L’analisi di questi studi evidenzia una grande variabilità sia rispetto all’oggetto dell’indagine (ed in particolare SCM “self-reported” vs SCM diagnosticata da personale medico) sia se vengono prese in considerazione le singole categorie. Infatti, il rapporto tra SCM “self-reported” e SCM diagnosticata da personale medico varia da circa 75 a 1 nello studio di Bell e coll. (1993a) a 2,5 a 1 nello studio di Kreutzere coll. (1996). Da rilevare che questi rapporti non manifestano un trend a diminuire nel tempo in quanto gli studi più recenti (Caress e coll. 2004a/2004b e Hausteiner e coll. 2005) mostrano valori intermedi e rispettivamente 4 a 1, 4,5 a 1, 18 a 1.

Il dato di prevalenza di SCM diagnosticata da personale medico varia dallo 0,2 dello studio di Bell e coll. (1993 a), che pur considera un singolo sottogruppo, al 6,3% di Kreutzer e coll. (1996).

Queste considerazioni inducono a ritenere che per la produzione di stime epidemiologiche affidabili è necessario realizzare e diffondere una migliore definizione di caso rispetto a quelle attualmente esistenti. Ciò anche in base al fatto che dopo il consenso dell'International Programme on Chemical Safety (IPCS, 1996) non si assiste a una diminuzione della variabilità dei dati di prevalenza.

L'analisi della tabella sopra riportata nella colonna "sensibilità ad agenti chimici" evidenzia quale elemento rilevante l'alta prevalenza (dal 33 al 27%) delle persone che riportano una accentuata sensibilità ad agenti chimici. Il dato pur non essendo assolutamente rapportabile alla prevalenza della SCM può essere indicativo della misura dell'impegno necessario nella definizione di caso e nella realizzazione di percorsi di diagnosi più efficaci.

Programma operativo specifico di intervento

Nomenclatura

Intolleranza Idiopatica Ambientale ad Agenti Chimici (IIAAC) denominata anche Sensibilità Chimica Multipla (SCM).

Definizione

Disturbo cronico, reattivo all'esposizione a sostanze chimiche a livelli inferiori rispetto a quelli generalmente tollerati in assenza di test funzionali in grado di spiegare segni e sintomi. I segni/sintomi ricorrono a seguito dell'esposizione a sostanze chimiche anche non correlate chimicamente e in genere coinvolgono più organi/apparati.

I segni/sintomi tendono a regredire a seguito della rimozione dell'agente chimico implicato.

Percorso diagnostico

Il percorso diagnostico della condizione di IIAAC/SCM si avvale di:

- a) Caratterizzazione del rischio chimico
- b) Esami clinici, strumentali e di laboratorio
- e) Modulo di descrizione dei soggetti e di sintesi dei risultati del percorso diagnostico

a) Caratterizzazione del rischio chimico

Da un esame della letteratura scientifica è emerso che in soggetti affetti da IIAAC/SCM molto raramente sono state condotte valutazioni approfondite in merito all'identificazione delle sostanze chimiche eventualmente coinvolte, sia dal punto qualitativo sia quantitativo. In genere ci si è limitati ad acquisire informazioni piuttosto generiche sulla tipologia e sulla durata dell'esposizione, anche relazionandole con la sintomatologia accusata dal paziente ma senza alcuna certezza che essa fosse riconducibile, in parte o *in toto*, all'ipotesi formulata. Si ritiene pertanto che in fase di definizione delle problematiche ambientali correlabili o correlate con l'insorgenza di IIAAC/SCM sia quanto mai opportuno delineare un percorso articolato su diverse fasi così identificabili: a) intervista preliminare col paziente sulle modalità di un'esposizione ambientale a sostanze chimiche, odorigene e non; b) eventuale sopralluogo, in esito al punto precedente, presso l'ambiente abitativo (o altro) nel quale il paziente ha chiaramente avvertito l'acuirsi o lo scatenamento di una specifica sintomatologia;

c) identificazione dei tempi di esposizione indoor/outdoor ed eventuale relazione con prodotti impiegati per igiene domestica e sintomi o conseguentemente a esposizione in ambiente esterno (ad es. vicinanze di insediamenti industriali o altre potenziali sorgenti antropiche); d) attivazione di eventuali campionamenti ambientali di tipo personale orientati in base a quanto emerso ai punti precedenti o in caso contrario ad ampio spettro con tecniche strumentali multielementari, privilegiando esposizione a Composti Organici Volatili e sostanze caratterizzate da bassa percezione olfattiva.

Nel merito si ritiene indispensabile predisporre un dettagliato e specifico Questionario per la raccolta di tutti i dati informativi acquisiti, al quale allegare anche gli esiti di eventuali accertamenti ambientali condotti sui soggetti con presumibile o già accertata IIAAC/SCM. Tale documentazione sarà trasmessa al medico specialista per le opportune valutazioni di merito, anche per stabilire l'opportunità di ricorrere ad eventuali esami specifici di monitoraggio biologico o per verificare congiuntamente ad altri esperti specialisti gli eventuali benefici derivanti dalla rimozione di fenomeni di inquinamento ambientali ritenuti correlabili con la IIAAC/SCM.

b) Esami clinici, strumentali e di laboratorio

Il protocollo che segue va considerato come indicativo e le indagini da effettuare sul paziente devono essere selezionate in funzione del quadro clinico. I seguenti esami sono indicati allo scopo di escludere la presenza di patologie organiche come causa plausibile dei sintomi dichiarati dal soggetto.

Tabella 2: Esami clinici, strumentali e di laboratorio per la diagnosi (di esclusione della IIAAC/SCM)

<p>ESAME CLINICO ANAMNESI PERSONALE, FAMILIARE E LAVORATIVA:</p>	<p>ANAMNESI PERSONALE , FAMILIARE E LAVORATIVA</p> <p>orientata all'esposizione ad agenti chimico-fisici ed alla correlazione tra detta esposizione e comparsa della sintomatologia. L'anamnesi lavorativa va eseguita da un medico del lavoro (ed eventualmente esaminata da questi insieme ad un igienista industriale). Al fine di standardizzare la raccolta dei dati verrà utilizzato uno strumento specifico.</p> <p>ESAME OBIETTIVO COMPLETO</p>
--	---

ESAMI DI LABORATORIO	emocromo completo, indici di flogosi, funzionalità epato-renale e tiroidea, enzimi muscolari, elettroliti, sideremia, ferritina, markers virus epatite, proteine totali + elettroforesi, assetto immunologico, assetto emocoagulativo, assetto autoanticorpale, omocisteina, vitamina B6, esame urine (con eventuale urinocoltura), Breath Test (lattosio, H. pilori), monitoraggio biologico (dosaggio in campioni biologici della possibile presenza di sostanze chimiche, o loro metaboliti, se indicato dallo specialista in Medicina del Lavoro)	
FUNZIONALITA' RESPIRATORIA	Visita specialistica e valutazione funzionale	
VALUTAZIONE Anamnesi, visita specialistica ed eventuali accertamenti ALLERGOLOGICA	Anamnesi, visita specialistica ed eventuali accertamenti	
VALUTAZIONE REUMATOLOGICA	Anamnesi, visita specialistica ed eventuali accertamenti	
VALUTAZIONE OLFATTIVA		
VALUTAZIONE PSICOLOGICA	<p>Primo colloquio (intervista semistrutturata): questionario di autovalutazione dei sintomi di disagio psichico, questionario di personalità, questionario sulla rappresentazione della malattia, questionario sul benessere psicologico, questionario sulla qualità di vita; indice di salute fisica e di salute mentale, questionario di misura dello stress, valutazione della regolazione emozionale.</p> <p>Secondo colloquio (di restituzione di quanto emerso dalle valutazioni precedenti)</p>	
ULTERIORI APPROFONDIMENTI	In base ai risultati delle indagini di primo inquadramento si valuteranno eventuali ulteriori approfondimenti coerenti con le indicazioni cliniche	

C) Modulo di descrizione dei soggetti e di sintesi dei risultati del percorso diagnostico

Il gruppo di lavoro propone l'uso di questo strumento ad integrazione delle valutazioni di cui ai punti a) e b) del presente paragrafo sia ai fini diagnostici che di ricerca eziologica e clinica (Allegato 1).

Trattamento

Poiché l'origine dei sintomi in queste persone è al momento da considerare sconosciuta, l'unico trattamento medico che può essere raccomandato è quello sintomatico da effettuarsi sempre secondo le norme di best practice e evidence base medicine (EBM).

Data la situazione attuale si ritiene che qualsiasi trattamento farmacologico (non esclusivamente sintomatico) debba essere sottoposto ad adeguata sperimentazione clinica controllata per accertarne l'efficacia e gli eventuali effetti collaterali.

Alcuni pazienti hanno seguito trattamenti stravaganti e costosi (Gibson PR et al, 2003) e possono apparire alla disperata ricerca di terapie non "ortodosse" come la neutralizzazione sublinguale o vari programmi di detossificazione. Mentre è giusto che il medico non "giudichi" il comportamento di questi pazienti, è suo dovere metterli in guardia relativamente alla loro mancanza di efficacia (American College of Physicians, 1989)

Al momento attuale non vi è alcuna indicazione clinica a supporto dei tentativi di evitare qualsiasi tipo di esposizione ad agenti chimici (Black DW, 2000), che è cosa peraltro praticamente impossibile nella nostra società: senza negare la realtà dei sintomi, i pazienti vanno rassicurati circa il fatto che la loro condizione non è associata a segni di malattia progressiva e non ha un'evoluzione infausta

Il gruppo di lavoro sulla IIAAC/SCM suggerisce l'uso del "Modulo di trattamento e di inclusione in studi" (Allegato 2) per acquisire informazioni utili a definire protocolli terapeutici.

Conclusioni

Il gruppo di lavoro sulla IIAAC/SCM propone di agire su due piani:

- a) sul piano della gestione clinica si raccomanda di assumere le indicazioni presenti in questo documento nei paragrafi "Percorso diagnostico" e "Trattamento".
- b) sul piano della ricerca, un contributo risolutivo può giungere dalla realizzazione di progetti di ricerca nazionali e internazionali sulla IIAAC/SCM che includano sperimentazioni cliniche controllate.

Le sperimentazioni cliniche controllate potranno contribuire a definire l'eziologia e la patogenesi. Inoltre, attraverso la raccolta dati sui segni e sintomi e sugli esami clinici, strumentali e di laboratorio sarà possibile effettuare una migliore definizione di caso. Le

conoscenze così acquisite permetteranno di produrre stime epidemiologiche più affidabili.

Bibliografia

- 1) American College of Physicians Position statement: Clinical ecology. *Ann Inter Med*, 111:168-178, 1989.
- 2) Black DW. The relationship of mental disorders and idiopathic environmental intolerance. *Occup Med*, 15: 557-70, 2000.
- 3) Giardino ND, Lehrer PM. Behavioral conditioning in idiopathic environmental intolerance. *Occup Med*, 15: 519-28, 2000.
- 4) Gibson PR, Elms AN, Ruding LA. Perceived treatment efficacy for environmental and alternative therapies reported by persons with multiple chemical sensitivity. *Environ Health Perspect*, 111:1498-504, 2003.
- 5) IPCS, Conclusions and recommendations of a workshop on multiple chemical sensitivity. *Regul Toxicol Pharmacol*. 24:188-189, 1996.
- 6) Sparks PJ, Daniell W, Black DW, Kipen HM, Altman LC, Simon GE, Ter AI. Multiple chemical sensitivity syndrome: a clinical perspective. II Evaluation, diagnostic testing, treatment, and social considerations. *J Occup Med*. 36(7): 73 1-37, 1994.
- 7) Staudenmayer H, Binkley KE, Leznoff A, Phillips S. Idiopathic Environmental Intolerance, Part 1: A causation analysis applying Bradford Hill's criteria to the toxicogenic theory. *Toxicol Rev*. 22 (4): 235-46, 2003a.
- 8) 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*.; 208(4):271-8, 2005.
- 9) Caress SM, Steinemann AC. A review of a two-phase population study of multiple chemical sensitivities. *Environ Health Perspect*. Sep;111(12):1490-7, 2003.
- 10) Baldwin CM, Bell IR, O'Rourke MK, Lebowitz MD. The association of respiratory problems in a community sample with self-reported chemical intolerance. *Eu J Epidem* 13:547-52,1997.
- 11) Kreutzer R, Neutra RR, Lashuay N. Prevalence of people reporting sensitivities to chemicals in a population-based survey. *Am J Epidemiol*. 1;150(1):1-12. 1999.
- 12) Meggs WJ, Dunn KA, Bloch RM, Goodman PE, Davidoff AL. Prevalence and nature of allergy and chemical sensitivity in a general population. *Arch Environ Health* 51(4): 275-82, 1996.

- 13) Bell IR, Schwartz GE, Peterson JM, Amend IX Self-reported illness from chemical odours in young adults without clinical syndromes or occupational exposures. *Arch Environ Health* 48(1): 6-13, 1993a.
- 14) Bell IR, Schwartz GE, Peterson JM, Amend D, Stini W. Possible time-dependent sensitization to xenobiotics: self-reported illness from chemical odours, foods, and opiate drugs in an older adult population. *Arch Environ Health* 48(5): 315-27, 1993b.
- 15) Mooser SE. The epidemiology of multiple chemical sensitivities (MCS). *Occup Med* 2(4):663-81, 1987.
- 16) Miller C, Prihoda TJ. Implant recipients and persons with multiple chemical sensitivity. A controlled comparison of symptoms and chemical intolerances reported by Gulf War veterans. *Toxicology and Industrial Health*. 15; 386, 1999.
- 17) Nethercott JR, Davidoff LL, Curhow E, Abbey H Multiple chemical sensitivities syndrome: toward a working case definition. *Arch Environ Health*. 48(1)19-26, 1993.
- 18) Cullen MR. The worker with multiple chemical sensitivities: an overview. *Occup Med*, 1987;2:655-661.
- 19) Randolph TG. The specific adaptation syndrome. *J Lab Clin*, 48:934-941, 1956
- 20) Fiedler N, Kipen H, DeLuca J, Kehly-McNeil K, Natelson E. Neuropsychology and psychology of MCS. *Toxicol Ind Health*. 10(4-5):545-54, 1994.
- 21) Fiedler N, Kipen HM, DeLuca J, Kehly-McNeil K, Natelson B. A controlled comparison of multiple chemical sensitivity and chronic fatigue syndrome. *Psychosom Med* 58:38-49, 1996.
- 22) Fiedler N, Kipen H. Chemical sensitivity: the scientific literature. *Environ Health Perspect*. 105 Suppl 2:409-15, 1997.
- 23) Stewart DE, Raskin J. Psychiatric assessment of patients with "20th-century disease" ("total allergy syndrome"). *CMAJ*. 15; 133(10): 1001-6, 1985.
- 24) Black EW, Rathe A, Goldstein RB. Environmental illness: a controlled study of 26 subjects with "20th century disease". *JAMA* 264:3166-3170, 1990.
- 25) Simon GE, Katon WJ, Sparks PJ. Allergic to life: psychological factors in environmental illness. *Am J Psychiatry* 147(7): 901-906, 1990.
- 26) Simon GE, Daniell W, Stockbridge FI, Claypoole K, Rosenstock L. Immunologic, psychological, and neuropsychological factors in multiple chemical sensitivity: a controlled study. *Ann Intern Med* 19(2):97-103, 1993.
- 27) Binder LM, Storzbach D, Salinsky MC. MMPI-2 profiles of persons with multiple

chemical sensitivity. *Clin Neuropsychol.* 20(4):848-57, 2006.

- 28) Lacour M, Zunder T, Schinidtke KI, 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.*;208(3): 141-51, 2005.
- 29) Staudenmayer H, Binkley KE, Leznoff A, Phillips S. Idiopathic Environmental Intolerance, Part 2: A causation analysis applying Bradford Hill's criteria to the toxicogenic theory. *Toxicol Rev.* 22 (4): 247-61, 2003b.
- 30) Osterberg K, Persson R, Karlson B, Orbaek P. Annoyance and performance of three environmentally intolerant groups during experimental challenge with chemical odors. *Scand J Work Environ Health.* 2004 Dec;30(6):486-96.
- 31) Carlsson F, Persson R, Osterberg B, Hansen K, Hansen AM, Garde AH, Orbaek P Salivary cortisol and self-reported stress among persons with environmental annoyance. *Scand J Work Environ Health.* 2006 Apr; 32(2): 109-20.

**Allegato 1: MODULO DI DESCRIZIONE DEI SOGGETTI E DI SINTESI DEI
RISULTATI DEL PERCORSO DIAGNOSTICO**

1. Centro-----

2. ASL. _____

3. Regione _____

4. Identificazione soggetto

-----Codice

5. Data di compilazione di questo modulo

DATI DI BASE

5. Età del soggetto -----

7. Sesso del soggetto maschio femmina

8. Titolo di studio

licenza elementare

media inferiore

scuola professionale

diploma di media superiore

laurea breve o equivalente

laurea specialistica

9. Attività lavorativa al momento dell'esposizione:

9a. Se non era occupato:

01 in cerca di prima occupazione

02 disoccupato (in cerca di nuova occupazione)

03 in attesa di iniziare un lavoro che ha già trovato

04 studente

05 casalinga

06 ritirato dal lavoro

07 in servizio di leva o in servizio civile sostitutivo

08 inabile al lavoro

09 in altra condizione

9b. Se era occupato:

01. lavorava come ufficiale, sottufficiale, allievo o volontario nelle Forze Armate
02. gestiva un'impresa o dirigeva il lavoro di strutture organizzative complesse
03. svolgeva un'attività organizzativa, tecnica, intellettuale, scientifica o artistica ad elevata specializzazione
04. svolgeva un'attività tecnica, amministrativa, sportiva o artistica a media qualificazione
05. svolgeva un'attività impiegatizia di tipo non tecnico
06. Svolgeva un'attività di vendita al pubblico o di servizio alle persone
07. Coltivava piante e/o allevava animali
08. Svolgeva un'attività operaia qualificata
09. Era addetto a impianti fissi di produzione, a macchinari, a linee di montaggio o conduceva veicoli
10. Svolgeva un lavoro operaio o di servizio non specializzato

9c. Settore di attività economica**Agricoltura e Pesca**

01. agricoltura, caccia e silvicoltura
02. pesca, piscicoltura e servizi connessi

Industria

03. estrazione di carbon fossile, petrolio greggio, minerali, ecc.
04. industria alimentare, delle bevande e del tabacco
05. industria tessile, dell'abbigliamento, della lavorazione di pellami e del cuoio
06. industria del legno e dei prodotti in legno (esclusi i mobili) della carta, stampa ed editoria
07. cokeria, raffineria, industria chimica e farmaceutica, industria della gomma e della plastica
08. lavorazione di metalli non metalliferi (cemento, vetro, ceramica)
09. siderurgia, industria metalmeccanica, elettronica e fabbricazione di mezzi di trasporto
10. fabbricazione di mobili e altre industrie manifatturiere compreso il recupero e la preparazione per il riciclaggio
11. produzione e distribuzione di energia elettrica, acqua e gas

Costruzioni e installazioni di impianti

12. costruzioni edili, opere pubbliche e installazioni dei servizi nei fabbricati

Commercio, riparazioni, pubblici esercizi, trasporti e comunicazioni

13. commercio, manutenzione e riparazione di autoveicoli e motocicli, vendita al dettaglio di carburante per autotrazione
14. commercio all'ingrosso e intermediari del commercio, esclusi autoveicoli e motocicli
15. commercio al dettaglio escluso quello di autoveicoli e di motocicli, riparazioni di beni personali e per la casa
15. alberghi, campeggi, bar, ristoranti, ecc.
17. trasporti (pubblici e privati), magazzinaggio, poste e telecomunicazioni

Credito, assicurazioni e altri servizi alla produzione e/o al consumo

18. credito, assicurazioni, intermediazione monetaria e finanziaria
19. informatica e attività connesse, ricerca e sviluppo
20. attività professionali e di consulenza, immobiliari e di noleggio

Servizi sociali e alle persone

21. pubblica Amministrazione centrale e locale, Difesa, attività giudiziarie, sicurezza nazionale, assicurazione sociale obbligatoria
22. istruzione e formazione pubblica e privata

23. sanità e assistenza sociale pubblica e privata
24. organizzazioni associative, politiche e sindacali
25. attività ricreative, culturali e sportive
26. altre attività di servizi
27. servizi domestici presso famiglie e convivenze
- Organismi internazionali o di altri Paesi**
28. Organizzazioni ed organismi extraterritoriali

10. Attività lavorativa attuale

10a. Se non occupato:

- 01 in cerca di prima occupazione
- 02 disoccupato (in cerca di nuova occupazione)
- 03 in attesa di iniziare un lavoro che ha già trovato
- 04 studente
- 05 casalinga
- 06 ritirato dal lavoro
- 07 in servizio di leva o in servizio civile sostitutivo
- 08 inabile al lavoro
- 09 in altra condizione

10b. Se occupato:

01. lavora come ufficiale, sottufficiale, allievo o volontario nelle Forze Armate
02. gestisce un'impresa o dirige il lavoro di strutture organizzative complesse
03. svolge un'attività organizzativa, tecnica, intellettuale, scientifica o artistica ad elevata specializzazione
04. svolge un'attività tecnica, amministrativa, sportiva o artistica a media qualificazione
05. svolgeva un'attività impiegatizia di tipo non tecnico
06. Svolge un'attività di vendita al pubblico o di servizio alle persone
07. Coltiva piante e/o alleva animali
08. Svolgeva un'attività operaia qualificata
09. E' addetto a impianti fissi di produzione, a macchinari, a linee di montaggio o conduce veicoli
10. Svolge un lavoro operaio o di servizio non specializzato

10c. Settore di attività economica

Agricoltura e Pesca

01. agricoltura, caccia e silvicoltura
02. pesca, piscicoltura e servizi connessi

Industria

03. estrazione di carbon fossile, petrolio greggio, minerali, ecc.
04. industria alimentare, delle bevande e del tabacco
05. industria tessile, dell'abbigliamento, della lavorazione di pellami e del cuoio
05. industria del legno e dei prodotti in legno (esclusi i mobili) della carta, stampa ed editoria
07. cokeria, raffineria, industria chimica e farmaceutica, industria della gomma e della plastica
08. lavorazione di metalli non metalliferi (cemento, vetro, ceramica)
09. siderurgia, industria metalmeccanica, elettronica e fabbricazione di mezzi di trasporto
10. fabbricazione di mobili e altre industrie manifatturiere compreso il recupero e la preparazione per il riciclaggio
11. produzione e distribuzione di energia elettrica, acqua e gas

Costruzioni e installazioni di impianti

12. costruzioni edili, opere pubbliche e installazioni dei servizi nei fabbricati

Commercio, riparazioni, pubblici esercizi, trasporti e comunicazioni

13. commercio, manutenzione e riparazione di autoveicoli e motocicli, vendita al dettaglio di carburante per autotrazione
14. commercio all'ingrosso e intermediari del commercio, esclusi autoveicoli e motocicli
15. commercio al dettaglio escluso quello di autoveicoli e di motocicli, riparazioni di beni personali e per la casa
16. alberghi, campeggi, bar, ristoranti, ecc.
17. trasporti (pubblici e privati), magazzinaggio, poste e telecomunicazioni

Credito, assicurazioni e altri servizi alla produzione e/o al consumo

18. credito, assicurazioni, intermediazione monetaria e finanziaria
19. informatica e attività connesse, ricerca e sviluppo
20. attività professionali e di consulenza, immobiliari e di noleggio

Servizi sociali e alle persone

21. pubblica Amministrazione centrale e locale, Difesa, attività giudiziarie, sicurezza nazionale, assicurazione sociale obbligatoria
22. istruzione e formazione pubblica e privata
23. sanità e assistenza sociale pubblica e privata
24. organizzazioni associative, politiche e sindacali
25. attività ricreative, culturali e sportive
25. altre attività di servizi
27. servizi domestici presso famiglie e convivenze

Organismi internazionali o di altri Paesi

28. Organizzazioni ed organismi extraterritoriali

11. Stato civile ufficiale

- 1 Celibe/nubile
- 2 Coniugato/a

- 3 Separato/a - divorziato/a
- 4 Vedovo/a

- 12 Convive con coniuge/partner** 1 si 2 no
- 13. Con quante persone convive, lui/lei compreso (se vive so/o scrivere1) N°** |_|_|_|
- 14. Figli viventi** 1 No 2 Si
- 14a. Se sì: Numero in età prescolare (0-6 anni)** |_|
- 14b Numero in età scolare (7-18 anni)** |_|
- 14c Numero con più di 18 anni** |_|

15. Cittadinanza e minoranza etnica

- 1 italiano 2 italiano appartenente a una minoranza etnica 3 cittadino di altro paese della UE
4 extracomunitario

- 16. Proprietà della casa** 1 sua o della famiglia (anche se con mutuo) 2 In affitto

17. Condizioni economiche generali (indicatori di disagio)

- 01 Arriva a fine mese con molta difficoltà
02 Non riesce a sostenere spese impreviste
03 E' stato in arretrato con le bollette (*)
04 Non riesce a riscaldare la casa adeguatamente
05 Non ha avuto soldi per alimentari (*)
06 Non ha avuto soldi per spese mediche (*)
07 Non ha avuto soldi per vestiti necessari (*)
(*) almeno una volta nei 12 mesi precedenti l'intervista

DATI ANAMNESTICI

18. Da chi è stato inviato il soggetto?	O presentazione spontanea O dal suo medico di medicina generale O da uno specialista (specificare
19. Quanto tempo fa sono comparsi i primi sintomi/ segni della sindrome?	Mesi _ _ _ _
20. A quante sostanze chimiche diverse è reattivo attualmente il soggetto?	1 sola 2 3 4 5-9 10 o più
21. Le esposizioni a cui li soggetto è reattivo sono tutte a dosi più basse di quelle comunemente tollerate?	1 sì, certamente 2 sì, probabilmente 3 poco probabilmente o no
22. La sindrome è iniziata dopo un episodio di esposizione di più persone ad una sostanza specifica a concentrazione relativamente elevata (percettibilmente nettamente da tutti) ?	1 no 2 sì, in ambiente domestico 3 sì, in ambiente lavorativo
23. Quanti organi o apparati coinvolgono i sintomi/segni ?	1 solo 2 3 4 o più

24. I sintomi /segni coinvolgono il sistema nervoso centrale?	O si O no
25. Descrivere i 6 sintomi più fastidiosi per il soggetto	24 a. _____ _ _ 24 b. _____ _ _ 24 c. _____ _ _ 24 d. _____ _ _ 24 e. _____ _ _ 24 f. _____ _ _
26. I sintomi /segni sono più o meno variabili per <u>natura</u> con <u>diverse</u> sostanze?	2 per la maggior parte degli episodi di esposizione varia 1 sintomo 3 per la maggior parte degli episodi di esposizione variano 2 o più sintomi
27. I sintomi/segni sono più o meno variabili per <u>intensità</u> con le <u>diverse</u> sostanze?	1 intensità simili 2 variazioni di intensità inferiori al 100%
28. I sintomi/segni sono più o meno variabili per natura nei tempo anche alle stesse sostanze?	1 per la maggior parte degli episodi di esposizione simili 2 per la maggior parte degli episodi di esposizione varia 1 sintomo 3 per la maggior parte degli episodi di esposizione variano 2 o più sintomi
29. I sintomi/segni sono più o meno variabili per intensità anche con le stesse sostanze?	1 intensità simili 2 variazioni di Intensità inferiori al 100% 3 variazioni di intensità superiori al 100%
30. E stata documentata adeguatamente la sequenza esposizione — sintomi?	1 sì, più volte e per più sostanze 2 sì, più volte e per una sola sostanza 3 una sola volta 4 no
31. Con che frequenza i sintomi/segni ricorrono con l'esposizione alla sostanze in questione?	1 sempre 2 nella maggior parte delle occasioni 3 meno frequentemente
32. I sintomi/segni ricorrono con l'esposizione in tutti gli ambienti o solo in alcuni (ad esempio non in casa) ?	1 in tutti gli ambienti 2 non in tutti
33. Con che frequenza nei vari episodi tutti i sintomi scompaiono con la cessazione della esposizione?	1 sempre 2 la maggior parte delle volte 3 con una frequenza minore O con una frequenza inferiore
34. Vi sono sintomi che permangono, seppure in forma attenuata, tra una esposizione e l'altra?	1 no 2 uno 3 più di uno

ESAMI E ACCERTAMENTI

35. Si sono valutate in modo standardizzato le soglie olfattive del soggetto?	1 no per scelta 2 no per impossibilità 2 non per rifiuto del soggetto 3 sì (<i>specificare risultati</i>)
36. Si sono valutate in modo standardizzato le reazioni del soggetto a diverse concentrazioni di almeno una sostanza in questione?	1 no per scelta 2 no per impossibilità 2 non per rifiuto del soggetto 3 sì (<i>specificare risultati</i>)
37. Si è potuto documentare se i sintomi/segni si presentano anche a concentrazioni non percepibili dall'olfatto?	1 no 2 sì, per una sostanza 3 sì per più sostanze
38. Il soggetto mette in atto comportamenti di evitamento?	1 no 2 sì, ma senza compromettere la sua qualità di vita in modo manifesto (la compromissione è nota solo a chi lo conosce bene) 3 sì, in modo che compromette la sua qualità di vita in modo evidente per tutti, ma non marcato 4 sì, in modo marcato (il soggetto rinuncia a fare gran parte della attività che avrebbe fatto senza il problema)
39. Risultati dell'esame obiettivo	1 negativo 2 positivo (<i>specificare anomalie</i>)
40. Risultati degli esami immunologici	1 negativi 2 positivi (<i>specificare quali</i>)
41. Risultati degli esami allergologici	1 negativi 2 positivi (<i>specificare quali</i>)
42. Risultati degli esami ematochimici	1 negativi 2 positivi (<i>specificare quali</i>)
43. Risultati della valutazione della funzionalità respiratoria	1 negativi 2 positivi (<i>specificare anomalie</i>)
0 positivi (<i>specificare anomalie</i>) 44. Risultati della valutazione reumatologica	1 negativi 2 positivi (<i>specificare anomalie</i> _____)

RISULTATI DELLA VALUTAZIONE PSICOLOGICA

45. Presenza nell'anamnesi, prima dello sviluppo della sindrome, di sintomi e comportamenti riferibili ad ansia di salute ipocondria	1 no 2 sospetti 3 certi
46. Punteggi elevati per ansia rilevati mediante scale validate	1 no 2 sì (<i>specificare strumenti e valori osservati</i> _____ _____ _____ 3 Non indagata mediante strumenti validati
47. Punteggi elevati per altre condizioni di disagio psichico rilevati mediante scale validate	1 no 2 sì (<i>specificare strumenti e valori osservati</i> _____ _____ _____ 3 Non indagata mediante strumenti validati
48. Punteggi elevati a scale di disturbo di personalità o alestitimia	1 no 2 sì (<i>specificare strumenti e valori osservati</i> _____ _____ _____ 3 Non indagata mediante strumenti validati

DIAGNOSI ACCERTATE

49. APPARATO CARDIOVASCOLARE	<input type="radio"/> no <input type="radio"/> sì (specificare quali.....
50. APPARATO RESPIRATORIO	<input type="radio"/> no <input type="radio"/> sì (specificare quali.....
51. APPARATO GASTROINTESTINALE	<input type="radio"/> no <input type="radio"/> sì (specificare quali.....
52. APPARATO SCHELETRICO	<input type="radio"/> no <input type="radio"/> sì (specificare quali.....
53. APPARATO GENITOURINARIO	<input type="radio"/> no <input type="radio"/> sì (specificare quali.....
54. MALATTIA DERMATOLOGICA O SESSUALMENTE TRASMESSA	<input type="radio"/> no <input type="radio"/> sì (specificare quali.....

55. MALATTIA NEUROLOGICA (COMPRESO RITARDO MENTALE)	<input type="radio"/> no <input type="radio"/> sì (specificare quali.....)
56. PSICOSI SECONDO ICD 10 O DSM IV	<input type="radio"/> no <input type="radio"/> sì (specificare quali.....)
57. DISTURBO D'ANSIA SECONDO ICD 10 O DSM IV	<input type="radio"/> no <input type="radio"/> sì (specificare quali.....)
58. DEPRESSIONE SECONDO ICD 10 O DSM IV	<input type="radio"/> no <input type="radio"/> sì (specificare quali.....)
59. ALTRO DISTURBO PSICHICO SECONDO ICD 10 O DSM	<input type="radio"/> no <input type="radio"/> sì (specificare quali.....)

Allegato 2: MODULO DI TRATTAMENTO E DI INCLUSIONI IN STUDI

1. Centro

2. ASL _____

3. Regione _____

4. Identificazione soggetto.....Codice

5. Data di compilazione di questo modulo

6. Il soggetto si è già sottoposto a trattamenti alternativi di non provata efficacia?	<input type="radio"/> no <input type="radio"/> sì (<i>specificare quali</i>)
7. Il soggetto intende sottoporsi a trattamenti alternativi di non provata efficacia?	<input type="radio"/> no <input type="radio"/> sì (<i>specificare quali</i>)
8. Interventi di terapia sintomatologica praticati (compresi psicofarmaci)	<input type="radio"/> nessuno <input type="radio"/> uno <input type="radio"/> due <input type="radio"/> tre o più <i>Se uno o più, specificare quali</i> a b c d.....
9. Interventi di tipo psicologico praticati	<input type="radio"/> nessuno <input type="radio"/> solo di sostegno <input type="radio"/> psicoterapia cognitivo-comportamentale basata sull'esposizione alle sostanze tenute <input type="radio"/> altra psicoterapia (<i>specificare</i>)
10. E' stato proposto al soggetto di entrare in uno studio?	<input type="radio"/> sì <input type="radio"/> no
10a Se sì: Rilevazione approfonditi del rapporto tra esposizione e sintomi (compresa esposizione fittizia o riduzione dell'esposizione al disotto della soglia olfattiva)	<input type="radio"/> no <input type="radio"/> sì, ma il soggetto ha rifiutato <input type="radio"/> sì, e il soggetto ha accettato

IQb. <i>Se sì</i> : Studio controllato di antiossidanti	1 no 2 sì, ma il soggetto ha rifiutato 3 sì e il soggetto ha accettato
10b <i>Se sì</i> : Studio controllato di due interventi psicologici	1 no 2 sì, ma il soggetto ha rifiutato 3 sì e il soggetto ha accettato
IOd. <i>Se sì</i> : Altro studio	1 no 2 sì, ma il soggetto ha rifiutato (3) sì, e il soggetto ha accettato <i>Se 2 o 3, specificare quale studio</i> _____