

SINDROME DE SENSIBILIDADES QUIMICAS MULTIPLES Y SISTEMA LIMBICO

Relator: Dr. Pablo A. Arnold*

“Síndrome de Sensibilidades Químicas Múltiples y Sistema Límbico” Dr. Pablo A. Arnold - Capítulo del Libro “Temas de Alergia e Inmunología”, editado por la Asociación de Alergia, Asma e Inmunología de Buenos Aires – Junio de 1999.

El término “*Síndrome de Sensibilidades Químicas Múltiples*” (MCS) fue propuesto por Cullen (1987), quien definió el cuadro como “... un desorden adquirido caracterizado por síntomas recurrentes, referibles a múltiples sistemas orgánicos, que ocurre en respuesta a la exposición demostrable a múltiples compuestos químicamente no relacionados, en dosis muy por debajo de aquellas que en la población general comienzan a tener efectos dañinos. No puede demostrarse que ningún test de función fisiológica correlacione con los síntomas.”

En efecto, la sintomatología esperable en este síndrome varía ampliamente, pero existen distintos órganos y sistemas comúnmente afectados.

Son frecuentes la astenia más o menos pronunciada y los trastornos: neuropsicológicos (déficits en la atención, cefaleas, mareos, insomnio); cardiovasculares (arritmias, hiper o hipotensión arterial, fenómeno de Raynaud); respiratorios (asma, síndrome de disfunción reactiva de la vía aérea); digestivos (dolores cólicos, dispepsia, reflujo, distensión); otorrinolaringológicos (otitis recurrente, sinusitis, sensibilidad aumentada a los olores, odinofagia); dermatológicos (reacciones eczematosas, prurito con o sin rash asociado); del tejido conectivo y musculoesquelético (dolores musculares generalizados, artritis, síndromes lupus like); otros menos reportados, entre los que sería interesante mencionar a los gineco-urinarios y ginecológicos.

La lista de agentes desencadenantes es amplia e incluiría a solventes, pesticidas, pinturas, detergentes, materiales de la construcción, amalgamas dentarias y otras sustancias diversas.

De manera interesante, una vez que el síndrome se ha iniciado, se reporta frecuentemente un *fenómeno de propagación o “spreading”*, por el cual la sensibilidad química se generaliza, generándose similares respuestas clínicas a dosis bajas de otros agentes estructuralmente no relacionados.

Una gran cantidad de pacientes reportan entonces sensibilidad a otros químicos, comidas y medicaciones que anteriormente eran bien tolerados.

Aunque existe gran controversia al momento de realizar el diagnóstico del MCS, existen cinco criterios que son aceptados por la mayoría de los investigadores dedicados al tema. Estos son: 1) Los síntomas son reproducibles con la exposición; 2) la condición es crónica; 3) bajos niveles de exposición conducen a la aparición de síntomas; 4) la evitación de las sustancias implicadas lleva al mejoramiento de los síntomas; 5) las reacciones ocurren luego de la exposición de numerosas sustancias no relacionadas químicamente.

No obstante este acuerdo general, la gran diversidad etiológica y de las manifestaciones clínicas, permite predecir las enormes dificultades que se generan en la definición, diagnóstico y comprensión fisiopatológica del MCS.

Se han usado diversos nombres para describir entidades clínicamente indistinguibles, como los de “*Hipersensibilidad Ambiental*”, “*Síndrome de Alergia Total*”, “*Enfermedad del Siglo XX*”, “*Enfermedad ecológica*”, “*Síndrome de Hipersensibilidad Química*”, etc.

* Médico de la Unidad Inmunología, Hospital Carlos G. Durand. Director Ejecutivo del Curso Superior de Especialista en Alergia e Inmunopatología de la Sociedad Argentina de Alergia e Inmunopatología de la AMA. Miembro Fundador y Secretario General de la Comisión Directiva de la Sociedad Argentina de Medicina Ambiental. Coordinador de Grupos de Estudio sobre Estados Prolongados de Fatiga en relación al Medio Ambiente.

Por otro lado, cuadros como el *Síndrome de la Guerra del Golfo*, el *Síndrome por Implantes* y el *Síndrome de Fatiga Crónica*, podrían tener gran relación con este trastorno.

Ashford y Miller han realizado una clasificación epidemiológica de los pacientes “sensibles a químicos” (1991), dividiéndolos en cuatro grupos diferentes: 1) el paciente aislado, con una exposición heterogénea a generalmente bajos niveles de químicos en su hogar y ámbito laboral; 2) habitantes de edificios “cerrados” (principalmente mujeres), expuestos fundamentalmente a gases provenientes de los materiales de construcción y equipo de oficina, perfumes y humo de tabaco; 3) trabajadores industriales (primariamente hombres), con exposiciones agudas (de alto nivel) y crónicas a diversos químicos; y 4) miembros de una comunidad contaminada (de ambos sexos y cualquier edad) con exposiciones a aire y agua contaminados en distinto grado, por mal manejo de la basura, uso extendido de pesticidas o desechos industriales.

La Alergia y la Toxicología abordan condiciones ambientales que tienen muchos puntos de contacto con las implicadas en el MCS, por lo que se ha intentado extrapolar a este último las correspondientes teorías. Sin embargo esto no ha sido posible hasta el momento.

Las definiciones utilizadas en esas disciplinas se contraponen a las imprecisas utilizadas en el MCS, donde términos como “reacción adversa”, “intolerancia” o “respuesta” cobran un significado poco claro y muchas veces no consensuado, y donde la etiología se relaciona a un número potencialmente ilimitado de agentes del ambiente, que generarían un amplio rango de síntomas subjetivos, sin que puedan definirse una alteración patológica, un signo físico o un test de laboratorio característicos.

Por otro lado, ninguna de las consideraciones realizadas desde la visión alergológica o toxicológica ha logrado ordenar la complejidad subyacente al MCS.

Los estudios realizados hasta el presente no pueden explicar el MCS desde el punto de vista toxicológico clásico, donde el efecto tóxico de una sustancia es el mismo para todos los individuos (aún considerando la necesidad de concentraciones potencialmente diferentes).

Los efectos de cualquier químico en un paciente deberían ser predecibles y reproducibles basándose en la respuesta de un individuo normal a concentraciones mayores. Estas condiciones son muy difíciles de lograr cuando se aborda el estudio de pacientes con MCS.

De los investigadores que se centran en la patogenia tóxica de este síndrome, algunos sostienen la existencia de un déficit de anti-oxidantes, que llevaría al individuo a una incapacidad para detoxificar químicos ambientales, produciéndose abundantes radicales libres que ocasionarían la liberación de mediadores inflamatorios por las membranas, lo que generaría los síntomas del MCS. No hay datos fehacientes que corroboren al presente estas últimas afirmaciones.

Finalmente, es importante resaltar que hay pocos estudios que hayan investigado los efectos a largo plazo de exposiciones tóxicas de bajo nivel, que podrían generar datos luego utilizables en la comprensión del MCS.

La sintomatología, y el hallazgo en algunos casos de anticuerpos (fundamentalmente IgG) contra distintos químicos, llevaron a considerar la teoría inmunológica.

Se pensó en la existencia de una enfermedad como la producida por inmunocomplejos, donde el químico actuaría como hapteno. Sin embargo, la clínica del MCS tiene pocos puntos en común con este tipo de trastorno, y los anticuerpos han sido hallados en modo muy irregular en los distintos estudios realizados.

Los estudios que determinaron niveles de IgE no mostraron datos relevantes en estos pacientes, lo que relativiza mucho la “base alérgica”.

Algunos postulan la existencia de una alteración de la regulación linfocitaria, en la que los tóxicos ambientales afectarían fundamentalmente la población de fenotipo CD8.

Muchos clínicos consideran que el *MCS* no existe en realidad, y atribuyen la sintomatología a un trastorno puramente psiquiátrico.

En realidad, los datos orientan hacia una mayor asociación de alteraciones neuropsiquiátricas, pero no excluyen en modo alguno la posibilidad de otros mecanismos fisiopatológicos, ni explican desde esta visión la existencia de muchos de los síntomas.

Avanzando en la comprensión del *MCS* y el resto de las enfermedades ambientales, se ha postulado recientemente la llamada "*Pérdida de tolerancia inducida por tóxicos*" (*TILT*), que parece constituir una nueva teoría de enfermedad.

Según ella, existirían dos pasos secuenciales a considerar:

1) la pérdida de tolerancia en personas susceptibles luego de la exposición a varios tóxicos, 2) el subsecuente desencadenamiento de los síntomas por cantidades extremadamente pequeñas del químico original u otros (con o sin relación estructural) previamente bien tolerados, como drogas, comidas y combinaciones de estas dos últimas que hasta ese momento no habrían generado alteraciones.

Una de las consecuencias fundamentales de este enfoque, sería la necesidad de modificar el diseño de los estudios de exposición humana a sustancias ambientales.

Asimismo, siguiendo a los autores que sostienen esta teoría, debería incluirse la consideración de dos aspectos característicos de la "sensibilidad química":

- a) el *carácter bifásico de los síntomas* (síntomas de estimulación y de privación) que remeda los procesos adictivos; y
- b) el fenómeno de "*enmascaramiento*" ("*masking*") por el que pueden ser disimuladas las respuestas a diversos retos químicos.

Este *enmascaramiento* involucraría tres mecanismos: 1) el básico de "*adicción*" (con un proceso secuencial de síntomas por estimulación y síntomas por privación; 2) la "*aposición*" (se sobreponen los efectos estimulatorios y de privación, ocasionados por la exposición a distintas sustancias con poder "adictivo" que han ocurrido cercanas en el tiempo); y 3) la "*aclimatación*" o "*habituación*" (la severidad de los síntomas decrece con exposiciones repetidas al mismo tóxico, cuando las mismas ocurren muy cercanas en el tiempo).

El que no se haya considerado el "*masking*" en el diseño de la mayoría de los estudios donde se emplean retos químicos en humanos, relativiza el valor de los hallazgos y conclusiones obtenidos.

Existiría una base neurofisiológica que daría sustento a lo que fue hasta ahora comentado. Gran parte de la literatura sobre *MCS* (fundamentalmente investigaciones en neurotoxicología, medicina ocupacional y psiquiatría biológica) sugiere que la fenomenología del paciente con *MCS* se superpone a la de los desórdenes afectivos, y que a la vez, ambos tipos de proceso involucran una disfunción del sistema límbico.

En varios estudios se demuestra que la exposición intermitente y repetida a bajos niveles de químicos ambientales, causa un aumento de la excitabilidad en las neuronas del sistema límbico, proceso que se conoce como "*kindling*".

Los químicos ganarían acceso al sistema nervioso central vía tracto olfatorio - sistema límbico, induciendo cambios persistentes en la actividad de las neuronas límbicas y en el nivel de estimulación cortical.

Se alteraría entonces un amplio espectro de conductas y funciones fisiológicas, con la consecuente producción de síntomas.

El *kindling* es un mecanismo del sistema nervioso central que podría amplificar la reactividad a bajos niveles de un químico inhalado o ingerido, iniciando una sintomatología persistente de tipo afectiva, cognitiva y somática.

Existiría un mecanismo de reforzamiento del *kindling*, equivalente a una sensibilización cruzada a nivel límbico, donde distintas sustancias actuarían profundizando la alteración de la excitabilidad por su acción en una vía neuroquímica común.

Esto último podría relacionarse clínicamente con el fenómeno de “*spreading*” mencionado antes, y concordaría con el esquema en dos tiempos propuesto en la teoría de la *TILT*.

Este modelo límbico-olfatorio permite hipótesis neurobiológicas testeables, que pueden aumentar el entendimiento de la etiología multifactorial del *MCS* y de ciertos desórdenes afectivos superpuestos.

Podría tener consecuencias importantes en el ámbito legal, ya que para la mayoría de los pacientes en los grupos descritos por Ashford y Miller, los niveles de exposición implicados están frecuentemente por debajo de los límites máximos oficialmente permitidos, y no se desencadenan mecanismos alérgicos o inmunológicos conocidos, por lo que normalmente se generan controversias.

A diferencia de lo que ocurre en ciertas exposiciones tóxicas analizadas clásicamente, en el *MCS* no se producirían daños estructurales persistentes y/o deterioros irreversibles, sino una alteración funcional del SNC.

Profundizar los conocimientos sobre *kindling*, podría ayudar enormemente en la definición de la persistente sensibilidad a distintos químicos ambientales, y de la sintomatología fluctuante día a día conforme varían las exposiciones.

Siendo que además una de las características del *kindling* es la de ser un fenómeno dependiente del patrón temporal de estimulación (situación que ya ha sido estudiada con algunas drogas como la cocaína), se podría entonces replantear desde esta visión la compleja situación a la que está sometido cada uno de los pacientes, en su hogar y/o en el ámbito laboral.

Lecturas recomendadas

- Bell IR; Miller CS ; and Schwartz GE. “An Olfactory-Limbic Model of Multiple Chemical Sensitivity Syndrome: Possible Relationships to Kindling and Affective Spectrum Disorders” – *BIOL PSYCHIATRY*, 1992; 32: 218-242.
- Brod BA. “Multiple Chemical Sensitivities Syndrome: A Review” – *American Journal of Contact Dermatitis*, Vol 7, No 4 (December), 1996: pp 202-211.
- Miller CS. “Toxicant-induced Loss of Tolerance- An Emerging Theory of Disease?” – *Environmental Health Perspectives*, Vol 105, Supplement 2, March 1997: pp 445-453.