



Wieloczynnikowa wrażliwość na czynniki chemiczne

– problem nękający alergologów. Definicja, epidemiologia, patogenezą.

Multiple Chemical Sensitivity: Worrying Problem for Allergologists I. Definition, Epidemiology, Pathogenesis.

SUMMARY

Nowadays, the medical community including allergologists is confronted with heterogenous group of disabled conditions or diseases probably associated with exposure to antropogenic environmental factors. This group comprised of multiple chemical sensitivity (MCS), fibromyalgia, chronic fatigue syndrome, sick building syndrome, electromagnetic sensitivity, and others. These syndromes, predominantly not precisely defined share unspecific multi-organ systemic symptoms. The aetiology of MCS remains unknown. The pathogenetic hypotheses of this syndrome include inherited or acquired impaired xenobiotic metabolism, allergic/immunological mechanisms, neurophysiological/neurotoxic or psychological background. Due to the lack of common accepted definition, criteria of the diagnosis and mainly proven pathomechanism generating accurate biomarkers of the recognition MCS is generally ignored by physicians and sanitary and social systems as a disease and treat as psychogenic/ psychosomatic syndrome.

Obecnie lekarze, w tym specjaliści alergologii, spotykają się z heterogenną grupą zespołów dolegliwości lub schorzeń przypuszczalnie związanych z ekspozycją na antropogeniczne czynniki środowiskowe. Do tych zespołów/chorób zalicza się m.in. wieloczynnikową wrażliwość na czynniki chemiczne (MCS), fibromię, zespół przewlekłego zmęczenia, zespół chorego budynku, wrażliwość na promieniowanie elektromagnetyczne. Zespoły te, przeważnie mało precyzyjnie zdefiniowane, charakteryzują się występowaniem niespecyficznych dolegliwości w obrębie wielu narządów i układów. Etiologia zespołu MCS pozostaje nieznaną. Hipotezy patogenetyczne dotyczące MCS obejmują wrodzone lub nabyte zaburzenia metabolizmu ksenobiotyków; udział mechanizmów alergicznych/immunologicznych, neurofizjologicznych/neurotoksycznych oraz podłoże psychiczne. Ze względu na brak powszechnie zaakceptowanej definicji MCS, kryteriów diagnostycznych, a przede wszystkim udowodnionych mechanizmów patogenetycznych pozwalających na wskazanie trafnych biomarkerów rozpoznania, zespół MCS traktowany jest przez lekarzy, służby sanitarne i systemy socjalne jako zespół psychogeny/psychosomatyczny.

Pałczyński C.: Wieloczynnikowa wrażliwość na czynniki chemiczne – problem nękający alergologów. *Alergia*, 2016, 4: 9-11

Rosnąca ekspozycja populacji ludzkiej na szkodliwe czynniki występujące w środowisku (głównie substancje chemiczne i pole elektromagnetyczne) budzi od lat niepokój zarówno w społeczeństwie jak i wśród lekarzy oraz osób zajmujących się zdrowiem publicznym. Wyodrębniono wiele zespołów chorobowych mających być skutkiem narażenia środowiskowego – należy tu wymienić m.in. wieloczynnikową wrażliwość na czynniki chemiczne (ang. *multiple chemical sensitivity* – MCS), zespół przewlekłego zmęczenia (ang. *chronic fatigue syndrome* – CFS), zespół chorego budynku (ang. *sick building syndrome* – SBS), fibromię (ang. *fibromyalgia* – FM) czyli przewlekłą niezapalną chorobę reumatyczną tkanek miękkich, nadwrażliwość na pole elektromagnetyczne (ang. *electro-magnetic hypersensitivity* – EHS). Zespołem pokrewnym lub tożsamym z MCS jest zespół Wojny w Zatoce (ang. *Gulf War syndrome* – GWS).

Niestety, wspólnymi cechami ww. zespołów są: różnorodność dolegliwości o subiektywnym charakterze ze strony wielu narządów i układów, brak powszechnie zaakceptowanej definicji i kryteriów rozpoznania (oprócz FM), patogenezą pozostająca w kręgu hipotez oraz nieznanymi biomarkery tych stanów chorobowych. To ostatnie uniemożliwia przeprowadzenie jakiegokolwiek trafnej diagnostyki laboratoryjnej.

Wieloczynnikowa wrażliwość na czynniki chemiczne jest określeniem używanym zamiennie z terminem „idiopatyczny-

na nietolerancja czynników środowiskowych” (ang. *idiopathic environmental intolerance* – IEI). MCS jest przewlekłym zespołem charakteryzującym się patologiczną reakcją organizmu na czynniki chemiczne, szczególnie rozpuszczalniki organiczne, występujące w stężeniach uznawanych za bezpieczne. IEI jest pojęciem szerszym ponieważ obejmuje także np. zjawisko nadwrażliwości na pole elektromagnetyczne będące czynnikiem fizycznym (1).

MCS charakteryzuje się licznymi, nawracającymi, nieswoistymi objawami przypisywanymi narażeniu (drogą inhalacyjną, pokarmową, przezskórną) na niskie stężenia niespokrewnionych chemicznie substancji powszechnie występujących w środowisku, przy braku wykrywalnych klinicznie narządowych zaburzeń czynnościowych lub związanych z nimi objawów fizykalnych. Trzeba tu zaznaczyć, że MCS może współistnieć z innymi znanymi schorzeniami w tym chorobami alergicznymi, a zgłaszanymi potencjalnymi czynnikami sprawczymi dolegliwości mogą być także leki.

Pojęcie MCS wprowadzili Randolph (1954r) i Rea (1978). Badacze ci zasugerowali, że wystąpienie MCS związane jest z przeciążeniem organizmu przez sumujące się negatywne efekty wywierane przez szkodliwe substancje chemiczne i czynniki innej natury (np. czynniki fizyczne) obecne w środowisku. Stworzyli oni również pojęcie „ekologii klinicznej”. Cullen (1989) zdefiniował zespół MCS jako przewlekły zespół nawracających objawów ze strony wielu narządów spowo-



Prof. dr hab. n. med.
Cezary Pałczyński

Dr n. med.
Izabela
Kupryś-Lipińska

Prof. dr hab. n. med.
Piotr Kuna

Klinika Chorób
Wewnętrznych, Astmy
i Alergii, UM w Łodzi

Kierownik Kliniki:
prof. dr hab.n.med.
Piotr Kuna

Słowa kluczowe:

wieloczynnikowa wrażliwość na czynniki chemiczne, nietolerancje czynników środowiskowych, wrażliwość na związki chemiczne, zespół psychosomatyczny

Key words:

multiple chemical sensitivity, environmental intolerances, sensitivity to chemicals, psychosomatic syndrome

dowany ekspozycją na różnorodne tj. o rozmaitej budowie cząsteczki, substancje chemiczne występujące w niskich stężeniach (tj. poniżej obowiązujących normatywów higienicznych) (2).

Epidemiologia

MCS występuje w każdym wieku (również u dzieci), niezależnie od płci (z predylekcją do płci żeńskiej), poziomu dochodów i zawodu. Częstość zgłaszania MCS wynosi od 0,3% do 13,1%, a częstość rozpoznania lekarskich – 0,5-6,3% w populacji generalnej. Częstość występowania GWS u weteranów oceniono na 0,2-3,4% (2).

Patogeneza

Wszystkie proponowane mechanizmy patogenetyczne MCS pozostają w sferze stosunkowo słabo uzasadnionych hipotez. Należy tu zwrócić uwagę, że w przypadku zespołów psychosomatycznych i chorób psychicznych również mogą wystąpić zmiany uchwytne za pomocą nowoczesnych technik badań obrazowych układu nerwowego czy też zaburzenia niektórych parametrów układu immunologicznego. Tym samym wnioski sformułowane na podstawie porównania wyników badań pacjentów z MCS (rekrutowanych wyłącznie na podstawie wywiadu) z wynikami grupy kontrolnej złożonej z osób zdrowych nie przesądzają o specyficznym organicznym podłożu MCS. W tym przypadku grupę kontrolną powinny stanowić także osoby z pewnym rozpoznaniem zespołu psychosomatycznego, a sformowanie takiej grupy w praktyce jest niezmiernie trudne lub wręcz niemożliwe. Ponadto pacjenci z MCS przypuszczalnie stanowią heterogenną populację w skład której wchodzi osoby rzeczywiście chore (być może tutaj z czasem wytonione zostaną szczególne fenotypy) i osoby z typowymi zaburzeniami o charakterze psychosomatycznym, co w ogromnym stopniu rzutuje na uzyskiwane wyniki. Należy podkreślić, że najlepiej scharakteryzowanym zespołem zbliżonym lub tożsamym z MCS jest zespół Wojny w Zatoce – (GWS) występujący u weteranów. W takim przypadku można domniemywać, że przynajmniej niektóre informacje istotne z punktu widzenia medycyny objęte zostały tutaj klauzulą tajemnicy państwowej (np. te dotyczące użycia nowych rozwiązań technologicznych lub procedur medycznych zastosowanych w trakcie operacji wojennej czy też szczególnej, niespotykanej przecież w warunkach komunalnych ekspozycji na polu walki).

Hipoteza neurotoksyczności niskich dawek substancji chemicznych

Narażenie na pestycydy, szczególnie fosforoorganiczne może spowodować niespecyficzne objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego takie jak zaburzenia nastroju i stopnia ekspresji emocji. Analogiczne objawy zaobserwowano u personelu wojskowego biorącego udział w Wojnie w Zatoce.

U weteranów tej wojny cierpiących na GWS za pomocą spektroskopii magnetycznego rezonansu jądrowego stwierdzono obniżony stosunek N-acetylasparaginy do kreatyniny (NAA/Cr) w zwojach podstawnych i pniu mózgu w porównaniu z grupą kontrolną.

Może to odzwierciedlać spadek masy czynnych neuronów, którego to zjawiska nie można wykryć w konwencjonalnym badaniu metodą rezonansu magnetycznego. Zjawisko to może być związane ze spadkiem aktywności dopaminowej ośrodkowego układu nerwowego, zaburzeniem czynności

układu limbicznego i obniżeniem poziomu paraoksonazy 1 (PON1) we krwi – enzymu istotnego w procesie detoksykacji w przypadku narażenia na związki fosforoorganiczne. Warto tutaj zauważyć, że wielu pacjentów z MCS wiąże początek swoich dolegliwości z narażeniem na pestycydy a liczne osoby z uprzednio rozpoznanymi zaburzeniami afektywnymi czy też obsesyjno-kompulsywnymi zgłaszają nadwrażliwość na substancje chemiczne. Niemniej ekspozycja weteranów z GWS była bardzo nietypowa i złożona (np. narażenie na zubożony uran, wielokrotne szczepienia, bojowe środki trujące w tym związki fosforoorganiczne) co nie uprawnia, pomimo identycznego obrazu klinicznego, do bezkrytycznego uogólniania wniosków płynących z badań chorych z GWS na MCS. Reasumując, w chwili obecnej nie ma wystarczających dowodów na przyczynową rolę ekspozycji na substancje chemiczne w niskich dawkach w rozwoju MCS (2,3).

Hipotezy immunologiczne

Nie stwierdzono udziału typowych reakcji alergicznych (I-IV typ wg Gella i Coombsa) w patogenezie MCS. Niemniej schorzenia alergiczne takie jak astma, alergiczny nieżyt nosa czy też choroby skóry często występują u takich pacjentów. A zatem jednoczesne rozpoznanie MCS i choroby alergicznej nie jest błędem – możemy mieć tutaj do czynienia z klasycznym zjawiskiem nakładania (ang. *overlapping phenomenon*). W patogenezie MCS rozważa się udział zapalenia neurogennego *per analogiam* z takimi zespołami chorobowymi wywołanymi narażeniem na związki chemiczne o działaniu drażniącym jak reaktywny zespół dysfunkcji dróg oddechowych (ang. *reactive airways dysfunction syndrome* – RADS) czy reaktywny zespół dysfunkcji górnych dróg oddechowych (ang. *reactive upper airways dysfunction syndrome* – RUDS). Wskazują na to wyniki badań, które ujawniły podwyższone poziomy substancji P, wazoaktywnego peptydu jelitowego (VIP), czynnika wzrostu nerwów (NGF), tlenku azotu, nadtlenoazotynu i neopteryny (będącej biomarkerem aktywności indukowalnej syntazy tlenku azotu) w surowicy pacjentów zgłaszających objawy MCS. Stwierdzono także wzrost oporu nosowego i częstości występowania kaszlu u takich pacjentów w wyniku prowokacji kapsaicyną lub środkami zapachowymi. Wskazuje to na stymulację receptorów wanilloidowych przejściowego potencjału (ang. *transient receptor potential channel subfamily V member 1* – TRPV1) zakończeń włókien C nerwu trójdzielnego skutkującą wzrostem syntezy tlenku azotu i aktywności receptorów N-metyl-D-asparaginy prowadzącej do dalszego wzrostu syntezy tlenku azotu i nadtlenoazotynu, a w konsekwencji rozwoju zapalenia neurogenego.

U części pacjentów z MCS stwierdzono obniżenie liczby limfocytów i podwyższenie liczby eozynofili w krwi obwodowej.

Niemniej ze względu na częste występowanie typowych chorób alergicznych u tych chorych nie można tych zjawisk wiązać wyłącznie z MCS. Najwięcej rzetelnych danych pochodzi z badań przeprowadzonych w najbardziej jednorodnej grupie pacjentów jakimi są weterani wojenni z GWS. Stwierdzono tu występowanie licznych anomalii w zakresie parametrów immunologicznych takich jak m.in. nieprawidłowa liczba limfocytów T (CD3), zwiększony odsetek limfocytów B (CD19), podwyższona wartość stosunku limfocytów CD4/CD8, zmniejszona aktywność lityczna komórek NK, podwyższony poziom autoprzeciwciał i kompleksów immunologicznych oraz przeciwciał przeciwko herpeswirusom.



Sugeruje się tu wystąpienie zaburzenia regulacji układu immunologicznego w wyniku ekspozycji na związki chemiczne prowadzące do reaktywacji latentnych herpeswirusów i postępującej dysfunkcji ww. układu u osób genetycznie predysponowanych lub też autoimmunizacji w stosunku do wazoaktywnych neuropeptydów (2,3).

W patogenezie MCS rozważa się również wpływ zaburzenia osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej będącego wynikiem stresu na aktywność układu współczulnego skutkującą zmianami w układzie immunologicznym (2).

Hipotezy metaboliczne

Mechanizmy patogenetyczne MCS mogą być związane z zaburzeniami metabolizmu ksenobiotyków. Wyniki kliniczno-kontrolnego badania pacjentów z MCS wykazały u nich podwyższoną aktywność cytochromu P450D6 (CYP2D6) w połączeniu z fenotypem szybkiej acetytacji przebiegającej z udziałem N-acetyl-transferazy (NAT2*6/*6) przypuszczalnie prowadzące do powstania toksycznych pośrednich metabolitów. Sugeruje się również istotny wpływ redukcji tlenu azotu przez cytochrom P450 u takich pacjentów. Kliniczno-kontrolne badanie przypadków przeprowadzone w grupie 521 osób, z których 273 zostało zaklasyfikowanych jako nadwrażliwi na związki chemiczne ujawniło, że osoby z polimorfizmami glutation-S-transferazy GSTM1 lub GSTT1 będące wolnymi acetylatorami (NAT2*4/*4) są bardziej podatne na rozwój MCS. Niemniej, ze względu na niedostatki metodologiczne, w tym głównie brak precyzyjnej i ogólnie zaakceptowanej definicji MCS, brak jest dowodu na udział zaburzeń biotransformacji ksenobiotyków w patogenezie MCS (1,2,3).

Czynniki psychologiczne i choroby psychiczne

Pacjenci z MCS odczuwają często zaburzenia nastroju, skarżą się na osłabienie procesów poznawczych, depresję, lęk, zaburzenia somatyczne i napady paniki w wyniku narażenia na substancje chemiczne. U pacjentów z MCS częściej występują napady paniki i częściej można je sprowokować (np. z użyciem techniki pojedynczego wdechu ditlenku węgla lub dożylnego podania mleczanu sodowego) niż u osób zdrowych, co sugeruje podobieństwo między MCS a zespołem stresu pourazowego (ang. *post-traumatic stress disorder* – PTSD) i GWS. Może to być związane z podwyższonym poziomem tlenu azotu/nadtlenoazotynu czy też, analogicznie jak u chorych z PTSD, obecnością polimorfizmu dla genu receptora cholecystokininy B (allel 7) u osób z MCS. U krewnych osób z MCS częściej rozpoznaje się zaburzenia i choroby psychiczne (np. depresję, alkoholizm, zaburzenia obsesyjno-kompulsywne i napady paniki). U pacjentów z MCS częściej stwierdza się zwiększone obciążenie stresem i dodatni wywiad dotyczący traumatyzujących przeżyć, w tym molestowania seksualnego w dzieciństwie (2).

Inne hipotezy

Rozważa się także inne potencjalne przyczyny MCS. Zaliczyć tu należy uszkodzenie w zakresie drogi i kory

węchowej; zaburzenia snu i oddychania (zespół bezdechu sennego, hipoksja i hiperkapnia); zaburzenia układu autonomicznego, w tym także w zakresie narządu lemieszowonosowego (funkcja tego narządu u człowieka nadal pozostaje dyskusyjna, jakkolwiek przypuszczalnie połączony jest on z podwzgórzem odpowiadającym za reakcje bezwiedne) oraz zaburzenia syntezy hemu. Należy tu podkreślić pewne podobieństwo pomiędzy obrazem klinicznym MCS i porfirii. W tych chorobach zwraca uwagę identyczność wielu czynników (np. silne zapachy, związki chemiczne, stres) wyzwalających objawy kliniczne. Stanowi to bardzo istotny argument zwolenników organicznego podłoża MCS. Wśród hipotetycznych przyczyn MCS należy wspomnieć o wpływie zaburzonych mechanizmów neurofizjologicznych, szczególnie dotyczących opuszki węchowej, płata skroniowego, podwzgórza i układu limbicznego (2). Stosunkowo dobrze udokumentowaną jest hipoteza toksycznego wpływu rtęci w rozwoju MCS – tzw. zespół amalgamatowy (ang. *amalgam syndrome* – AM) (1).

Uwagi końcowe

Zespół MCS jest niewątpliwie istniejącym poważnym problemem zdrowotnym i społecznym, niezależnie od jego potencjalnych uwarunkowań patogenetycznych. Praktycznie każdy alergolog w Polsce zetknął się lub spotka pacjentów z tym zespołem. Z punktu widzenia medycyny opartej na faktach nie można całkowicie zanegować takich intrygujących cech wskazujących na rzeczywiste istnienie MCS jako choroby jak spójność i powtarzalność wywiadu (np. często występujący nagły początek schorzenia wiązany z ekspozycją na substancje chemiczne, szczególnie pestycydy fosfororganiczne; zgłaszanie objawów obniżenia sprawności funkcji intelektualnych i poznawczych określanych w języku angielskim jako *brain fog* tj. przymglenie mózgu, radykalna poprawa po zmianie miejsca zamieszkania) czy też fakt masowego wystąpienia zespołu przypuszczalnie tożsamego z MCS jakim jest zespół Wojny w Zatoce. Co istotne wystąpienie tego ostatniego zjawiska nie odnotowano przecież u weteranów wojny w Iraku (1,2). Alergolog, do którego zgłaszają się pacjenci z MCS odczuwa często frustrację i irytację. Brak jest uznanych biomarkerów tego zespołu i, co za tym idzie, możliwości diagnostycznych, a przede wszystkim definicji MCS oraz sprecyzowanych kryteriów rozpoznania jak również ustalonego sposobu postępowania terapeutycznego. W wielu przypadkach powoduje to traktowanie pacjentów z MCS jako typowych neurotyków i czy wręcz konfabulantów. Należy zdać sobie sprawę, że przynajmniej w przypadku niektórych pacjentów możemy mieć do czynienia z bardzo słabo poznaną jednostką chorobową o podłożu organicznym. Niezależnie od patogenetyki zespołu MCS stanowi on bardzo istotny problem – często doprowadza on pacjenta do utraty pracy, izolacji, wykluczenia społecznego a czasami nawet do pełnej niepełnosprawności.

Aspekty kliniczne MCS zostaną omówione w kolejnym artykule poświęconym tej tematyce.

Adres/Address:
**Klinika Chorób
 Wewnętrznych, Astmy
 i Alergii / Department
 of Internal Disease,
 Asthma and Allergy
 90-153-Lódź,
 ul. Kopcińskiego 22**

**Tel : +48 426776950
 Fax: +48 426781176
 e-mail: kancelaria@
 barlicki.inernetdsl.pl**

Pracę nadesłano
 2016.12.20
 Zaakceptowano
 do druku 2016.12.21

Wkład pracy:
 według kolejności autorów.
 Konflikt interesów nie występuje.

Piśmiennictwo: 1. De Luca Ch, Raskovic D, Pacifico V i wsp.: The search for reliable biomarkers of disease in multiple chemical sensitivity and other environmental intolerances. *Int J Res Public Health* 2011, 8, 2770-2797. 2. Lacour M, Schmidtke K, Vaith P, Scheidt C.: State of the art; multiple chemical sensitivity. W: *Allergy Frontiers: Diagnosis and Health Economics*. Red. Pawankar R. et al. Wyd. Springer 2009. DOI 10.1007/978-4-431-98349-1_24. 3. Pigatto PD, Minoia C, Ronchi A i wsp.: Allergological and toxicological aspects in a multiple chemical sensitivity cohort. *Oxid Med Cell Longev* 2013, <http://dx.doi.org/10.1155/2013/356235>.