

Determinanti della salute della donna,
medicina preventiva e qualità delle cure:

Chronic Fatigue Syndrome "CFS"

Sottoprogetto del Progetto strategico del Ministero
della Salute: "La medicina di genere come obiettivo
strategico per la sanità pubblica: l'appropriatezza della
cura per la tutela della salute e della donna"

Agenzia nazionale per i servizi sanitari regionali
Via Puglie, 23 - 00187 Roma
Tel. 06-427491
Fax: 06-42749488
www.agenas.it

Indice

Presentazione	1
Introduzione	3
Metodologia	7
Gruppo di lavoro.....	15
<i>Definizione e inquadramento</i>	
1. Definizione di caso	17
2. Diagnosi differenziale della CFS/ME	27
3. Fattori socio-culturali.....	47
4. Fattori epidemiologici in Italia.....	53
<i>Fattori predisponenti e meccanismi fisiopatologici</i>	
5. Aspetti genetici.....	69
6. Fattori immunologici	77
7. Disfunzioni del sistema neuroendocrino	87
8. Disturbi cognitivi nei pazienti affetti da CFS/ME.....	111
<i>Forme secondarie e trattamento</i>	
9. La sindrome da fatica cronica post-esposizione a tossici ambientali e/o alimentari	119
10. La sindrome da fatica cronica post infettiva.....	135
11. Fatica correlata ai tumori.....	163
12. CFS/ME Le problematiche psichiatriche.....	187
13. Terapia.....	205
14. Conclusioni	215

Presentazione

Questo documento è stato elaborato con lo scopo di fare il punto e la sintesi sulle più recenti e validate acquisizioni scientifiche sulla CFS (Chronic Fatigue Syndrome) in modo da fornire ai malati, ai familiari e ai clinici uno strumento utile alla conoscenza e alla gestione della sindrome sulla base delle migliori evidenze disponibili compatibilmente con le caratteristiche di complessità che la caratterizza.

La “Chronic Fatigue Syndrome” (nota anche come sindrome da stanchezza cronica) è una patologia di recente definizione, nosologicamente di difficile collocazione identificata di volta in volta in un ambito ampio che va dalla psichiatria, alle malattie infettive, alle malattie immuno-reumatologiche. La difficoltà a riconoscere e identificare tempestivamente una patologia il cui sintomo predominante, (talora letto come vago e sottovalutato) è la stanchezza persistente e lo scetticismo che aleggia attorno alla sua stessa identità clinica, provocano spesso pesanti ritardi diagnostici e conseguenti gravi disagi per i pazienti che lamentano per anni un pessimo livello della qualità di vita. La stanchezza cronica, inspiegabile ed invalidante, rappresenta ovviamente il sintomo principale ma ad essa si associa e va ricercata, una sintomatologia molto variabile per severità ed intensità.

È, infine, una patologia che tende ad esordire in soggetti giovani-adulti con un interessamento prevalente a carico del sesso femminile e che, per l’eterogeneità dei sintomi, le molteplici ipotesi eziopatogenetiche finora proposte (infettiva,

immunologia, neurologica, psichiatrica) e gli scarsi risultati ottenibili con terapie farmacologiche e non farmacologiche, costituisce un difficile ed irrisolto problema clinico.

Sulla base di questi elementi, nell'ambito del Progetto strategico del Ministero della Salute: "La medicina di genere come obiettivo strategico per la sanità pubblica: l'appropriatezza della cura per la tutela della salute della donna", coordinato dall'ISS e all'interno del sottoprogetto "Determinanti della salute della donna, medicina preventiva e qualità delle cure" coordinato della regione Sardegna, l'Agenas, come Unità Operativa, ha istituito un gruppo di lavoro di esperti che da vari anni conducono attività clinica e di ricerca sull'argomento per elaborare e mettere a disposizione della comunità scientifica e associativa interessata a una tematica frequentemente misconosciuta o sotto trattata, un documento che puntualizzasse gli aspetti salienti della patologia con un'ottica di genere, e con l'autorevolezza di una ampia ricerca bibliografica e della multidisciplinarietà del gruppo di lavoro che ha consentito un campo di osservazione il più ampio possibile.

Fulvio Moirano



Direttore dell'Agencia nazionale per i servizi sanitari regionali

(Agenas)

Introduzione

La Sindrome della Fatica Cronica/Encefalomielite Mialgica (Chronic Fatigue Syndrome/Myalgic Encephalomyelitis, CFS/ME) è una patologia non ben definita nei suoi aspetti eziopatogenetici e clinici che, anche per questo, stimola un vivace dibattito fra clinici e scienziati, alcuni dei quali mettono in dubbio anche la sua esistenza, nonostante questa condizione patologica sia riconosciuta da tutte le società mediche scientifiche internazionali. La mancanza di marcatori e di strumenti diagnostici ad hoc sono gli elementi su cui alcuni clinici si basano per dubitare della sua esistenza.

Il sintomo fatica è sottostimato o poco considerato nonostante rappresenti il 25% dei pazienti dello studio di un medico di medicina generale. La scarsa considerazione clinica può dipendere dal fatto che la fatica non è ben definibile dal punto di vista obiettivo e richiede un'attenta anamnesi e raccolta dei dati clinici e, nel caso della CFS/ME, è una diagnosi di esclusione di altre forme patologiche. Negli ultimi anni sono stati prodotti molti dati che documentano come la malattia possa avere ben precise cause che procurano alterazioni fisiopatologiche su diversi sistemi e che manifestano come espressione clinica dominante il sintomo fatica.

La malattia ha un quadro clinico variegato con un andamento ciclico che può durare diversi anni e in alcuni casi essere invalidante. La CFS/ME tende a esordire in soggetti giovani-adulti con un interessamento prevalente a carico del sesso femminile. Questi elementi devono far riflettere sulla gravità del problema perché, dal punto di vista sociale e economico,

richiedono interventi su una popolazione che ha un ruolo attivo nella società. Per questo è stato ritenuto utile intervenire per fare il punto su un tema controverso e, nello stesso tempo, fornire un utile strumento per i malati, i loro familiari e gli operatori sanitari che, a vario titolo, sono a contatto con questa patologia. Recentemente anche nel nostro paese, su richiesta di diverse associazioni di malati e con l'aiuto di diversi clinici e ricercatori, si sta prendendo coscienza del problema e si sta svolgendo un'attività di divulgazione presso gli operatori sanitari e di sensibilizzazione verso le diverse istituzioni sanitarie nazionali e territoriali. Mancava un documento che facesse il punto della situazione sulla malattia, focalizzando gli eventuali aspetti di una patologia di genere, e che fosse in grado di fornire informazioni autorevoli.

L'Agenzia nazionale per i servizi sanitari regionali (Agenas), nell'ambito del Progetto strategico del Ministero della Salute: "La medicina di genere come obiettivo strategico per la sanità pubblica: l'appropriatezza della cura per la tutela della salute della donna", e all'interno del sottoprogetto "Determinanti della salute della donna, medicina preventiva e qualità delle cure" coordinato della regione Sardegna ha istituito un Gruppo di lavoro di esperti che da vari anni conducono attività clinica e di ricerca sull'argomento. È stata fatta una revisione della controversa, abbondante (e non sempre di grande qualità) letteratura sull'argomento; sono stati condotti numerosi incontri per definire il progetto e poi raccogliere le diverse esperienze e contributi in un documento organico e completo sulla CFS/ME e le varie forme a essa collegata, con un particolare riguardo alle ricadute sul sesso femminile.

Il documento ha diversi punti di originalità che possono essere riassunti in:

- l'esperienza specifica sul campo dei diversi autori (non così diffusa);

- la multidisciplinarietà dell'approccio;
- il focus sulla patologia di genere e la gestione e il coordinamento di un'istituzione sanitaria (Agenas, ISS).

Il documento si propone diversi obiettivi:

- fornire ai professionisti uno strumento di indirizzo sufficientemente completo, aggiornato e documentato per meglio conoscere la malattia e meglio confrontarsi con le esigenze dei malati;
- soddisfare le esigenze di conoscenza dei malati per fornire una informazione corretta sulla patologia di cui soffrono e aiutarli a orientarsi nel mondo dei mass-media, dove le informazioni si confondono e sono inquinate da messaggi privi di fondamenti scientifici;
- per i familiari che possono trovare un orientamento e fornire un utile aiuto ai loro congiunti.

Riconosciamo che questo documento è inevitabilmente uno strumento con dei limiti ma rappresenta comunque un primo sforzo per tracciare e diffondere lo stato dell'arte della patologia nel nostro paese avvalendosi, come già sottolineato, del contributo di esperti e di rappresentanti delle associazioni dei malati con il coordinamento di un'istituzione sanitaria. Quest'ultimo aspetto è percepito dai malati e dai familiari come un messaggio importante; da diversi anni avevano avvertito un'assenza o un distacco delle istituzioni nei confronti della loro sofferenza percependo la sensazione di essere abbandonati o isolati e senza punti di riferimento.

La nostra speranza è di aver tracciato un nuovo percorso. Partendo da questo contributo si sono fornite le conoscenze di base sulla malattia con l'ambizione, in futuro, di poter affrontare con strumenti più adeguati le richieste dei malati.

Metodologia

Elaborazione delle raccomandazioni

Queste raccomandazioni di pratica clinica, sviluppate, laddove possibile, secondo la metodologia descritta in seguito, hanno l'obiettivo di fornire al clinico informazioni e raccomandazioni sul modo più corretto di diagnosticare di gestire i pazienti affetti da sindrome della fatica cronica (CFS).

Sono state considerate valide le raccomandazioni che:

- esplicitano tutti i nodi decisionali importanti e i relativi esiti;
- identificano le migliori “evidenze esterne” riguardanti la prevenzione e gestione della sindrome e ne valutano criticamente l'attendibilità.

Le raccomandazioni sono state definite rilevanti se:

- esistono ampie variazioni nella pratica clinica corrente;
- contengono nuove evidenze suscettibili di avere un impatto sul trattamento;
- riguardano il trattamento di un numero tale di persone che anche piccoli cambiamenti nella pratica potrebbero avere un forte impatto sugli esiti o sull'impiego delle risorse.

Il quadro etico di riferimento di queste raccomandazioni si basa su quattro principi fondamentali:

- principio di beneficenza;
- principio di non-maleficenza;
- principio di rispetto per l'autonomia;
- principio di giustizia.

Al momento non sono disponibili in Italia valutazioni affidabili e generali del rapporto costo-efficacia per molti dei principali trattamenti e procedure oggetto del presente documento.

Finalità e criteri

Queste raccomandazioni sono state sviluppate da un gruppo multidisciplinare, avendo come obiettivo di essere:

- applicabili alla realtà italiana;
- basate sulle migliori evidenze disponibili (ancorchè, nel nostro caso, di difficile reperimento nella letteratura secondo i criteri metodologici tradizionali) e quanto meno equivoche possibile;
- aperte alle acquisizioni più recenti;
- propositive e dinamiche.

Per ciascuna raccomandazione si è cercato il consenso formale del gruppo di lavoro su:

- validità;
- affidabilità;
- rilevanza clinica;
- applicabilità;
- comprensibilità;
- flessibilità;
- rispetto delle persone.

La decisione consapevole di non attenersi alle raccomandazioni non può rappresentare causa specifica di responsabilità nei confronti dell'operatore. Tuttavia, nelle normali circostanze, attenersi alle raccomandazioni costituisce il metodo più efficiente di operare.

La diffusione di queste linee guida sarà promossa tramite:

- presentazione ai professionisti del settore in un workshop dedicato;
- volume completo contenente tutto il materiale sviluppato;
- documento informatico accessibile tramite consultazione in rete telematica (www.agenas.it).

Le raccomandazioni sono basate su revisioni sistematiche delle migliori evidenze disponibili. La forza delle raccomandazioni, laddove possibile, è classificata come A, B, C, o D (vedi figura) ma la classificazione non riflette sempre l'importanza clinica delle raccomandazioni.

Le migliori pratiche cliniche basate sull'esperienza clinica del gruppo di lavoro sono indicate come GPP.

Elaborazione delle raccomandazioni

L'Agendas utilizza, come riferimento di base per l'elaborazione delle linee guida uno schema italiano sviluppato e presentato nel Manuale Metodologico del Programma Nazionale Linee Guida: "Come produrre, diffondere e aggiornare raccomandazioni per la pratica clinica" (www.pnlg.it) sviluppato dalla Age.na.s- in collaborazione con l'Istituto Superiore di Sanità.

Tale schema prevede un "grading" in base al quale la decisione di raccomandare o meno l'esecuzione di una determinata procedura può dipendere da diversi fattori tra cui la qualità delle prove scientifiche a favore, o contro, il peso assistenziale dello specifico problema, i costi, l'accettabilità e la praticabilità dell'intervento.

La classificazione di una raccomandazione secondo la gradazione A, B, C, D, E non rispecchia solo la qualità metodologica delle prove disponibili. Ci possono essere casi, infatti, in cui anche in presenza di una prova di efficacia di tipo I la raccomandazione sarà di tipo B, o anche C, qualora esista una reale incertezza sulla fattibilità e impatto della procedura.

Analogamente, in alcuni casi selezionati, può essere presente una raccomandazione di grado "A" pur in assenza di prove di tipo I o II, in particolare, per es., quando il contenuto della raccomandazione riguarda questioni non affrontate con disegni di studio randomizzati.

Classificazione delle raccomandazioni

A	L'esecuzione di quella particolare procedura o test diagnostico è fortemente raccomandata. Indica una particolare raccomandazione sostenuta da prove scientifiche di buona qualità, anche se non necessariamente di tipo I o II.
B	Si nutrono dei dubbi sul fatto che quella particolare procedura o intervento debba sempre essere raccomandata, ma si ritiene che la sua esecuzione debba essere attentamente considerata.
C	Esiste una sostanziale incertezza a favore o contro la raccomandazione di eseguire la procedura o l'intervento.
D	L'esecuzione della procedura non è raccomandata.
E	Si sconsiglia fortemente l'esecuzione della procedura.

Livello delle prove

I	Prove ottenute da più studi clinici randomizzati e controllati e/o da revisioni sistematiche di studi randomizzati.
II	Prove ottenute da un solo studio randomizzato di disegno adeguato.
III	Prove ottenute da studi di coorte non randomizzati con controlli concorrenti o storici o loro metanalisi.
IV	Prove ottenute da studi retrospettivi tipo caso-controllo o loro metanalisi.
V	Prove ottenute da studi di casistica ("serie di casi") senza gruppo di controllo.
VI	Prove basate sull'opinione di esperti autorevoli o di comitati di esperti, come indicato in linee guida o consensus conference, o basate su opinioni dei membri del gruppo di lavoro responsabile di queste linee guida.

Questo schema differenzia chiaramente il livello di prova dalla forza delle raccomandazioni cercando di utilizzare le due dimensioni in modo relativamente indipendente pur nell'ambito della massima trasparenza.

Realizzazione del processo di consenso

Nell'elaborazione del presente documento è stata seguita la seguente metodologia:

- Formulazione, da parte del gruppo di esperti, dei quesiti scientifici più rilevanti, con particolare attenzione alle aree di maggiore incertezza clinica;
- Ricerca della letteratura scientifica attraverso strategie specifiche in grado di identificare tutte le evidenze scientifiche pubblicate relativamente ai quesiti identificati;
- Sintesi delle prove scientifiche disponibili in letteratura.

I quesiti clinici formulati dal gruppo di esperti vengono poi rimodulati secondo il modello PICO (Patient, Intervention, Comparison and Outcome) che permette di dividere il quesito clinico in 4 componenti e facilitare la ricerca della letteratura e l'identificazione delle evidenze rilevanti. Di seguito vengono descritti i singoli quesiti.

La revisione della letteratura scientifica è stata effettuata seguendo i seguenti passi:

1. Individuare, attraverso una ricerca sulle principali banche dati elettroniche e su siti di agenzie sanitarie, nazionali e governative e delle principali società scientifiche le linee guida esistenti sull'argomento;
2. Identificare revisioni sistematiche di studi sperimentali (RS) sulla valutazione di efficacia dei trattamenti relativamente ai quesiti clinici identificati dal gruppo di esperti;
3. Identificare gli studi primari sperimentali: studi randomizzati controllati (RCT) e studi controllati

(CCT). Per tutti i quesiti clinici identificati dal gruppo di esperti la ricerca è stata limitata agli studi pubblicati dopo la più recente linea guida identificata. Per i quesiti clinici non considerati nei documenti di sintesi alla ricerca bibliografica non sono stati applicati limiti temporali;

4. Identificare gli studi primari di altro tipo: di coorte o prospettici, studi retrospettivi su registri, studi caso-controllo, studi trasversali, serie consecutive di casi, per i quesiti clinici per i quali non sono stati identificati studi sperimentali;
5. Ricerca di protocolli, raccomandazioni, revisioni narrative, documenti su percorsi diagnostico-terapeutici prodotti da agenzie sanitarie, società scientifiche e organizzazioni nazionali coinvolte nella gestione della sindrome.

Fonti consultati:

- Banche dati di linee guida:
 - ACP Clinical Practice Guidelines
 - NGC National Guideline Clearinghouse (<http://www.guideline.gov>)
 - National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)
 - American College of Physicians (ACP),
 - ICSI Institute for Clinical Systems Improvement:
- Siti internazionali di agenzie governative
 - National Health and Medical Research Council (NHMRC) – Australia <http://www.health.gov.au/nhmrc/publications/index.htm>
 - Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU) <http://www.sbu.se/admin/index.asp>
 - US National Institutes of Health <http://www.nih.gov/>

- National Electronic Library for Health (NeLH)
<http://www.nelh.nhs.uk/>
 - AHRQ Agency for Healthcare Research and Quality, USA <http://www.ahrq.gov>
 - ANAES Agence Nationale d'Accreditation et d'Evaluation en Santé, Francia
 - CMA Canadian Medical Association, Canada
(<http://mdm.ca/cpgsnew/cpgs/index.asp>)
 - MJA- Clinical Guidelines
(<http://www.mja.com.au>)
 - NZGG New Zealand Guidelines Group, Nuova Zelanda - <http://www.nzgg.org.nz/>
 - PRODIGY Guidance. NHS Department of health, UK
 - RMO Le References medicales Opposables, Francia
 - SIGN Scottish Intercollegiate Guidelines Network, Scozia
 - NICE National Institute for Clinical Excellence, UK – <http://www.nice.org.uk>
 - ICSI Institute for Clinical System Improvement, USA <http://www.icsi.org>
 - Royal College of physician
 - TRIP DATABASE
(<http://www.tripdatabase.com>)
 - SNLG Sistema nazionale linee guida
- Banche dati bibliografiche (The Cochrane Library, Medline, Embase, Cinahl)

La ricerca sistematica delle fonti è aggiornata a gennaio 2012.

Stesura linee guida

Una volta raccolte e valutate le prove, un gruppo di lavoro ristretto, con attenzione alle rispettive competenze, ha provveduto ad una prima stesura della linea guida e delle raccomandazioni. Questa bozza è stata fatta circolare tra tutti coloro che hanno contribuito al progetto per eventuali commenti.

Infine, si è cercato di presentare tale documento in una forma sintetica e il più possibile schematica che ne renda facile e rapida la consultazione.

N.B. Nella ricerca bibliografica che ha preceduto la stesura del documento, e nella sua impostazione si è assunta, come finalità primaria, quella di dare un contributo quanto più possibile rigoroso sull'inquadramento nosologico della sindrome e degli eventuali aspetti di genere che la caratterizzano. Il documento risente delle numerose incertezze e aree grigie esistenti nella letteratura e tra gli esperti per questa sindrome particolarmente complessa e spesso sfuggente ad un inquadramento rigido, e non ha quindi il rigore metodologico formale di una linea guida "classica" e la consueta automaticità tra livelli di evidenza e grading delle raccomandazioni ma rappresenta comunque la sintesi delle migliori evidenze disponibili.

È per questo motivo, sottolineandone comunque la forza, che verrà usata diffusamente la locuzione key messages.

Il gruppo di lavoro confida che, aver elaborato un documento all'interno di un programma coordinato da organismi istituzionali come l'Istituto Superiore di Sanità (ISS), l'Agenzia nazionale per i servizi sanitari regionali (Agenas) e la Regione Sardegna, contribuisca ad accendere un focus di maggior attenzione su una sindrome ancora, purtroppo, misconosciuta e sottovalutata.

Gruppo di lavoro

L'agenas, unità operativa 5, ha deliberato l'istituzione di un gruppo di lavoro così costituito:

Bruno Rusticali	Coordinatore Linee Guida Agenas
Federica Petetti	Agenas
Laura Bazzichi	U. O. di Reumatologia. A O Università di Pisa
Enrica Capelli	Università di Pavia - Dipartimento di Genetica e Microbiologia
Giada Da Ros	Presidente Associazione CFS Aviano – Pordenone
Filippo Ferro	Direttore Clinica Psichiatrica - Chieti
Maria Adele Gianberardino	Università degli Studi G. D'Annunzio Chieti - Medicina Interna
Lorenzo Lorusso	Neurologo - Dipartimento di Neurologia - Azienda Ospedaliera "M.Mellini" Chiari (Bs)

Raffaella Michieli	Medicina generale Roma
Eligio Pizzigallo	Direttore Clinica Malattie Infettive “G. D'Annunzio” - P.O. “SS. Annunziata”
Umberto Tirelli	Dipartimento di Oncologia Medica Centro di Riferimento Oncologico, Istituto Nazionale Tumori di Aviano (Pordenone)

Grafica e impaginazione:

Dario Fella Agenas

Ha collaborato all'edizione di questo documento.
Gabriella Tavini, elaborazione dati SDO, Agenas.

Definizione e inquadramento della CFS/ME 1

Definizione di caso

La fatica, o “fatigue”, secondo la terminologia anglosassone più diffusa e pertinente, acuta o cronica, è un sintomo di malattia o disturbo della cenestesi al quale corrispondono definizioni differenti, a seconda del contesto fisiopatologico in cui il fenomeno si estrinseca.

Da un punto di vista metodologico, forma acuta e forma cronica della fatica vanno tenute distinte. La forma acuta corrisponde a una situazione fisiologica in cui i meccanismi di recupero conservano tutta la loro efficacia, permettendo quindi all’organismo di riacquistare il proprio equilibrio energetico, per mezzo di un adeguato periodo di riposo e/o attraverso il ripristino dei supporti energetici consumati.

La forma cronica corrisponde a una situazione patologica in cui il paziente non riesce a ristabilire un adeguato livello energetico neppure dopo un prolungato periodo di riposo e/o un’idonea terapia di supporto, spesso anche dopo la rimozione di evidenti cause scatenanti.

Nonostante sia possibile dare della fatica una definizione soddisfacente dal punto di vista descrittivo, il fenomeno resta problematico da inquadrare oggettivamente, anche tenuto conto del fatto che si presenta in ambiti eterogenei. La prima ragione di questo difficoltoso inquadramento clinico consiste nella soggettività dell'espressione sintomatologica, il cui carattere è eminentemente descrittivo e attinente al sistema auto-referenziale dell'individuo che ne è affetto. La fatica, a causa della natura squisitamente soggettiva che la caratterizza, si trova infatti al confine di tre ambiti strettamente e necessariamente correlati, ma che restano essenzialmente distinti, soprattutto dal punto di vista della metodologia d'indagine. Questi sono l'ambito biologico, quello psicologico e quello culturale, e la fatica è il sintomo che più di ogni altro è influenzato nella sua espressione ed entità clinica dalle interazioni reciproche di tali "ambienti" fisiopatologici.

Dalla mancanza di un'assoluta oggettività nella misurazione dell'entità dell'astenia deriva comprensibilmente una notevole difficoltà nel confronto delle relative casistiche.

La percezione della fatica è pertanto soggettiva. Non esiste una definizione esatta della fatica a causa del sovrapporsi della comune nozione di stanchezza al sintomo fatica clinicamente rilevante. Non è la stessa cosa della debolezza o affaticabilità muscolare o della depressione e non è una conseguenza aspecifica delle malattie croniche.

Per l'utilizzazione clinica può essere definita meglio come la difficoltà ad iniziare e sostenere le attività volontarie.

Da un punto di vista clinico, occorre distinguere la fatica periferica dalla fatica centrale. La prima definisce l'affaticabilità muscolare dovuta ad alterazioni muscolari o della giunzione neuro-muscolare; essa può essere misurata obiettivamente

dal tasso di declino del picco di forza generato durante la massima contrazione muscolare volontaria e si valuta con l'elettromiografia, con l'aumentata produzione di acido lattico durante l'esercizio, con la diminuzione della VO₂ max, ecc. Tipicamente la fatica periferica è quella propria della miastenia, delle miopatie mitocondriali, ecc.

La caratteristica della fatica centrale è una sensazione di costante esaurimento. La sua severità è indipendente dalla natura e dall'importanza della malattia di base che la sostiene (es.: sclerosi multipla, morbo di Parkinson, emicrania, malattie mitocondriali, ecc.) e va incontro a periodiche fluttuazioni in rapporto a stimoli fisiologici o psicologici diversi.

La patogenesi della fatica di origine centrale è complessa; essa caratterizza numerose patologie del sistema nervoso centrale e dell'apparato endocrino (in particolare dell'asse ipotalamo-ipofiso-surrenalico). Si associa spesso a sintomatologia dolorosa (fibromialgia), disturbi del sonno, alterazioni cognitive con disturbi della memoria e della concentrazione (fatica mentale), alterazioni del sistema autonomo (ipotensione ortostatica e/o neurologicamente mediata). La fatica mentale può essere misurata con i test neuropsicologici ed i relativi score e con i "motor-task processing". È spesso possibile documentare importanti alterazioni della perfusione e/o del metabolismo cerebrale mediante SPECT, PET ed RMN funzionale e perfusionale.

Oltre ad essere presente in numerose sindromi organiche e/o psichiatriche di varia natura ed eziologia, non ultima la depressione primaria, la fatica ha ricevuto soprattutto negli ultimi decenni una collocazione nosografica autonoma come "sindrome da fatica cronica" (CFS), soprattutto da quando un gruppo di studio internazionale¹ coordinato da CDC americani, ha proposto una nuova definizione di caso (Holmes et al. 1988) che, modificata da

Fukuda et al. degli stessi CDC, ha riscosso un consenso pressoché universale. Infatti, nel dicembre 1994, un gruppo internazionale di studio sulla sindrome da fatica cronica, convocato dai CDC di Atlanta e che comprendeva medici provenienti da varie specialità quali la medicina interna, l'infettivologia, la neurologia, l'immunologia, e l'oncologia, (rappresentata dal prof. Tirelli) ha pubblicato sugli *Annals of Internal Medicine* del 15 dicembre 1994², una nuova definizione di caso di sindrome da fatica cronica che rimpiazzava la definizione precedente pubblicata sei anni prima da Holmes e collaboratori¹. Nella classificazione dei CDC di Atlanta, che ancora oggi deve essere presa in considerazione e tenuta come base della definizione di sindrome da fatica cronica, un caso di sindrome da fatica cronica è definito dalla presenza delle seguenti condizioni:

- una fatica cronica persistente per almeno sei mesi che non è alleviata dal riposo, che si esacerba con piccoli sforzi, e che provoca una sostanziale riduzione dei livelli precedenti delle attività occupazionali, sociali o personali. Questa fatica cronica è una vera e propria spossatezza molto severa, sia mentale che fisica, che si determina anche con uno sforzo fisico minimo, oltre che ovviamente per definizione non dovuto ad una malattia nota e che differisce dalla sonnolenza e dalla mancanza di motivazione. Inoltre devono essere presenti quattro o più dei seguenti sintomi, anche questi presenti per almeno sei mesi:
- disturbi della memoria e della concentrazione così severi da ridurre sostanzialmente i livelli precedenti delle attività occupazionali e personali;
- faringite;
- dolori delle ghiandole linfonodali cervicali e ascellari; dolori muscolari e delle articolazioni senza infiammazione o rigonfiamento delle stesse;
- cefalea di un tipo diverso da quella eventualmente presente in passato;

- un sonno non ristoratore;
- debolezza post esercizio fisico che perdura per almeno 24 ore.

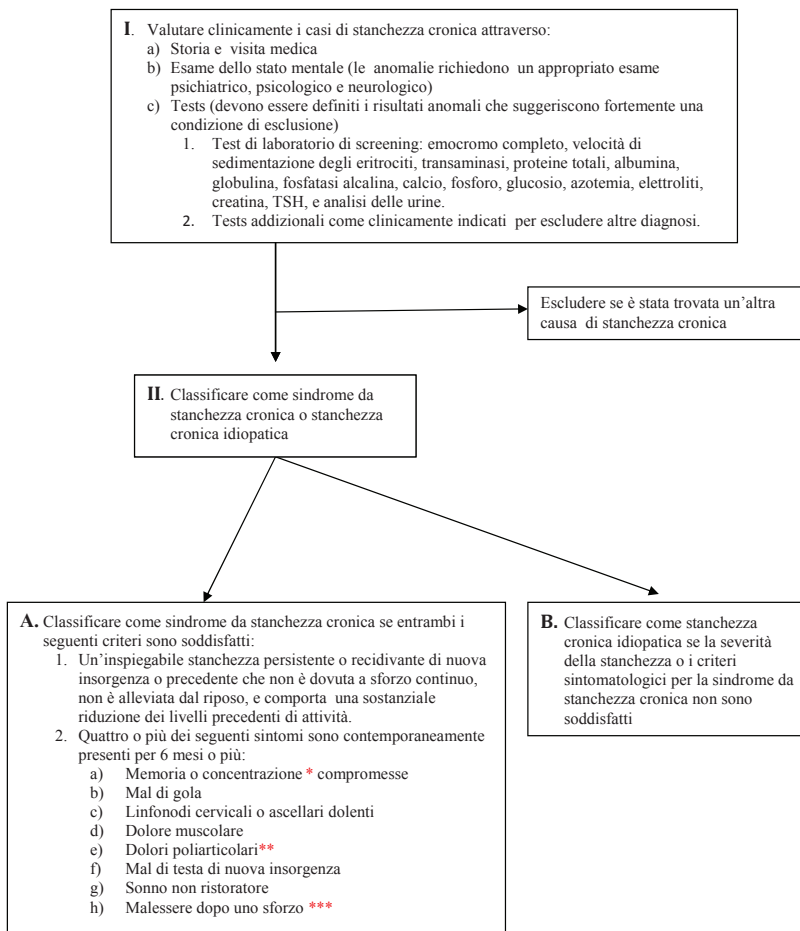
Ovviamente devono essere escluse tutte le condizioni mediche che possono giustificare i sintomi del paziente, per esempio ipotiroidismo, epatite B o C cronica, tumori, depressione maggiore, schizofrenia, demenza, anoressia nervosa, abuso di sostanze alcoliche ed obesità.

Se una stanchezza cronica, non spiegata e clinicamente valutata, non ottempera alla definizione suddetta di caso, si può parlare di stanchezza cronica idiopatica (vedi figura 1 del lavoro originale di Fukuda et al, modificata).

Nella successiva definizione di caso messa a punto da un panel di esperti canadesi, il cosiddetto Canadian Expert Consensus Panel³, che peraltro è sulla stessa falsariga della definizione dei CDC di Atlanta, si è voluto stressare quello che già nella definizione dei CDC di Atlanta era presente e cioè che oltre al sintomo fatica devono essere presenti un affaticamento severo post-attività fisica e quei disturbi neurocognitivi e del sonno che caratterizzano la sindrome. Infine, pur non essendovi delle indagini diagnostiche specifiche, nella maggior parte dei casi è possibile fare una diagnosi di sindrome da fatica cronica secondo i criteri diagnostici dei CDC di Atlanta seguendo accuratamente i criteri diagnostici della definizione stessa di caso.

Non sono tuttavia mancati anche di recente alcuni aggiornamenti proposti per facilitare la diagnosi clinica, che rimane ancora fondamentalmente una diagnosi di esclusione. Per esempio lo sforzo compiuto da un gruppo di ricercatori che hanno pubblicato sul Journal of Internal Medicine un articolo sull'encefalomielite dal titolo "Encefalomielite mialgica: criteri internazionali di consenso"⁴, pur apprezzabile, e oggetto di riflessione, non facilita la diagnosi di sindrome da fatica cronica che troviamo ancora giusto definire secondo i criteri di Fukuda (Figura 1) e collaboratori².

Figura 1: *Valutazione clinica e classificazione di Stanchezza Cronica (Fukuda e al. modificata)*



* Abbastanza severo da ridurre i livelli delle attività occupazionali, sociali o personali

** Senza gonfiore o arrossamento

*** Di durata maggiore di 24 ore

Key messages

- Il termine **fatica** (distinguibile in acuta e cronica) è di difficile definizione perché è un sintomo ed è fortemente dipendente dal contesto fisiopatologico in cui si estrinseca.
- **La forma cronica** è una situazione patologica in cui il paziente non riesce a recuperare un adeguato livello energetico dopo un prolungato periodo di riposo e/o terapia di supporto, e anche dopo la rimozione delle cause scatenanti.
- **La fatica** è di difficoltoso inquadramento clinico per la soggettività dell'espressione sintomatologica, in quanto è sintomo prevalentemente descrittivo e collegato al sistema auto-referenziale dell'individuo che ne è affetto e per l'assenza di marcatori biologici o indagini strumentali che permettono di quantificarla.
- Dal punto di vista clinico la fatica è distinta in periferica, da alterazioni muscolari o della giunzione neuro-muscolare, e centrale, patologie del sistema nervoso centrale e dell'apparato endocrino.
- La fatica ha ricevuto una collocazione nosografica autonoma come "sindrome da fatica cronica (CFS)", da un gruppo di studio internazionale, coordinato da CDC americani, proponendo una nuova definizione di caso (1988) e modificata da Fukuda et al. (1994) e ulteriore modifica dal Canadian Expert Consensus Panel (2003), dove si è voluto stressare quello che già era presente nei CDC, oltre al sintomo fatica devono essere presenti un fatica severa post-attività fisica e disturbi neurocognitivi e del sonno che caratterizzano la sindrome. La diagnosi di CFS è comunque una diagnosi di esclusione.

- Recentemente è stato proposto di sostituire la definizione di CFS/ME con “Encefalomielite mialgica”.

Bibliografia

1. Holmes GP, Kaplan JE, Gantz NM, et al. (1988) Chronic fatigue syndrome: a working case definition. *Ann Intern Med* 108:387-9
2. Fukuda K, Straus SE, Hickie I, et al. (1994) The Chronic Fatigue Syndrome: a comprehensive approach to its definition. *Ann Intern Med* 121: 953-9
3. Canadian Expert Consensus Panel Clinical Case Definition for ME/CFS (2003) *J Chronic Fatigue Syndr* 11: 7-116.
4. Carruthers BM, van de Sande MI, De Meirleir KL, et al. (2011) Myalgic encephalomyelitis: International Consensus Criteria. *J Intern Med* 270 :327-38

Diagnosi differenziale **2** della CFS/ME

Nel 1994, vista la complessità della CFS/ME e i problemi metodologici associati con il suo studio, Fukuda et al¹ hanno proposto un approccio comprensivo, sistematico ed integrato per la valutazione, la classificazione e lo studio delle persone affette da questa condizione e da altre patologie caratterizzate dalla fatica. Le linee guida di Fukuda, ancora oggi largamente impiegate nella ricerca clinica e sperimentale, includono raccomandazioni per la valutazione clinica delle persone che lamentano fatica, una nuova definizione di caso per la CFS/ME – la precedente risaliva al 1988² – ed una strategia per dividere in sottogruppi pazienti affetti da CFS/ME per le indagini scientifiche.

La CFS/ME è clinicamente definita come condizione caratterizzata da fatica severa ed invalidante, contornata da una combinazione di sintomi che ricoprono un ruolo importante nell'insorgenza di deficit auto-riferiti di concentrazione e memoria a breve termine, disturbi del sonno e dolore muscolo scheletrico. La diagnosi di CFS/ME può essere posta solo dopo aver escluso cause di fatica cronica mediche e psichiatriche.

Di particolare importanza è la comprensione del legame esistente fra CFS/ME e altre sindromi neuropsichiatriche. Queste ultime rappresentano una cospicua risorsa di potenziali fattori confondenti per gli studi sulla CFS/ME. Disturbi somatoformi, ansia, disturbi dell'umore e altre sindromi ben definite dal punto di vista sintomatico, possono manifestarsi accompagnate da fatica severa e da molteplici sintomi somatici e psicologici e sono più frequentemente diagnosticate in popolazioni affette da fatica cronica³⁻⁵ e CFS/ME^{6,7} rispetto alla popolazione generale.

Negli USA il 24% della popolazione adulta generale ha sperimentato una condizione di fatica per 2 o più settimane, con percentuali di impossibilità nell'individuare una causa medica che vanno dal 59 al 64%^{8,9}. Non sono ancora disponibili in Italia stime della prevalenza e dell'incidenza della CFS/ME. Tuttavia nel 1994 è stato pubblicato un articolo¹⁰ riguardante la prevalenza della CFS/ME in 127 pazienti italiani con fatica. Di questi, il 30% non soddisfaceva il secondo criterio maggiore (era stata identificata un'altra patologia come causa della fatica) o non soddisfaceva nessuno dei criteri di inclusione. Il 28.5% dei pazienti, invece, restava senza una diagnosi definitiva, al 59% veniva posta diagnosi di natura psichiatrica e solo al 9.5% dei pazienti che aveva completato lo studio (6/63) veniva posta diagnosi di CFS/ME.

Quando la fatica auto-riferita dal paziente perdura da un mese o più, si parla di fatica prolungata. Se la fatica persiste oltre i 6 mesi è definita fatica cronica.

La presenza di una fatica prolungata o cronica richiede una valutazione clinica volta all'identificazione delle condizioni sottostanti o contribuenti, che potrebbero richiedere un trattamento. Ulteriori diagnosi o classificazioni dei casi di fatica

cronica non possono essere fatti in assenza di tale valutazione, che deve necessariamente includere l'esame delle seguenti aree:

- Anamnesi che valuti le circostanze mediche e psicosociali all'esordio della fatica; depressione e altre condizioni psichiatriche; abuso di alcol o altre sostanze; uso corrente di farmaci su prescrizione o da banco o di integratori alimentari;
- Valutazione dello stato mentale per identificare disturbi dell'umore, della funzione intellettuale, della memoria e della personalità, ritardo psicomotorio. L'evidenza di un disturbo psichiatrico, psicologico o neurologico richiede un consulto specialistico;
- Accurato esame fisico, somministrazione di scale di valutazione per la fatica, come la Fatigue Impact Scale (FIS), di semplice utilizzo e facilmente somministrabile (nove items con sette livelli di risposta), la Fatigue Severity Scale (FSS), o altre tecniche di valutazione multidimensionale;
- Un minimo set di esami di screening laboratoristico, che include: emocromo con formula leucocitaria, VES, transaminasi, proteine totali, albumina, globuline, fosfatasi alcalina, calcio, fosforo, glucosio, azoto, elettroliti e creatinina, sideremia, ferritina, CPK, dosaggio del TSH ed esame urine.

Alcuni test possono essere indicati, in maniera specifica per ogni paziente, per confermare o escludere altre diagnosi quali la sclerosi multipla e la miastenia gravis.

Fatta eccezione per i test necessari all'esclusione di altre condizioni patologiche, *non esistono a tutt'oggi test diagnostici per la CFS*, a meno che non facciano parte di un protocollo di ricerca. Al paziente dovrebbe essere spiegato che questi test

vengono eseguiti a scopo di ricerca e non sono utili per la diagnosi o il management. Nella pratica clinica *non sono raccomandati altri test aggiuntivi di laboratorio o di neuroimaging* per la diagnosi della CFS. I test dovrebbero essere volti soltanto ad escludere o confermare altre possibilità eziologiche. Esempi di test specifici che non confermano o escludono la diagnosi di CFS comprendono:

- test sierologici per Epstein-Barr virus (EBV), per i retrovirus (ad esempio XMRV), per l'herpes virus 6 (HHV-6), per gli enterovirus (ad esempio i COXSA-CKIE B virus);
- test serologici per candida albicans;
- esami immunologici, incluse popolazioni cellulari;
- studi di imaging, incluse PET e SPET cerebrali.

Condizioni che spiegano la fatica cronica

Le seguenti condizioni escludono la diagnosi di una condizione di fatica cronica inspiegabile:

1. Ogni condizione clinica attiva che possa spiegare la presenza di fatica cronica¹¹, quali ipotiroidismo non trattato, apnea notturna e narcolessia, condizioni iatrogene quali gli effetti collaterali di un farmaco;
2. Ogni condizione clinica precedentemente diagnosticata la cui risoluzione non è stata documentata al di là di ogni ragionevole dubbio clinico e la cui continua attività possa spiegare il sintomo della fatica cronica. Queste condizioni includono anche tumori maligni precedentemente trattati e casi non risolti di epatite B o C di origine virale;
3. Ogni diagnosi passata o corrente di depressione maggiore con elementi psicotici o melancolici, disturbo bipolare, schizofrenia di ogni sottotipo, disturbi di delirio di ogni sottotipo, demenza di ogni sottotipo, anoressia o bulimia nervose;

4. Abuso di alcool o di altre sostanze a partire dai 2 anni precedenti l'esordio della fatica cronica;
5. Obesità severa, definita attraverso l'indice di massa corporea (BMI) [indice di massa corporea = peso in kilogrammi/(altezza in metri)²], maggiore o uguale a 45.

Ogni reperto inspiegabile di anormalità all'esame fisico, dei test di laboratorio o di imaging, che suggerisce fortemente la presenza di una condizione di esclusione, deve essere risolto prima di porre una qualunque diagnosi.

Condizioni che non spiegano adeguatamente la fatica cronica

Le seguenti condizioni non escludono la diagnosi di fatica cronica inspiegabile:

1. Ogni condizione definita in primo luogo da sintomi che non possono essere confermati mediante test di laboratorio, incluse la Fibromialgia, i disturbi d'ansia, i disturbi somatoformi, la depressione non-psicotica o non-melancolica, la nevralgia, la sensibilità chimica multipla;
2. Ogni condizione posta sotto specifico trattamento per alleviare tutti i sintomi ad essa legati e per cui l'adeguatezza del trattamento è stata documentata. Queste condizioni includono l'ipotiroidismo, per cui è stata verificata l'adeguatezza dell'ormone sostitutivo tramite misurazione dei livelli di TSH o l'asma, in cui l'adeguatezza del trattamento è stata determinata mediante esame della funzionalità polmonare o altri test;
3. Ogni condizione, come la malattia di Lyme o la sifilide, trattata definitivamente prima dell'esordio della fatica;
4. Ogni reperto isolato alterato dell'esame fisico, degli esami di laboratorio o dei test di imaging che risulta

insufficiente per suggerire in maniera forte la presenza di una condizione di esclusione. Queste condizioni includono l'elevato titolo di anticorpi anti-nucleo (ANA), che è inadeguato a supportare la diagnosi di un connettivite in assenza di altre evidenze cliniche o di laboratorio.

Patologie che hanno caratteristiche in comune con la CFS/ME

I sintomi della fatica cronica, così come i sintomi della sindrome della fatica cronica, si presentano spesso in associazione con altre patologie cosiddette funzionali, quali la Fibromialgia (FM), la sensibilità chimica multipla, la sindrome dell'intestino irritabile ed il disordine dell'articolazione temporo-mandibolare, la sindrome della gambe senza riposo, la dismenorrea la cistite interstiziale la cefalea muscolo tensiva ecc.¹²⁻¹⁴ (si veda figura 2).

Figura 2 *Spettro delle sindromi in comune (MPS, sindrome miofasciale; TMJD, disordine temporo-mandibolare; MT, muscolo tensiva; I, primaria; MCS, sensibilità chimica multipla).*



La sensibilità chimica multipla è una sindrome immunotossica infiammatoria di intolleranza ambientale completa alle sostanze chimiche, onde elettromagnetiche o radiazioni nucleari, che può colpire vari apparati ed organi. I sintomi si verificano in risposta all'esposizione a svariati composti chimicamente indipendenti e non correlati presenti nell'ambiente in dosi anche di molto inferiori da quelle tollerate dalla normale popolazione. Frequentemente i sintomi vanno e scompaiono quando l'agente viene allontanato. La malattia è più frequente nei paesi industrializzati ed ha un rapporto diretto con l'inquinamento ambientale. I sintomi sono vaghi e ricorrenti, colpiscono soprattutto l'apparato respiratorio con distress respiratorio, bronchite cronica e asma, disturbi a carico dell'orecchio-naso-gola, inoltre si associano debolezza muscolare e stanchezza, confusione e disturbi della memoria, disturbi dell'umore, ansia generalizzata, attacchi di panico e disturbo da stress post-traumatico, malattie autoimmuni, disfunzione del tratto gastrointestinale e genito-urinario e dolori articolari migratori, fino a quadri neurologici simili alla sclerosi multipla. Il riconoscimento della malattia è controverso; si parla di presunta malattia, che secondo i sostenitori della sua esistenza sarebbe dovuta ad una incapacità di tollerare sostanze chimiche ed ambientali anche a bassissimi dosaggi. Data la frequente mancanza di riproducibilità del fenomeno di intolleranza, riferito dai pazienti, la malattia è tuttora oggetto di dibattito nel mondo scientifico: la MCS è oppure no un disturbo psicosomatico? Tale quesito è collegato all'osservazione di un'elevata percentuale di pazienti affetti con problemi psicologici. In molti casi i disturbi sembrano essere legati alla percezione della esposizione che ad un effettivo contatto. A causa della mancanza di chiari e documentati meccanismi patogenetici e di biomarkers misurabili, questi pazienti sono generalmente ignorati dai sistemi sanitari e sociali, e vengono etichettati come affetti da una forma psicogena con sintomi inspiegabili. Comunque questi pazienti, soprattutto nello stadio avanzato, hanno una qualità della vita completamente compromessa. La prevalenza della malattia è in aumento^{15,16}.

I disturbi della articolazione temporo-mandibolare (DTM) si presentano come dolori facciali, cefalea, dolore al collo, alle orecchie e alla mandibola. Questa disfunzione è più frequente nella donna e si associa a disturbi dell'umore, a malattie infiammatorie e degenerative, nonché in associazione alla fibromialgia¹⁷.

La sindrome delle gambe senza riposo, conosciuta anche come di Restless Legs Syndrome (RLS) è una patologia caratterizzata dalla necessità di muovere le gambe, associata a sensazioni di "fastidio alle gambe", con parestesie sottoforma di formicolio, bruciore o lieve dolore. Nella maggior parte dei casi compare a riposo, peggiora nelle ore serali, si attenua con il movimento e, interferendo con l'addormentamento ed il riposo notturno, causa insonnia. Si pensa che la causa possa essere una disfunzione del sistema dopaminergico ed è frequentemente associata a una carenza di ferro. Altre condizioni patologiche associate alla RLS includono la carenza di folati e magnesio, le varici venose, le apnee del sonno, l'uremia, il diabete, le patologie tiroidee, le neuropatie periferiche, il morbo di Parkinson, la sclerosi multipla e le malattie autoimmuni come la sindrome di Sjögren, il morbo celiaco, l'artrite reumatoide e la fibromialgia. La RLS può peggiorare in gravidanza. Alcuni farmaci possono peggiorare una RLS preesistente o esserne la causa, come si verifica assumendo alcuni antiemetici, antistaminici, antispastici, alcuni anticonvulsivanti ed infine molti antidepressivi¹⁸.

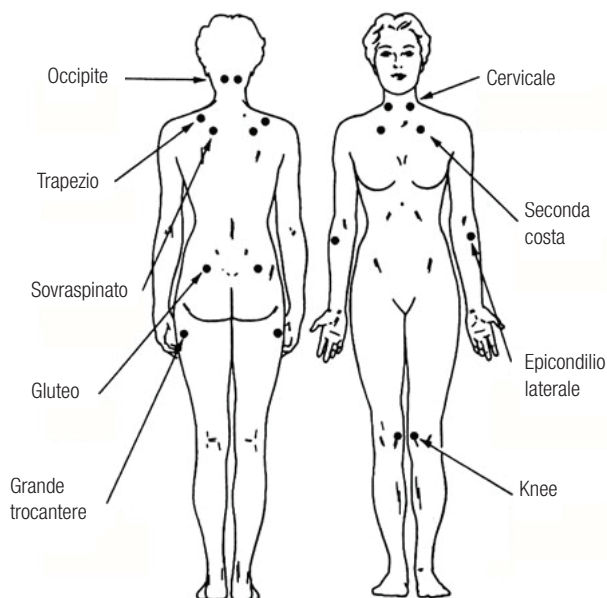
La cefalea di tipo tensivo è la più frequente fra tutte le cefalee e colpisce con alta frequenza il sesso femminile. È caratterizzata da dolore di tipo costrittivo, spesso associato ad un aumentato tono dei muscoli della testa e soprattutto del collo (il termine "tensivo" indica proprio il propagarsi del dolore a seguito della contrazione e tensione di tali muscoli). Oggi si pensa che la cefalea di tipo tensivo non abbia una causa specifica ma sia legata ad una alterazione dei mediatori encefalici. Lo stress, un sonno non ristoratore, disturbi temporo-mandibolari e postura inadeguata possono essere cause scatenanti. Per tali ragioni la cefalea di tipo tensivo è spesso in overlap con le sindromi sopramenzionate¹⁹.

La Fibromialgia è una condizione cronica non infiammatoria caratterizzata da dolorabilità diffusa, rigidità o dolore muscolare o articolare, e la presenza di dolore alla digitopressione di specifici punti anatomici chiamati tender points (TP)²⁰. *Tutti gli studi concordano nel dire che la FM sia maggiormente rappresentata nel sesso femminile, con un rapporto f/m variabile fino a 8/1.*

Secondo l'American College of Rheumatology (ACR 1990), la FM è diagnosticata facendo riferimento ai seguenti criteri²¹:

- 1) Presenza di dolore diffuso simmetrico della durata di almeno tre mesi
- 2) Dolorabilità alla digitopressione in almeno 11 dei 18 tender points:

Figura 3 *Criteri diagnostici ACR 1990*



Occipite	(bilaterale, all'inserzione del muscolo sottocipitale)
Trapezio	(bilaterale, al punto mediano del margine superiore del muscolo trapezio)
Seconda costa	(bilaterale, alla seconda sicondrosi costocondrale, appena a lato delle giunzioni sulla superficie delle coste)
Grande Trocantere	(bilaterale posteriormente alla prominente trocanterica)
Ginocchio	(bilaterale in corrispondenza del cuscinetto adiposo mediale del ginocchio, in sede prossimale rispetto alla linea articolare)
Cervicale	(bilaterale, superficie anteriore dei legamenti intertrasversari C5-C7)
Sovrasoinato	(bilaterale, all'origine del muscolo sovraspinato, al di sopra della spina scapolare, in prossimità del margine mediale della scapola)
Epicondilio laterale	(bilaterale, punto situato 2 cm al di sotto dell'ipocondilo laterale)
Gluteo	situato su quadrante supero esterno della natica, nella plica anteriore del grande gluteo)

Più recentemente, l'American College of Rheumatology ha introdotto i nuovi criteri, riportati in tabella 1²².

Questi nuovi criteri eliminano la valutazione dei tender point ma aggiungono la valutazione dei sintomi disfunzionali, che hanno sì un ruolo importante nella sindrome fibromialgica, ma che sono anche spesso condivisi con altre sindromi disfunzionali, compresa la CFS.

Tabella 1 *Sintomi principali della fibromialgia***Tipici**

Dolore
 Fatica o astenia
 Disfunzioni del sonno

Frequenti

Mialgia e disfunzioni muscolari
 Rigidità
 Sensazione di gonfiore
 Parestesie

Aggiuntivi

Neurologici
 Neurocognitivi
 Neuroendocrini
 Autonomici

Sindromi associate

Sindrome della stanchezza cronica
 Emicrania o cefalea
 Dismenorrea
 Colon irritabile
 Sindrome della "Gamba senza riposo"
 Sindrome "sicca"
 Fenomeno di Raynaud
 Sindrome uretrale femminile
 Vessica irritabile

La FM è caratterizzata da una severa inabilità nello svolgere le comuni attività quotidiane, oltre ad avere un impatto negativo sulla maggior parte degli aspetti legati alla qualità della vita²³⁻²⁴. Circa 2/3 dei pazienti riferiscono di avere dolore ovunque (“dalla testa ai piedi”); questo sintomo in particolare è risultato utile nel differenziare la FM da altre condizioni²⁵. Il dolore può essere descritto dal malato con una combinazione di termini quali scottante, bruciante, vibrante, battente, martellante, profondo, tagliente (tabella 1). Frequentemente viene riferita la sensazione di “ammaccatura” o “corpo battuto” ovunque²⁶. Il dolore è spesso aggravato dall’umidità, dal freddo, dall’ansia, dallo stress, dal sovraccarico o dall’inattività, dal sonno disturbato e dal rumore^{27,28}.

I sintomi prevalentemente lamentati dai pazienti affetti da FM, oltre al dolore, sono la fatica, crampi e parestesie, disturbi del

sonno e difficoltà cognitive, insieme a disturbi di tipo psichiatrico (ansia, depressione ed attacchi di panico), dispepsia e colon irritabile, vaginismo e dismenorrea (si veda tabella 1).

La fatica è piuttosto comune nella FM, soprattutto al mattino. I pazienti spesso si svegliano sentendosi già stanchi o più stanchi di quando sono andati a letto. La fatica, moderata o severa, è presente dal 75% al 90% dei pazienti^{29,30}. Talvolta il paziente fibromialgico descrive la propria stanchezza come sensazione di debolezza generale. Un normale esercizio fisico o intellettuale può richiedere un tempo imprecisato per il recupero dello stato precedente di funzionalità e competenza. La fatica può essere causata da molti e differenti meccanismi (tabella 2). La fatica al risveglio è tipica della FM, risultato di un sonno inadeguato quali - o quantitativamente, non ristoratore peggiorato dal dolore e deve essere attentamente differenziata dalla sonnolenza.

Tabella 2 Cause di fatica²¹

Fatica	Descrizione
Strutturale	Causata da anomalie scheletriche (in rapporto con il peso)
Muscolare	Associata a disfunzioni muscolari e che si evidenzia con il movimento
Al risveglio	Associata a sonno non ristoratore o a farmaci
Motivazionale	Carenza di stimoli all'attività, solitamente in presenza di depressione
Ipo-ossigenazione	Incapacità di fornire ai tessuti un'adeguata ossigenazione
Metabolica	Le cellule non sono in grado di creare energia per utili funzioni

La fatica muscolare si riscontra comunemente, mentre la fatica “motivazionale” è solitamente associata alla depressione, presente nel 30% o più dei malati di fibromialgia²⁶.

La fatica nella FM è direttamente correlata a dolore, severità di malattia e disabilità funzionale³¹.

La Sindrome della Fatica Cronica spesso è in sovrapposizione con la Fibromialgia. A dispetto delle definizioni in apparenza contrastanti delle due sindromi, *è stato stimato che il 20-70% dei pazienti con FM soddisfa anche i criteri per la CFS/ME e, viceversa, il 35-70% dei pazienti con CFS/ME presenta anche una FM concomitante*³².

Rispetto ai pazienti affetti solo da fibromialgia, quelli che soddisfacevano i criteri per entrambe le sindromi erano sottoposti a un peggior decorso di malattia, una peggiore salute generale, maggior numero di sintomi diversi da quelli tipici della CFS/ME ed un maggiore impatto sulla qualità della vita. Il rapporto fra numero di sintomi totali e numero di sintomi non-CFS era risultato il miglior fattore predittivo di comorbidità con la CFS³².

La sovrapposizione in termini di definizione, sintomi, caratteristiche dei pazienti e trattamenti per queste due sindromi somatiche funzionali hanno portato alcuni ricercatori a pensare che queste due condizioni debbano essere considerate come differenti manifestazioni degli stessi processi biomedici e psicosociali³³. Infatti, una differente espressione di una comune fisiopatologia potrebbe spiegare l'ampia sovrapposizione esistente fra le due condizioni³⁴.

Anche l'evidenza clinica ci suggerisce un'elevata frequenza di sovrapposizione fra le due sindromi. Se chiediamo ai pazienti affetti da CFS/ME e da FM di quantificare il loro grado di fatica e di dolore mediante una scala analogica visiva (VAS), possiamo notare che non sussistono differenze significative in termini di

fatica, mentre il dolore è solo mediamente ridotto nei pazienti con CFS/ME. Quanto alla fatica, sebbene non sussistano differenze in termini quantitativi, solitamente il paziente con FM riferisce una fatica esclusivamente legata al dolore, evidenziabile mediante correlazione fra VAS dolore e VAS fatica in questi pazienti, non osservabile nei pazienti con CFS. Queste osservazioni ci portano inevitabilmente a mantenere la separazione fra le due sindromi, ma non deve indurci a non considerare, fra di esse, la possibile concomitanza. Dal punto di vista clinico, la capacità di un medico di diagnosticare una sovrapposizione fra le sindromi in un determinato paziente potrebbe infatti aiutarlo nel considerare opzioni di trattamento alternative, con risultati più soddisfacenti.

Key messages

- Meccanismi etiopatogenetici comuni fra le sindromi simili
- Alterata sensibilizzazione centrale
- Stretta associazione con il genere femminile
- Il disturbo del sonno appare comune

Bibliografia

1. K, Straus SE, Hickie I, Sharpe MC, et al. (1994) The chronic fatigue syndrome: a comprehensive approach to its definition and study. International Chronic Fatigue Syndrome Study Group. *Ann Intern Med* 15:953-9
2. Holmes GP, Kaplan JE, Gantz NM, et al. (1988) Chronic fatigue syndrome: a working case definition. *Ann Intern Med* 108:387-9
3. Manu P, Matthews DA, Lane TJ (1991) Panic disorder among patients with chronic fatigue. *South Med J* 84:451-6
4. Manu P, Lane TJ, Matthews DA (1989) Somatization disorder in patients with chronic fatigue. *Psychosomatics* 30: 388-95
5. Kruesi MJP, Dale J, Straus SE (1989) Psychiatric diagnoses in patients who have chronic fatigue syndrome. *J Clin Psychiatry* 50:53-6
6. Wessely S, Powell R (1989) Fatigue syndromes: a comparison of chronic postviral fatigue with neuromuscular and affective disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 42:940-8
7. Swartz MN (1988) The chronic fatigue syndrome-one entity or many? *N Engl J Med* 319:1726-8.
8. Walker EA, Katon WJ, Jemelka RP (1993) Psychiatric disorders and medical care utilization among people in the general population who report fatigue. *J Gen Intern Med* 8:436-40

9. Kroenke K, Wood DR, Mangelsdorff AD, et al. (1988) Chronic fatigue in primary care. Prevalence, patient characteristics, and outcome. *JAMA* 206:929-34
10. Conti F, Priori R, De Petrillo G, et al (1994) Prevalence of chronic fatigue syndrome in Italian patients with persistent fatigue. *Ann Ital Med Int* 9: 219-22
11. Kuczmarski RJ (1992) Prevalence of overweight and weight gain in the United States. *Am J Clin Nutr* 55(2S): 495-502
12. Aaron LA, Burke MM, Buchwald D (2000) Overlapping conditions among patients with chronic fatigue syndrome, fibromyalgia, and temporomandibular disorder. *Arch Intern Med* 24:221-7
13. Jason LA, Taylor RR, Kennedy CL (2000) Chronic fatigue syndrome, fibromyalgia, and multiple chemical sensitivities in a community-based sample of persons with chronic fatigue syndrome-like symptoms. *Psychosom Med* 62:655-63
14. Buchwald D, Garrity D (1994) Comparison of patients with chronic fatigue syndrome, fibromyalgia, and multiple chemical sensitivities. *Arch Intern Med* 154:2049-53
15. Cooper C (2007) Multiple chemical sensitivity in the clinical setting. *Am J Nurs* 107:40-7
16. De Luca C, Raskovic D, Pacifico V, et al. (2011) The search for reliable biomarkers of disease in multiple chemical sensitivity and other environmental intolerances. *Int J Environ Res Public Health* 8:2770-97

17. Dym H, Israel H (2012) Diagnosis and treatment of temporomandibular disorders. *Dent Clin North Am* 56:149-61
18. Pantaleo NP, Hening WA, Allen RP, Earley, CJ (2010). Pregnancy accounts for most of the gender difference in prevalence of familial RLS. *Sleep Med* 11: 310-3
19. Leistad RB, Nilsen KB, Stovner LJ, et al. (2008) Similarities in stress physiology among patients with chronic pain and headache disorders: evidence for a common pathophysiological mechanism? *J Headache Pain* 9:165-75
20. Bennett RM, Smythe HA, Wolfe F (1989) Recognizing fibromyalgia. *Patient Care* 23:60-83
21. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, et al. (1990) The American College of Rheumatology Criteria for the Classification of Fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis Rheum* 33:160-72
22. Frederick Wolfe, Daniel J. Clauw, Mary-Ann et al. (2010) Preliminary Diagnostic Criteria for Fibromyalgia and Measurement of Symptom Severity. *Arthritis Care & Research* 62:600–10
23. Wolfe F, Hawley DJ (1997) Measurement of the quality of life in rheumatic disorders using the EuroHRQoL. *Br J Rheumatol* 36: 786-793
24. Bergman S (2005) Psychosocial aspects of chronic widespread pain and fibromyalgia. *Disabil Rehabil* 27: 675-683

25. Häuser W, Akritidou I, Felde E, et al. (2008) Steps towards a symptom-based diagnosis of fibromyalgia syndrome. Symptom profiles of patients from different clinical settings. *Z Rheumatol* 67:511-5
26. Jain KA, Carruthers M, Van De Sande MI, et al. (2003) Fibromyalgia Syndrome: Canadian clinical working Casa Definition, diagnostic and treatment protocols – A consensus document. *J Musculoskeletal Pain* 4:3-107
27. Leavitt F, Katz RS, Golden HE, et al. (1986) Comparison of pain properties in fibromyalgia patients and rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum.* 29: 775-81
28. Campbell SM, Clark S, Tindall EA, et al. (1983) Clinical characteristics of fibrositis. I. A “blinded,” controlled study of symptoms and tender points. *Arthritis Rheum.* 26:817-24
29. Lessard JA, Russell IJ. Fibrositis/fibromyalgia in private rheumatology practice; systematic analysis of a patient data base. 1989 (unpublished) Reported in: Fibrositis/fibromyalgia (Chapter 23), in the *Clinical and Scientific Basis of Myalgia Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome*. Editors: Hyde BM, Goldstein J, Levine P. The Nightingale Research Foundation, Ottawa, Canada, 1992
30. Russell IJ. Fibrositis/fibromyalgia (Chapter 23), in the *Clinical and Scientific Basis of Myalgia Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome*. Editors: Hyde BM, Goldstein J, Levine P. The Nightingale Research Foundation, Ottawa, Canada, 1992

31. Pellegrino MJ (1990) Atypical chest pain as an initial presentation of primary fibromyalgia. *Arch Phys Med Rehabil* 71: 526-8
32. White KP, Speechley M, Harth M et al. (2000) Co-existence of chronic fatigue syndrome with fibromyalgia syndrome in the general population - a controlled study. *Scand J Rheumatol* 29:44-51
33. Wessely S, Nimnuan C, Sharpe M (1999) Functional somatic syndromes: one or many? *Lancet* 354:936-9
34. Hudson JI, Pope HG Jr (1990) Affective spectrum disorder: does antidepressant response identify a family of disorders with a common pathophysiology? *Am J Psychiatry* 147:552-64

Fattori socio-culturali **3**

È esperienza comune, e dimostrata anche dai dati di Health Search, che le donne sono le più numerose frequentatrici degli studi medici (58% degli accessi ambulatoriali). Le ragioni sono riferibili al ruolo che hanno nella famiglia dovendo interessarsi della gestione della casa ed anche perché tendono ad ammalarsi di più¹.

Il 20% degli uomini e il 25% delle donne lamentano fatica che frequentemente li conduce a rivolgersi dal loro medico di famiglia. I dati della letteratura sulla fatica documentano che vi è una consistente preferenza della fatica per le donne con un rapporto di 1.5:1. Le ragioni sono molteplici e possono essere riassunte in:

- a) la tendenza da parte delle donne a dare più importanza e a riferire più facilmente al medico i sintomi rispetto agli uomini che invece cercano di minimizzare ritenendoli di scarsa importanza;

- b) la tendenza delle donne ad avvertire maggiormente la fatica per il duplice ruolo in ambito familiare e sociale e quindi perché sottoposte ad una maggiore quantità di ore di lavoro;
- c) le donne sono soggette ad andare più facilmente incontro a depressione, condizione che è strettamente associata alla fatica. Quest'ultimo aspetto determinerebbe una maggiore incidenza, della sindrome, nelle classi meno abbienti². La letteratura nordamericana ha riportato che sono afflitti maggiormente i bianchi rispetto agli ispanici e neri americani. A questi dati generali, che si riflettono anche per quanto riguarda la sindrome della fatica cronica, si aggiunge che il sesso femminile ha maggior tendenza ad andare incontro a infezioni e sintomi influenzali³.

Per gli aspetti socio-culturali ed economici vi sono diversi dati nei vari paesi; per esempio nell'America settentrionale le donne affette da CFS/ME svolgono lavori specializzati senza uno specifico rapporto con la scolarità e lo stato civile. Come conseguenza della malattia le pazienti non sono occupate o svolgono attività a tempo parziale^{4,5}. In Australia, è confermato che non esiste un legame con le diverse classi sociali e si riscontrano problemi nel frequentare l'ambiente scolastico e quello lavorativo. Lo stesso studio fornisce un tipico profilo delle pazienti donne affette da CFS/ME: giovani, di razza bianca e donne in carriera ("successful women")^{6,7}. Per quanto riguarda l'Asia, uno studio coreano conferma i dati australiani⁸. Per il continente europeo, in Inghilterra e in Olanda non è stata evidenziata una differenza di prevalenza tra classi sociali, si è riscontrata invece una maggiore disabilità fisica e co-morbidità psicologica nei soggetti con CFS/ME rispetto a pazienti con sola astenia^{9,10}. Uno studio olandese, che ha confrontato le differenze socio-demografiche, ha mostrato che nelle pazienti con CFS/ME, rispetto a quelle con sola fatica,

vi è sempre un basso livello di scolarità e lavorativo e che sono divorziate e/o vedove¹¹.

In Italia non esistono studi significativi sulla patologia. I pochi studi esistenti non permettono di ottenere dati completi ed esaustivi¹²⁻¹⁴. Il più recente lavoro esamina circa ottantuno schede di pazienti affetti da CFS/ME raccolte da un'associazione non profit. Dalle risposte fornite risulta che la maggior parte sono delle pazienti che svolgono l'attività di impiegate e casalinghe con un basso livello di scolarità (elementare e di licenza media inferiore). Comunque, anche quest'articolo, con i limiti metodologici, conferma i dati della letteratura internazionale di un'eguale distribuzione tra le varie classi sociali e che tutte le categorie sono interessate dalla malattia¹⁴.

In conclusione, i risultati della letteratura internazionale sono omogenei per quanto riguarda i fattori socio-culturali ed economici, che quindi possono essere riassunti in questo modo, i soggetti con CFS/ME sono soprattutto: donne giovani, con un interessamento di tutte le categorie sociali, con una lieve preferenza per le casalinghe, e con una scolarità medio-bassa.

Un recente lavoro di meta analisi ha documentato che le pazienti con sindrome della fatica cronica hanno un ridotto ruolo sociale che si riflette su una ridotta possibilità di instaurare rapporti interpersonali o di fare una programmazione delle future attività personali o professionali. Non è secondario sulla qualità della vita anche l'atteggiamento del curante nei confronti della malattia e della paziente stessa¹⁵.

Per quanto riguarda la popolazione italiana sarebbe auspicabile uno studio più ampio e completo con un approccio metodologico attentamente pianificato.

Key Messages

- Le donne sono quelle che si rivolgono di più al medico curante per lamentare il sintomo fatica (25%) rispetto agli uomini (20%), in un rapporto di 1.5:1;
- Le ragioni sono di natura socio-culturale perché la donna è impegnata su due fronti quello familiare e sociale con un maggior impegno lavorativo giornaliero;
- Un'altra ragione è dovuta alle caratteristiche fisiologiche del sesso femminile come per esempio la tendenza ad andare incontro a infezioni;
- La letteratura scientifica internazionale descrive una tipologia di paziente affetta da CFS/ME: giovane donna, di razza bianca, con uguale interessamento di tutte le classi sociali con una leggera preferenza per le casalinghe, con basso livello di scolarità;
- Le pazienti con CFS/ME hanno un ridotto ruolo sociale conseguente alle caratteristiche della malattia perché sono costrette a ridurre i rapporti interpersonali e si sentono abbandonate anche per un diverso atteggiamento del curante nei confronti della malattia.

Bibliografia

1. Fowler RA, Sabur N, Li P, Juurlink DN, et al. (2007) Sex- and age-based differences in the delivery and outcomes of critical care. *CMAJ* 177:1513-9
2. Wessely S, Hotopf M, Sharpe M. *Chronic fatigue and its syndromes*. London, Oxford University Press, 1999
3. Tseng C-L, Natelson BH (2004) Few gender difference exist between women and men with chronic fatigue syndrome. *J Clin Psychol in Medical settings* 1:55-62
4. Jason LA, Richman JA, Rademaker AW, et al. (1999) A community-based study of chronic fatigue syndrome. *Arch Intern Med* 159:2129-37
5. Bierl C, Nisenbaum R, Hoaglin DC et al. (2004) Regional distribution of fatiguing illnesses in the United States: a pilot study. *Population Health Metrics* 2:1-7
6. Afari N, Buchwald D (2003) Chronic fatigue syndrome: a review. *Am J Psych* 160: 221-236
7. Lloyd AR, Hickie I, Boughton CR et al. (1990) Prevalence of chronic fatigue syndrome in an Australian population. *Med J Aust* 153:522-8
8. Kim CH, Shin HC, Won CW (2005) Prevalence of chronic fatigue and chronic fatigue syndrome in Korea: community-based primary care study. *J Korean Med Sci* 20:529-34

9. Wessely S, Chalder T, Hirsch S, et al. (1997) The prevalence and morbidity of chronic fatigue and chronic fatigue syndrome: a prospective primary care study. *Am J Public Health*. 87:1449-55
10. Bazelmans E, Vercoulen JH, Galama JM, et al. (1997). Prevalence of chronic fatigue syndrome and primary fibromyalgia syndrome in The Netherlands *Ned Tijdschr Geneeskd* 141:1520-3
11. Van Mens-Verhulst J and Bensing J (1998) Distinguishing between chronic and nonchronic fatigue, the role of gender and age. *Soc Sci Med* 5: 621-634
12. Conti F, Priori R, De Petrillo G et al. (1994) Prevalence of chronic fatigue syndrome in Italian patients with persistent fatigue. *Ann Ital Med Int* 9: 219-22
13. Arpino C, Carrieri MP, Valesini G et al. (1999) Idiopathic chronic fatigue and chronic fatigue syndrome: a comparison of two case-definition. *Ann Ist Sup San* 35: 435-41
14. Carlo-Stella N, Cuccia M (2009) Demographic and clinical aspects of an Italian patient population with chronic fatigue syndrome. *Reumatismo* 61: 285-289
15. Anderson VR, Jason LA, Hlavaty LE et al. (2012) A review and meta-synthesis of qualitative studies on Myalgic Encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *Patient Educ Couns* 86:147-55

Fattori epidemiologici in Italia 4

Non vi sono studi per quanto concerne l'incidenza e la prevalenza della CFS/ME in Italia, quei pochi presentano dei notevoli limiti metodologici. Il primo studio è stato realizzato da Conti nel 1994¹, che ha effettuato una ricerca sulla prevalenza, dal 1991 al 1993, presso la Clinica Medica dell'Università degli Studi "La Sapienza" di Roma. Gli autori hanno applicato i criteri clinici del 1988² in una popolazione che afferiva al centro o inviati dai medici di base e che lamentano fatica. Nel 9.5% (6/63) dei pazienti è stata posta diagnosi di CFS/ME e in altri 2 casi di CFS post-virale da virus di Epstein-Barr. Nel 59% dei casi è stata fatta una diagnosi diversa dalla CFS/ME, con la contemporanea presenza di disturbi di natura psichiatrica. Nel 28.5% dei pazienti visitati non si era potuti giungere ad una precisa diagnosi.

Nel 1999, Arpino et al.³ hanno confrontato le due definizioni cliniche del 1988 di Holmes e del 1994 di Fukuda⁴, attraverso la somministrazione di un questionario per selezionare i pazienti affetti da persistente fatica, completando con delle indagini di laboratorio e una valutazione psichiatrica. Lo studio concluse che

i pazienti che rientravano fra i criteri di Fukuda erano di sesso maschile, di classi sociali abbienti, coniugati e clinicamente l'esordio della malattia non era stata acuta con una sintomatologia di tipo pseudo-influenzale. Nel 2009, Carlo-Stella e Cuccia hanno pubblicato uno studio sulle caratteristiche demografiche e cliniche di una popolazione selezionata di pazienti affetti da CFS/ME⁵. Gli autori hanno esaminato le schede di 81 pazienti, iscritti ad un'associazione di malati per CFS/ME. I risultati rispecchiano i dati della letteratura internazionale con un rapporto fra femmine: uomini di 3:1 che svolgono principalmente il lavoro di impiegate e di casalinghe con una storia clinica di malattia di circa 8,9 anni. Nel 31,1% l'esordio clinico è quello di una sindrome simil-influenzale, invece nel 42% le manifestazioni cliniche d'esordio sono di natura neurologica. Il sintomo principale è la fatica che è lamentato dal 63% dei pazienti.

L'Agenzia nazionale per i servizi sanitari regionali (Agenas) nell'ambito della medicina di genere ha condotto, cogliendo l'occasione del gruppo di lavoro sulla CFS/ME, una ricerca di prevalenza dal 2001 al 2010 attraverso i codici della scheda di dimissione ospedaliera (SDO) delle varie regioni italiane per sesso ed età al momento della diagnosi. Le voci di diagnosi sono state cercate in definizioni che potessero essere correlate ad una CFS :

- sintomi, segni e stati morbosi mal definiti (codice 780.799);
- sindrome da affaticamento cronico (CFS) (codice 780.71);
- altro malessere e affaticamento (codice 780.79).

La ricerca è stata completata con

- malattie infiammatorie del sistema nervoso (codice 320-326);
- encefalomielite mialgica (ME) (323.9).

In questo modo si è cercato di far riferimento alla doppia denominazione della sindrome, in linea con la maggior parte della letteratura internazionale. L'indagine sul codice SDO con la voce "altro malessere e affaticamento" (780.79 - Tabella 3), diagnosi generica, ha riportato che dal 2001-2010 i ricoveri sono stati 3.818 di cui 999 nella fascia di età superiore ai 74 anni con un rapporto fra sesso femminile-maschile di 2:1 e con un particolare interessamento di una regione meridionale quale la Puglia con 283 ricoveri, seguita dalla Lombardia con 110 ricoveri, una regione del centro come il Lazio con 109 ricoveri. L'altra fascia d'età con il maggior numero di ricoveri sotto questa voce è quella fra 45-64 anni con un rapporto fra sesso femminile-maschile di 1:1 riconfermando la Puglia come regione che con 152 pazienti ha effettuato la maggior parte delle dimissioni, seguita da altre due regioni meridionali come la Sicilia con 140 (nella fascia d'età 25-44 anni è risultata prima con 134 ricoveri con un rapporto femmine-maschi di 3:1) e la Campania con 137 ricoveri. La regione Lazio è quella che ha dimesso maggiormente per l'Italia centrale, con 84 pazienti e la Lombardia, per il settentrione, con 66 ricoveri. In 10 anni, in percentuale sul totale dei ricoveri, le regioni meridionali si sono confermate quelle che hanno dimesso maggiormente con questa SDO, precisamente: la Puglia con il 18.44%, poi la Campania con il 17.31% e la Sicilia con il 15.37%. Le regioni Lazio e Lombardia rispettivamente per il centro e il Nord sono risultate quelle che hanno meno dimesso con questa SDO e precisamente con il 10.87% e 9.69%. Stante la genericità della SDO, il dato che l'età più colpita è quella superiore ai 74 anni è facilmente spiegabile con la presenza di più malattie che possono provocare facilmente le manifestazioni sintomatologiche indicate dalla voce "altro malessere e affaticamento" e che non sono specifiche per CFS bensì possono identificare una fatica cronica non ben definita.

L'indagine con una SDO più specifica come "sindrome da affaticamento cronico" (CFS) (codice 780.71 - Tabella 4) ha evidenziato che i ricoveri nei 10 anni sono stati nel totale 644 con una prevalenza maggiore sempre nelle regioni meridionali e precisamente la Basilicata con il 19.25%, la Calabria il 18.17% e il Lazio con il 15.53%. La fascia di età più interessata è stata fra i 45-64 anni con 159 ricoveri, rapporto femmine-maschi di 2:1, di cui 55 in Basilicata che è stata la regione italiana che ha fatto la diagnosi più frequente, seguita dalla Campania con 25 ricoveri e Lazio con 22 ricoveri. L'altra fascia di età più interessata è quella fra i 25-44 anni, con un rapporto fra femmine-maschi di 1:1, e con un totale di 131 ricoveri nel decennio esaminato. I dati di prevalenza per singola regione riflettono quelli precedenti con la Basilicata, la Campania e il Lazio che hanno avuto i maggiori ricoveri con questa diagnosi. Se si esamina quali sono le indagini diagnostiche (Tabella 5) che hanno permesso di formulare questa diagnosi si scopre che l'esame clinico e gli esami di laboratorio (esame microscopico di campione di sangue) sono quelli più utilizzati e poi in sequenza l'elettrocardiogramma, la radiografia del torace di routine, diagnostica ecografica addominale retroperitoneale e "altra endoscopia dell'intestino tenue". Non potendo accedere alle singole motivazioni che hanno permesso di formulare questa SDO, cioè di CFS, considerando il tipo di metodologia usata in questo studio, si può sospettare che il clinico, durante il ricovero, con queste indagini abbia cercato di escludere delle patologie di natura infiammatoria e oncologica. Per quanto riguarda invece la SDO con la diagnosi di encefalomielite mialgica (ME) (323.9 - Tabella 6), il numero totale dei ricoveri nei dieci anni è stato di 1.481 pazienti con un'eguale distribuzione della prevalenza sull'intera penisola. La regione Lombardia ha formulato nel 15.53% dei casi questa diagnosi, con un totale di 230 pazienti, poi la regione Lazio con il 13.37%, 198 pazienti ricoverati, e infine due regioni meridionali come la Puglia e la Sicilia con il 9.32%, che corrispondono a 138 pazienti diagnosticati con questa SDO. Il rapporto femmine-

maschi è di 1:1,5, con una lievissima prevalenza per il sesso maschile. Se si esaminano le fasce di età quella più interessata è fra i 45-64 anni (395 in valori assoluti) con la Lombardia che presenta 70 ricoveri nel decennio, seguita dal Lazio con 57 ed infine la Sicilia con 40 ricoveri. La fascia fra i 25-44 anni è la seconda come prevalenza nella diagnosi di encefalite mialgica (321 in valori assoluti) riconfermando la Lombardia con 49 ricoveri, poi il Lazio con 34 ed infine il Veneto con 32 ricoveri. Per la formulazione della diagnosi (Tabella 7) si è fatto ricorso principalmente alle seguenti indagini: “incisione del polmone”, poi alla risonanza magnetica del cervello e del tronco encefalo, la tomografia assiale computerizzata del capo, risonanza magnetica del canale vertebrale, quindi l’elettrocardiogramma ed elettroencefalogramma, completando con esami di laboratorio e esami funzionali non ben specificati. Dal tipo di indagine applicata si può ipotizzare che il clinico ha sospettato soprattutto un’eziologia di natura infettiva. Non è possibile ricavare altri dati clinici come per esempio se l’encefalite è una forma primaria o secondaria e quali specifici indicatori diagnostici hanno permesso di formulare il tipo di diagnosi definitiva di ME. È possibile ricavare, in valori percentuali (Tabella 6, Figura 4), che vi è stato un aumento di diagnosi di ME con una variazione del 34.73% nel sesso maschile e del 32.31% in quello femminile. Questi dati di genere non riflettono quelli pubblicati dalla letteratura internazionale⁶⁻⁸.

Sono qui sommariamente riportati i dati conclusivi della ricerca dell’Agenas, con i limiti metodologici della ricerca, che evidenziano come le diagnosi ospedaliere sono prevalenti nelle regioni meridionali, ad eccezione di quella di ME in settentrione, e che le fasce di età interessate sono quelle fra i 45-64 e 25-44 anni con un prevalente interessamento femminile per la CFS, non per la ME. Questi dati sulle fasce di età, dai 25 anni ai 64 anni e quella di genere per la CFS riflettono quelli riportati dai lavori nazionali e internazionali^{1,5,8,9}. La prevalenza della SDO di CFS

nelle regioni meridionali, rispetto a quelle settentrionali, ipotizza che i sanitari del Sud Italia hanno una maggiore conoscenza della sindrome o che la CFS sarebbe meno frequente nel settentrione. A livello europeo la maggior parte dei dati epidemiologici sono ricavati da studi che provengono dal centro e Nord Europa⁹⁻¹¹.

I valori assoluti delle SDO dal 2001-210 suggeriscono che la sindrome di CFS/ME non è diffusa nel nostro paese, potendo ipotizzare una prevalenza del 0.1-0.2% utilizzando criteri selettivi come riportati da Nacul e collaboratori, anche se in questo lavoro lo studio è stato condotto in primary care. Quest'ultimo approccio darebbe indicazioni più attendibili, considerando che la maggior parte della diagnosi, specie di CFS è formulata in regime ambulatoriale⁹. Un altro dato che probabilmente influisce sullo scarso numero della SDO ospedaliera di CFS/ME, con conseguente non riconoscimento della sindrome, è la controversia in ambito medico sulla definizione e classificazione della malattia e per alcuni anche del suo riconoscimento nosologico⁶. Questi dati, anche se incompleti, per varie ragioni in particolare di metodo, sono i primi che riguardano tutto il territorio nazionale e riguardano i ricoveri ospedalieri dando una sommaria idea della prevalenza della CFS/ME a livello delle singole regioni e delle indagini diagnostiche che sono utilizzate per giungere alla SDO. È auspicabile uno studio di prevalenza, coinvolgendo i medici di medicina generale, perchè permetterebbe di avere dei dati più attendibili.

**Tabella 3 - Altro malessere e affaticamento
(codice 780.79)**

Regione	0		1-4		5-13		14		15-24		25-44		45-64		65-74		>74		TOT	%	
	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F			
	Piemonte			1	4	5	0	0	0	4	2	7	9	7	15	9	11	8			15
V.D'Aosta			0	0	0	0	0	0	1	1	4	3	7	4	13	5	16	55	55	1,44%	
Lombardia	0	1	7	7	16	2	2	2	8	11	16	32	25	41	32	53	41	69	370	9,69%	
P.A.Bolzano	0	0	0	0	2	0	0	0	0	1	1	5	3	5	6	6	5	17	51	1,34%	
P.A.Trento	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	0	1	9	0,24%	
Veneto	3	2	8	3	4	12	0	0	4	1	6	2	16	18	11	15	24	36	165	4,32%	
F.V.Giulia	0	0	3	0	3	2	0	0	0	3	1	2	3	0	0	0	1	2	4	0,63%	
Liguria	0	0	1	1	7	3	1	0	1	1	1	5	6	5	2	6	6	10	56	1,47%	
E.Romagna	0	1	1	0	5	4	0	1	9	2	7	12	11	13	5	13	14	35	133	3,48%	
Toscana	1	2	5	4	7	9	0	1	4	5	7	11	8	4	4	2	11	15	100	2,62%	
Umbria	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	2	0	0	2	8	0,21%
Marche	1	1	0	0	6	0	0	0	0	0	2	2	8	6	0	6	6	9	47	1,23%	
Lazio	1	1	7	3	24	23	3	3	13	27	30	33	43	41	33	21	47	62	415	10,87%	
Abruzzo	6	6	20	24	14	16	1	1	4	6	1	4	5	4	1	4	7	9	133	3,48%	
Molise	0	0	0	0	2	4	0	0	1	0	2	3	4	3	1	2	0	5	27	0,71%	
Campania	0	1	8	9	40	26	10	10	47	52	51	79	74	63	55	39	43	54	661	17,31%	
Puglia	0	1	3	3	12	6	5	2	15	14	31	43	81	71	70	64	104	179	704	18,44%	
Basilicata	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	2	3	2	1	0	4	1	2	16	0,42%	
Calabria	0	0	3	1	7	3	0	1	2	9	8	10	6	17	8	7	13	12	107	2,80%	
Sicilia	1	2	25	14	30	18	2	4	13	30	35	99	46	94	31	40	31	72	587	15,37%	
Sardegna	0	0	1	0	0	3	0	2	2	6	2	11	3	7	5	3	2	5	52	1,36%	
Italia	13	18	93	70	175	152	24	27	128	173	212	372	355	416	280	311	370	629	3818	100	
Italia (totale)	31	163	327	51	301	584	771	591	999	3818	100										

**Tabella 4 - Sindrome da affaticamento cronico
(codice 780.71)**

Regione	0		1-4		5-13		14		15-24		25-44		45-64		65-74		>74		TOT	%	
	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F			
	Piemonte											1	1	3	4	1	2	10			5
VD/Aosta											0	1	0	0	0	0	0	1	2	0,31%	
Lombria											1	1	3	0	1	0	1	4	11	1,71%	
P.A.Bolzano											0	2	1	0	2	2	1	14	22	3,42%	
P.A.Trento																			0	0,00%	
Veneto							1	1	0	0	0	0	2	1	0	1	1	1	7	1,09%	
F.V.Giulia									9	0	4	0	4	0	0	0	0	4	21	3,26%	
Liguria										0	1							1	2	0,31%	
E.Romagna	0	0	0	0	2	0	0	0	0	2	2	1	3	1	0	1	1	13	13	2,02%	
Toscana									4	1	5	5	2	10	0	0	0	0	27	4,19%	
Umbria										2	1						1	4	4	0,62%	
Marche									0	1									1	0,16%	
Lazio									1	0	1	4	8	6	11	7	14	15	100	15,53%	
Abruzzo										0	1	0	2	2	5	0	0	1	12	1,86%	
Molise										0	1	0	0	1	0	0	0	0	2	0,31%	
Campania									1	0	2	3	8	7	8	12	9	16	3	77	11,96%
Puglia										1	3	0	0	1	0	2	3	2	4	10	5,12%
Basilicata											3	4	22	25	16	39	3	0	6	124	19,25%
Calabria	2	3	17	27	30	23	3	2	0	3	0	4	1	1	1	1	0	0	117	18,17%	
Sicilia	0	0	1	1	3	1	1	0	1	2	6	6	1	4	2	2	5	2	38	5,90%	
Sardegna													3	1					4	0,62%	
Italia	2	3	20	28	39	31	5	2	19	33	58	73	57	102	26	26	46	74	644	1	
Italia	5	48	70	7	52	131	159	52	120	644	1										

Tabella 5 - Procedure diagnostiche utilizzate per la CFS

Intervento	Descrizione	Frequenza
905	Esame microscopico di campione di sangue	106
897	Visita generale	99
9929	Iniezione o infusione di altre sostanze terapeutiche o profilattiche	57
8952	Elettrocardiogramma	45
8744	Radiografia del torace di routine, SAI	22
8903	Anamnesi e valutazione definite complessive	22
9925	Iniezione o infusione di sostanze chemioterapiche per tumore	12
8876	Diagnostica ecografica addominale retroperineale	10
3899	Altra puntura di vena	9
4513	Altra endoscopia dell'intestino tenue	6

**Tabella 6 - Encefalomielite mialgica
(codice 323.9)**

Regione	0		1-4		5-13		14		15-24		25-44		45-64		65-74		>74		TOT	%	
	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F			
	Piemonte	1	0	1	1	3	1	1	1	2	0	5	7	10	11	17	6	4			6
V.D'Aosta																			0	0,00%	
Lombardia	4	0	0	0	6	3	1	0	6	17	24	25	38	32	29	15	10	20	230	15,53%	
P.A.Bolezano	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	3	2	1	0	2	2	0	0	11	0,74%	
P.A.Trento	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	2	0	4	0,27%	
Veneto	0	1	7	0	3	1	0	1	4	19	13	14	14	10	12	7	7	9	109	7,36%	
F.V.Giulia	0	0	0	2	0	0	0	0	0	1	2	1	4	4	5	0	3	1	23	1,55%	
Liguria	0	0	6	1	2	6	0	0	0	1	6	6	4	4	9	3	4	4	56	3,78%	
E.Romagna	2	0	6	1	3	1	0	0	1	0	9	15	10	9	11	7	7	6	88	5,94%	
Toscana	1	0	3	3	1	3	0	0	3	3	5	9	17	9	6	8	6	9	86	5,81%	
Umbria	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	2	0	5	3	2	2	2	1	19	1,28%	
Marche	0	0	1	0	0	1	0	0	0	3	2	4	7	4	7	4	5	12	50	3,38%	
Lazio	6	1	3	10	1	10	0	0	5	5	22	12	33	24	13	16	15	22	198	13,37%	
Abruzzo	0	0	0	0	1	0	0	0	2	2	5	7	1	2	6	3	6	12	47	3,17%	
Molise	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	4	2	0	2	0	1	2	12	0,81%	
Campania	1	1	2	3	7	4	0	0	3	5	15	16	13	19	6	2	6	6	109	7,36%	
Puglia	1	3	4	5	1	7	1	1	2	4	13	16	14	15	11	8	12	20	138	9,32%	
Basilicata	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	2	0,14%	
Calabria	0	0	0	0	3	0	0	0	1	2	3	8	11	8	5	3	2	2	48	3,24%	
Sicilia	0	1	2	0	5	5	0	0	4	2	22	7	25	15	10	20	14	6	138	9,32%	
Sardegna	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	8	4	5	10	2	3	2	1	36	2,43%
Italia	17	7	36	27	37	42	3	4	30	49	165	156	214	181	156	110	108	139	1481	1	
Italia	24		63		79		7		79		321		395		266		247		1481		

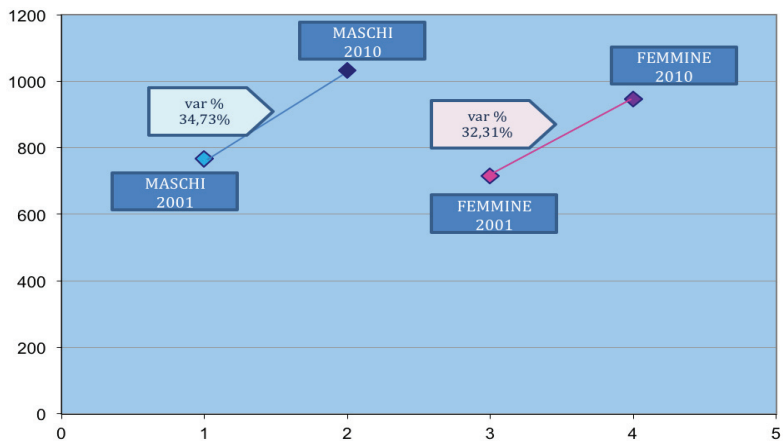
**Tabella 7 - Procedure diagnostiche
per l'encefalomielite mialgica**

Intervento	Descrizione	Frequenza
331	Incisione del polmone	200
8891	Risonanza magnetica nucleare del cervello e del tronco encefalico	178
8703	Tomografia assiale computerizzata del capo	94
8893	Risonanza magnetica nucleare del canale vertebrale	45
8952	Elettrocardiogramma	35
8914	Elettroencefalogramma	30
9059	Esame microscopico di campione di sangue	24
9301	Valutazione funzionale	21
9311	Esercizi assistiti	21
8744	Radiografia del torace di routine, SAI	17

Tabella 6 – Confronto dei ricoveri dell'encefalomielite mialgica in base al sesso (anni considerati 2001-2010)

Regione	M 2001	M 2010	F 2001	F 2010
Piemonte	44	53	33	73
V.D'Aosta	0	2	0	2
Lombardia	118	168	112	150
P.A.Bolzano	7	5	4	9
P.A.Trento	2	2	2	7
Veneto	63	66	46	86
F.V.Giulia	14	12	9	13
Liguria	31	26	25	38
E.Romagna	49	54	39	59
Toscana	42	64	44	66
Umbria	12	31	7	23
Marche	22	31	28	22
Lazio	98	127	100	119
Abruzzo	21	31	26	26
Molise	6	4	6	12
Campania	53	74	56	50
Puglia	59	94	79	58
Basilicata	1	9	1	6
Calabria	25	29	23	30
Sicilia	82	107	56	71
Sardegna	17	43	19	26
Italia	766	1032	715	946
	1481		1978	

Figura 4 – Variazione % in base al sesso della diagnosi di Encefalomielite milagica (confronto anni 2001-2010)



Key messages

- Indagine di prevalenza dell'AGENAS sui ricoveri ospedalieri (SDO), dal 2001-2010, utilizzando come diagnosi i termini di: “sindrome da affaticamento cronico” (CFS) (codice 780.71) e “altro malessere e affaticamento” (codice 780.79) ed infine di “encefalomielite mialgica” (ME) (323.9).
- I ricoveri per CFS hanno avuto una prevalenza nelle regioni meridionali: la Basilicata, Calabria e Lazio con un interessamento del sesso femminile e un'età dai 25 ai 65 anni.
- Le SDO per ME sono equamente distribuite sul territorio nazionale e rispettivamente in ordine di diffusione hanno interessato le seguenti regioni: Lombardia, Lazio, Puglia e Sicilia. Il sesso maschile è quello più colpito. L'età è sovrapponibile alla CFS.
- Le sindromi CFS/ME hanno una scarsa prevalenza secondo le SDO dei ricoveri ospedalieri, nel decennio esaminato, anche se in particolare la CFS rispetto alla ME sono diagnosticate e gestite ambulatorialmente. Sarebbe auspicabile uno studio coinvolgendo i medici della medicina generale, specie per la CFS.

Bibliografia

1. Conti F, Priori R, De Petrillo G et al. (1994) Prevalence of chronic fatigue syndrome in Italian patients with persistent fatigue. *Ann Ital Med Int* 9: 219-22
2. Holmes GP, Kaplan JE, Gantz NM et al. (1988) Chronic fatigue syndromes: a working case definition. *Ann Intern Med* 108: 387-9
3. Arpino C, Carrieri MP, Valesini G et al. (1999) Idiopathic chronic fatigue and chronic fatigue syndrome: a comparison of two case-definitions. *Ann Ist Sup San* 35: 435-41
4. Fukuda K, Strauss SE, Hickie I et al. (1994) The chronic fatigue syndrome: a comprehensive approach to its definition and study. International Chronic Fatigue Syndrome Study Group. *Ann Intern Med* 121: 953-9
5. Carlo-Stella N, Cuccia M (2009) Demographic and clinical aspects of an Italian patient population with chronic fatigue syndrome. *Reumatismo* 61: 285-289
6. Prins JB, van der Meet J WM, Bleijenberg G (2006) Chronic fatigue syndrome. *The Lancet* 367: 346-355
7. Reid S, Chalder T, Cleare A et al (2000) Chronic fatigue syndrome *BMJ* 320: 292-6
8. Van Mens-Verhulst J and Bensing J (1998) Distinguishing between chronic and nonchronic fatigue, the role of gender and age. *Soc Sci Med* 47: 621-634

9. Nacul LC, Lacerda EM, Pheby D et al. (2011) Prevalence of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS) in three regions of England: a repeated cross-sectional study in primary care. *BMC Medicine* 9: 91-102
10. Wessely S, Chalder T, Hirsch S et al. (1997) The prevalence and morbidity of chronic fatigue and chronic fatigue syndrome: a prospective primary care study. *Am J Public Health* 87: 1449-55
11. Bazelmans E, Vercoulen JH, Galama JM et al. (1997) Prevalence of chronic fatigue syndrome and primary fibromyalgia syndrome in The Netherlands. *Ned Tijdschr Geneesk* 141: 1520-1523

FATTORI PREDISPONENTI E MECCANISMI FISIOPATOLOGICI

5

Aspetti genetici

Dai dati complessivi derivati da studi epidemiologici la CFS/ME si caratterizza come una patologia di genere con una prevalenza del sesso femminile, con un rapporto femmine/maschi di 4/1.

Questa caratteristica si riscontra in molte patologie di tipo autoimmune e con disfunzioni immunitarie e suggerisce una differente regolazione dell'espressione genica nei due sessi dovuta all'azione del sistema ormonale.

Il genere femminile è quindi il primo fattore di rischio.

A questo si aggiungono con molta probabilità altri fattori di rischio quali ad esempio particolari caratteristiche genetiche che determinano una maggiore propensione di alcuni individui a sviluppare CFS/ME. Per questo diversi gruppi di ricerca cercano di individuare dei profili genetici associati alla CFS/ME. I dati ottenuti finora sono scarsi e difformi. La difficoltà maggiore è rappresentata dalla impossibilità di pianificare studi sperimentali individuando gruppi omogenei dal momento

che non sono ancora disponibili metodi diagnostici basati su parametri laboratoristici tipici della condizione patologica. Non sono stati ancora individuati pattern genetici tipici della CFS/ME e i dati disponibili sull'interazione genetica - fattori ambientali fanno supporre che vi siano uno o più fattori scatenanti. Come agenti scatenanti la patologia attualmente sono riconosciuti, in base al riscontro di studi diversi una serie di agenti infettivi: il virus di Epstein-Barr, tutti i sottotipi di enterovirus, il parvovirus B-19, Coxiella Burneti¹⁻². Alcuni lavori di ricerca prendono in considerazione anche xenobiotici/agenti tossici³. Considerando i diversi agenti causali la popolazione dei malati viene considerata eterogenea dal punto di vista genetico. Non è da escludersi tuttavia la possibilità che vi sia un pattern genetico unico che in seguito all'interazione con diversi stimoli, sia da soli che in combinazione, determina l'insorgenza della condizione patologica. Vi sono pubblicazioni che riportano motivazioni a favore delle diverse ipotesi, ma non esistono ancora informazioni sufficienti per sostenere con certezza una di queste ipotesi.

Il tratto che caratterizza la CFS/ME è l'alterazione dell'equilibrio immunitario: i malati hanno sempre una costante attivazione delle cellule del sistema immunitario con uno sbilanciamento dell'equilibrio Th1/Th2 e una ridotta attività NK⁴. Studi di espressione genica su microarrays hanno confermato queste alterazioni immunitarie e hanno evidenziato anche altri geni con espressione differenziale nei malati di CFS/ME. In seguito ad uno di questi studi⁵ è stato osservato nei malati di CFS/ME un cambiamento dell'espressione quantitativa di geni che codificano per granzimi (GZMA), per regolatori di energia (ATP5J2, COX5B, and DBI), per subunità del proteasoma (PSMA3 and PSMA4), per l'inibitore putativo della protein kinasi c (HINT), per GTPasi (ARHC), per fattori di trasduzione del segnale e per attivatori di trascrizione (STAT5A). Nello specifico sono risultati sovraregolati i geni codificanti i granzimi che sono delle serin

proteasi tipiche delle cellule T e NK ed effettuano funzioni enzimatiche essenziali per la lisi di cellule target infettate da virus o alterate in altro modo. Altri geni sono risultati sovra regolati: si tratta di geni che codificano per le subunità PSMA3 e PMSA4 del proteasoma che costituisce il sistema enzimatico necessario al processamento di quei peptidi che vanno a inserirsi nella tasca recettoriale del sistema MHC di classe I e che costituisce una fase cruciale per l'elaborazione della risposta immunitaria acquisita. Si sono, al contrario, riscontrati livelli ridotti di mRNA per una proteina appartenenti alla classe delle heat shock protein 70 (HSP-70-A2) e per un fattore di trascrizione della famiglia signal transducer and activator of transcription (STAT5A).

Altri studi su microarrays⁶⁻⁹ hanno identificato un profilo genetico tipico comune e profili genetici che permettono la suddivisione dei pazienti in sottogruppi. Dei geni con espressione differenziale identificati, 15 geni sono risultati sovra regolati (ABCD4, PRKCL1, MRPL23, CD2BP2, GSN, NTE, POLR2G, PEX16, EIF2B4, EIF4G1, ANAPC11, PDCD2, KHSRP, BRMS1, GABARAPL1) e uno è risultato sottoregolato (IL-10RA). In particolare queste analisi genomiche hanno evidenziato tratti comuni (con interessamento di geni coinvolti in funzioni di tipo neurologico, ematologico, di trasformazione tumorale) e tratti distintivi dei sottogruppi (con interessamento di funzioni di tipo metabolico, endocrino, cardiovascolare, immunologico, infiammatorio). Ogni sottotipo è stato ricondotto ad un pattern clinico distintivo e diversi sottotipi sono stati individuati in base alla severità.

Un studio recente¹⁰ ha evidenziato nei pazienti CFS/ME una variazione di espressione dopo esercizio fisico di geni che codificano per recettori molecolari di neuroni sensori (P2X4, P2X5) canali ionici (TRPV1), per i recettori adrenergici α -2A, e α -2, per la catecolamina-O-methyltransferase (COMT) e

la definizione di un sottogruppo costituito da soggetti con intolleranza ortostatica e caratterizzato da diminuzione di espressione di del recettore adrenergico $\alpha 2A$.

L'analisi del proteoma del fluido cerebrospinale ha individuato profili distintivi di espressione delle proteine tra i soggetti con CFS/ME e i soggetti con la sindrome neurologica post Lyme¹¹: in particolare i livelli delle proteine della via di segnalazione CDK5 sono risultati aumentati significativamente nei soggetti con CFS, mentre alcune proteine della cascata complementare (C1S, C4B, C1QB, C1QC) risultano presenti a concentrazioni significativamente più basse negli stessi pazienti.

Key messages

- Vi sono molte indicazioni che suggeriscono un profilo genetico tipico dei malati di CFS/ME
- Non vi sono ancora evidenze sulla esistenza di un profilo genetico distintivo dei malati di CFS/ME
- Studi recenti hanno messo in evidenza profili di espressione genica che distinguono i malati di CFS/ME e che confermano alterazioni del sistema immunitario come l'attività NK
- Gli studi di espressione genica hanno confermato l'eterogeneità dei malati di CFS/ME identificando sottogruppi di pazienti con differenti profili di espressione genica e con differenti risposte ai farmaci
- Studi di proteomica e di espressione genica cominciano a delineare un quadro più chiaro dei soggetti con CFS/ME e danno delle indicazioni importanti per ricercare marcatori diagnostici della patologia

Bibliografia

1. Kerr JR, Gough J, Richards SCM, et al. (2010) Antibody to parvovirus B19 nonstructural protein is associated with chronic arthralgia in patients with chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis. *J Gen Virol* 91: 893–7
2. Zhang L, Gough J, Christmas D, et al. (2010) Microbial infections in eight genomic subtypes of chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis *J Clin Pathol* 63: 156-16
3. Dietert RR, Dietert JM (2008) Possible role for early-life immune insult including developmental immunotoxicity in chronic fatigue syndrome (CFS) or myalgic encephalomyelitis (ME). *Toxicology* 247:61-72
4. Bansal AS, Bradley AS, Bishop KN, et al. (2012) Chronic fatigue syndrome, the immune system and viral infection. *Behav and Immun* 26: 24-31
5. Saiki T, Kawai T, Morita K, et al. (2008) Identification of Marker Genes for Differential Diagnosis of Chronic Fatigue Syndrome. *Mol Med* 14: 599- 607
6. Kerr JR, Petty, Burke B, et al. (2008) Gene Expression Subtypes in Patients with Chronic Fatigue Syndrome/ Myalgic Encephalomyelitis. *JID* 197: 1171-97
7. Frampton D, Kerr J, Harrison TJ, Kellam P (2011) Assessment of a 44 Gene Classifier for the Evaluation of Chronic Fatigue Syndrome from Peripheral Blood Mononuclear Cell Gene Expression. *PLOSONe* 6: e16872

8. Kerr JR. (2008) Gene Profiling of Patients with Chronic Fatigue Syndrome/Myalgic Encephalomyelitis. *Curr Rheum Rep* 10:482–491
9. Kerr JR, Burke B, Petty R, et al. (2008) Seven genomic subtypes of chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis: a detailed analysis of gene networks and clinical phenotypes. *Clin Pathol.* 61: 730-9
10. Light AR, Bateman L, Jo D, Hughen RW, et al. (2012) Gene expression alterations at baseline and following moderate exercise in patients with Chronic Fatigue Syndrome and Fibromyalgia Syndrome. *J Int Med* 271: 64-81
11. Schutzer SE, Angel TE, Liu T, et al. (2011) Distinct Cerebrospinal Fluid Proteomes Differentiate Post-Treatment Lyme Disease from Chronic Fatigue Syndrome. *PLoS ONE* 6: 2; e17287

FATTORI IMMUNOLOGICI 6

Il ruolo del sistema immunitario è stato ritenuto importante nella sindrome da fatica cronica tanto che in passato fu anche nota come sindrome della stanchezza cronica *da alterazione immunologica* (chronic fatigue and immune dysfunction syndrome o CFIDS) per la presenza di alterazioni immunitarie e per la frequente insorgenza sotto forma di sintomi simili a quelli della sindrome influenzale. Recenti lavori sottolineano che è importante quando si valutano i parametri immunologici collegarli con le varie fasi della malattia, considerando che questi pazienti presentano un andamento ciclico dal punto di vista clinico con fasi di acuzie o peggioramenti dei sintomi e fasi di apparente quiescenza che possono condurre ad una eterogeneità delle alterazioni immunologiche in risposta alle infezioni¹. Nel sesso femminile queste variazioni possono essere associate anche a modificazioni di natura endocrinologica come durante le fasi del ciclo mestruale² o come conseguenza dell'assunzione di contraccettivi orali³.

Possiamo distinguere dal punto di vista immunologico due tipi di alterazioni: quella della disregolazione delle citochine e quella della funzione cellulare.

Disregolazione delle citochine

Elevati livelli di citochine infiammatorie possono spiegare i sintomi simil influenzali con ricadute sull'attività dei linfociti Natural Killer (alterazione dell'equilibrio delle citochine e dei relativi fattori inibitori, il coinvolgimento delle sottopopolazioni linfocitarie e i vari segnali di apoptosi). Vari studiosi hanno indagato sulla presenza di livelli serici delle citochine in pazienti con sindrome da fatica cronica senza giungere a un chiaro quadro della situazione immunologica. I ricercatori sono concordi che questo è dovuto principalmente alla eterogeneità dei pazienti, la variabilità del profilo delle citochine che a loro volta sono influenzate da molti fattori (ormoni, ritmo circadiano, dalle stagioni e dalle temperature) ed anche dalle diverse modalità tecniche di rilevamento laboratoristico. In accordo con i recenti studi di ricerca molecolare sulle sequenze dei promotori delle citochine, i pazienti con sindrome della fatica cronica sembrano esibire una maggiore produzione del fattore di necrosi tumorale-alfa ($TNF-\alpha$), che è presente maggiormente in condizioni normali nel sesso femminile, e una bassa percentuale di interferone-gamma ($IFN-\gamma$)^{4,5}. Queste modificazioni delle citochine confermano una eziopatogenesi infiammatoria della CFS/ME e in particolare sembrano essere strettamente collegate alle infezioni da EBV che caratterizza l'andamento ciclico della malattia e la buona risposta, da parte di un sottogruppo di pazienti, alla valacyclovir^{6,7}.

Un disequilibrio fra un aumentato livello di citochine anti-infiammatorie e di riduzione di quelle infiammatorie è stato trovato in ragazze affette da sindrome da fatica cronica severa⁸. È

da segnalare un'alterazione della produzione di IL 1 β da parte delle cellule mononucleate periferiche in donne in fase premenstruale². Non è stata ad ogni modo dimostrata una variazione di queste citochine con i vari gradi di fatica¹.

Vari studi hanno confermato che nel sesso femminile vi è un aumento di una serie di citochine che sono collegate ad una diminuzione dei linfociti Th1 ed un aumento dei Th2 che porta a raggiungere un equilibrio del network con l'attivazione dei NK^{9,10}.

Disregolazione cellulare

Numerosi studi hanno indagato il fenotipo e le variazioni funzionali delle sottopopolazioni del sistema immune, quali il profilo delle citochine e della regolazione della risposta immune. Un ruolo fondamentale lo svolgono le cellule NK che possono essere ridotte numericamente¹¹ o dal punto di vista funzionale^{12,13}. Le cellule NK sono importanti nel controllare le infezioni virali ed è possibile che la loro disfunzione possa portare a una cronicizzazione di un'infezione virale in soggetti con sindrome da fatica cronica, come in caso di riattivazione di un'infezione da EBV¹⁴. Altre osservazioni riportano un aumento dell'espressione di marcatori antigenici sulla superficie di cellule linfocitarie come un aumento del numero dei linfociti T CD8 (citotossici), positivi CD 38 (coinvolta nell'adesione, nella traduzione cellulare e nell'attivazione dei canali del calcio) associati ad una maggiore espressione HLA-DR, che lega il recettore delle cellule T ed aumenta in seguito a infezione e nella patologia autoimmune¹⁵.

Un aumento dei linfociti B con fenotipo CD20/CD5, che è associato con una maggiore produzione di anticorpi, è stato documentato nei pazienti con sindrome da fatica cronica; in un piccolo gruppo di pazienti vi è inoltre un aumento dei CD2 che

lega per i retrovirus¹⁶. La presenza di autoanticorpi diretti contro dei componenti nucleari è stata rilevata nel 52% dei pazienti affetti da sindrome da fatica cronica^{17,18}. Altri tipi di anticorpi sono stati trovati nei pazienti con sindrome da fatica cronica con differenze importanti e con numerose discordanze probabilmente dovute a differenze genetiche, alle diverse metodiche di analisi e all'eterogeneità della popolazione da indagare¹.

Un importante ruolo sulla risposta immunitaria nel sesso femminile è quello dei glucocorticoidi, questi ormoni hanno un potente effetto immunosoppressivo sul sangue e può essere esacerbato dall'azione dei contraccettivi orali^{19,3}.

Queste alterazioni immunitarie riscontrate a livello periferico sembrano che possano essere presenti anche a livello del sistema nervoso centrale con conseguenti disfunzioni che potrebbero spiegare i disturbi neuropsichiatrici che manifestano i pazienti affetti da CFS/ME²⁰.

Key Messages

- I fattori immunologici hanno un ruolo nella CFS/ME e sono collegati all'andamento ciclico della malattia e alle modificazioni ormonali nel sesso femminile e sono la conseguenza di alterazioni delle citochine e cellulari.
- Il ruolo delle citochine non è bene valutabile perché presenta una certa variabilità legata alla eterogeneità dei pazienti e all'influenza di numerosi fattori ambientali e individuali. I pazienti affetti da CFS/ME sembrano mostrare una maggiore produzione di TNF- α e una bassa percentuale di IFN- γ in relazione all'infezione da EBV e in alcuni pazienti vi è una buona risposta alla terapia con valacyclovir.
- Nel sesso femminile vi è un aumento di una serie di citochine legate a una diminuzione dei linfociti Th1 ed un aumento dei Th2 che conduce ad un equilibrio del network con l'attivazione dei NK.
- La disregolazione cellulare è caratterizzata da un'alterazione funzionale e numerica dei NK che determina la cronicizzazione della malattia e alla riattivazione di un'infezione da EBV. In un gruppo di pazienti vi è aumento di cellule T CD8 (citotossici) associate a una maggiore espressione HLA-DR con incremento nelle infezioni e nella malattia autoimmune. Un aumento dei linfociti B, fenotipo CD20/CD5, nei pazienti con CFS/ME, è associato con una maggiore produzione di anticorpi, con un aumento dei CD2 che lega per i retrovirus.
- Nel sesso femminile i glucocorticoidi hanno un potente effetto immunosoppressivo sul sangue che può essere esacerbato dall'azione dei contraccettivi orali.

- Le alterazioni immunologiche sono presenti anche a carico del sistema nervoso con i conseguenti disturbi neuropsichiatrici.

Bibliografia

1. Bansal AS, Bradley AS, Bishop KN, et al. (2011) Chronic fatigue syndrome, the immune system and viral infection. Brain, Behaviour, and Immunity. In press.
2. Cannon JG, Angel JB, et al. (1997) Interleukin-1beta, interleukin-1 receptor antagonist, and soluble interleukin-1 receptor type II secretion in chronic fatigue syndrome. *J Clin Immunol* 17: 253-261
3. Rohleder N, Wolf JM, Piel M (2003) Impact of oral contraceptive use on glucocorticoid sensitivity of pro-inflammatory cytokine production after psychosocial stress. *Psychoneuroendocrinology* 28: 261-73
4. Moss RB, Mercandetti A, Vojdani A (1999) TNF-alpha and chronic fatigue syndrome. *J Clin Immunol* 19: 314-316
5. Carlo-Stella N, Badulli C, De Silvestri A, et al. A first study of cytokine genomic polymorphisms in CFS: positive association of TNF-857 and IFN γ 874 rare alleles. *Clin Exp Rheumatol* 2006;24:179-82
6. Glaser R, Padgett DA, et al. (2005) Stress-associated changes in the steady-state expression of latent Epstein-Barr virus: implications for chronic fatigue syndrome and cancer. *Brain, Behav Immun* 19: 91-103
7. Lerner AM, Beqai SH, et al. (2007) Valacyclovir treatment in Epstein-Barr virus are subset chronic fatigue syndrome: thirty-six months follow-up. *In Vivo* 21: 707-713

8. ter Wolbeek M, van Doornern LJ, et al. (2007) Longitudinal analysis of pro- and anti-inflammatory cytokine production in severity fatigue adolescents. *Brain, Behav Immun* 21: 1063-1074
9. Fletcher MA, Zeng XR, et al. (2009) Plasma cytokine in women with chronic fatigue syndrome. *J Transl Med* 7: 96
10. Broderick G, Fuite J, et al. (2010) A formal analysis of cytokine networks in chronic fatigue syndromes. *Brain, Behav Immun* 24: 1209-1217
11. Masuda A, Nozoe SI, et al. (1994) Psychobehavioral and immunological characteristics of adult people with chronic fatigue and patients with chronic fatigue syndrome. *Psychosom Med* 56: 512-518
12. Barker E, Fujimura SF, et al. (1994) Immunologic abnormalities associated with chronic fatigue syndrome. *Clin Infect Dis* 18 (suppl) S316-41
13. Tirelli U, Marotta G, et al. (1994) Immunological abnormalities in patients with chronic fatigue syndrome. *Scand J Immunol* 40: 601-608
14. Caligiuri M, Murray C, Buchwald D, et al. (1987) Phenotypic and functional deficiency of natural killer cells in patients with chronic fatigue syndrome. *J Immunol* 139:3306-13
15. Landay AL, Jessop C, Lennette ET, Levy JA (1991) Chronic fatigue syndrome: clinical condition associated with immune activation. *Lancet* 338: 707-712
16. Natelson BH, Haghghi MH (2002) Evidence for the presence of immune dysfunction in chronic fatigue syndrome. *Clin Diagn Lab Immunol* 9: 747-752

17. Konstantinov K, von Mikecz A, Buchwald, et al. (1996) Autoantibodies to nuclear envelope antigens in chronic fatigue syndrome. *J Clin Invest* 98:1888–96
18. Nishikai M (2007) Antinuclear antibodies in patients with chronic fatigue syndrome. *Nippon Rinsho* 265:1067–70
19. Rohleder N, Schommer NC, Hellhammer DH et al. (2001) Sex differences in glucocorticoid sensitivity of proinflammatory cytokine production after psychosocial stress. *Psychosom Med* 63: 966-72
20. Arnett SV, Alleva LM, Korossy-Hprwood R, et al. (2011) Chronic fatigue syndrome – A neuroimmunological model. *Med Hyp* 77: 77-83

Disfunzioni del Sistema Neuroendocrino 7

La fatica può manifestarsi in varie forme. Quella acuta è un meccanismo fisiologico con cui l'organismo di un individuo sano protegge se stesso da vari tipi di stress, è generalmente legata ad una singola causa e si risolve facilmente con il riposo o con un cambiamento dello stile di vita (dieta, esercizio, riposo, stress management, ecc)¹.

La fatica cronica è invece considerata patologica, indice di mal adattamento, ed è tipica di pazienti affetti da patologie croniche quali l'artrite reumatoide (AR), il lupus eritematoso sistemico (LES), alcuni disturbi psichiatrici, l'ictus ed il cancro².

Il mantenimento dell'omeostasi, durante un'aggressione all'organismo, vede l'attivazione del sistema immunitario, la risoluzione del danno e la protezione dell'ospite dai potenziali danni causati dai mediatori dell'infiammazione. Fra questi le interleuchine (IL) e/o le citochine (IL-1, IL-6 e TNF- α in particolare) attivano gli stessi pathways di risposta allo stress per coordinare un'appropriata risposta immunitaria^{3,4}. I recettori

delle citochine sono stati rilevati a tutti i livelli dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA) e, pertanto, ogni livello può rappresentare un punto di integrazione fra segnali immunitari e neuroendocrini³. A loro volta i glucocorticoidi agiscono con un meccanismo a feedback negativo sulle cellule del sistema immunitario innato per inibire l'ulteriore sintesi e rilascio di molecole pro-infiammatorie. I glucocorticoidi influenzano l'immunità veicolando le cellule del sistema immunitario verso i siti di infiammazione ed alterando le risposte adattative a valle mediante la conversione della risposta cellulare (del tipo Th1 infiammatoria) a umorale (Th2 anti-infiammatoria)^{5,6}. I glucocorticoidi si configurano come ormoni immunomodulatori che stimolano o sopprimono il sistema immunitario in maniera dipendente dalla loro concentrazione, dal tipo di risposta immunitaria, dal compartimento corporeo e dal tipo di cellula. I glucocorticoidi giocano inoltre un ruolo importante nella regolazione del sistema nervoso simpatico (SNS). Infine i glucocorticoidi endogeni, in aggiunta all'azione positiva su enzimi implicati nella sintesi delle catecolamine e sui recettori per le stesse, regolano le risposte del SNS nelle condizioni di riposo e nel periodo post-stress⁷, mantenimento di motivazione ed attivazione fisiologica.

Visto il ruolo dell'ormone rilasciante la corticotropina (corticotropin-releasing hormone o CRH) nell'attivazione dell'asse HPA, è stato ipotizzato che un difetto della sintesi e/o del rilascio di CRH possa anche contribuire allo sviluppo della fatica⁸. Infatti, un'alterazione dei pathways centrali di CRH è stato rilevato in vari stati cronici di malattia caratterizzati dalla fatica, quali LES e sclerosi multipla, AR, fibromialgia e CFS/ME^{2,8}.

Per quanto riguarda le comunicazioni fra asse HPA e immunità, sussistono forti evidenze di interazioni fra sistema immunitario, sistema nervoso autonomo (SNA, ovvero la somma di SNS e

sistema nervoso parasimpatico) e nervi periferici. In sintesi, ormoni circolanti come i glucocorticoidi regolano l'immunità a livello sistemico, mentre le vie neuronali regolano l'immunità a livello locale e regionale. Il SNS ed i nervi periferici innervano gli organi del sistema immunitario, dove l'influenza del simpatico può essere insieme pro ed anti-infiammatoria, dipendentemente dal tipo di recettore adrenergico cui si legano le catecolamine⁹. Il rilascio di neuropeptidi quali la sostanza P dai nervi periferici tende ad avere azione pro-infiammatoria¹⁰. Il rilascio locale di noradrenalina o adrenalina circolante influisce anche sulla mobilità, sulla proliferazione e sulla funzione dei linfociti, come pure sulla produzione di citochine. Per quanto riguarda il sistema nervoso periferico, anche l'attività parasimpatica afferente ed efferente ha mostrato carattere immunomodulatorio. Mentre le fibre vagali afferenti esprimono il recettore per l'IL-1 su cellule pregangliari situate sui gangli parasimpatici¹¹, le fibre vagali efferenti esercitano azione anti-infiammatoria mediante il rilascio di acetilcolina¹². Anche il nervo vago agisce con feedback negativo sul sistema immunitario.

La disregolazione di uno di questi sistemi può determinare, quindi, la disregolazione di sistemi fisiologici e comportamentali multipli, con conseguente risposta maladattiva allo stress^{5-7,13}. La disregolazione nei rapporti fra sistema nervoso e immunitario è descritta in molti disturbi legati allo stress, incluse patologie a carattere infiammatorio, autoimmune, metabolico e cardiovascolare, nonché disturbi psichiatrici e somatici. La capacità delle citochine pro-infiammatorie di causare alterazioni comportamentali, inclusi sintomi di fatica, ritardo psicomotorio, anoressia, anedonia, iperalgesia, sonnolenza, letargia, dolori muscolari, disfunzioni cognitive e umore depresso portano a pensare che le citochine possano contribuire alle caratteristiche comportamentali della depressione¹⁴, come pure a disturbi somatici quali la CFS/ME e la FM¹⁵.

La prima evidenza scientifica che l'infiammazione possa indurre sintomi di tipo psicosomatico deriva dalle ricerche sulla depressione. Esiste una forte somiglianza fra i sintomi neurovegetativi della depressione ed il cosiddetto sickness behavior indotto dall'infiammazione¹⁶. L'immunoterapia con INF- α induce il rilascio di citochine con conseguente insorgenza di due distinte sindromi comportamentali: una sindrome neurovegetativa, che compare precocemente, perdura nel tempo e risponde solo in minima parte al trattamento con gli antidepressivi tradizionali; ed una sindrome di tipo affettivo-cognitivo, caratterizzata da umore depresso, ansia e disfunzioni cognitive, che esordisce in maniera tardiva e viene trattata facilmente con inibitori selettivi del reuptake di serotonina (SSRI)¹⁷. Inoltre, nei pazienti affetti da cancro è stata osservata un sindrome con caratteristiche comuni sia alla sindrome affettivo-cognitiva che a quella neurovegetativa. Infatti la fatica legata al cancro non risponde bene agli antidepressivi, segno che non può trattarsi esclusivamente di un problema affettivo o comportamentale¹⁸. La fatica legata al cancro è stata infatti associata anche ad elevati biomarkers dell'infiammazione e disfunzioni dell'asse HPA¹⁹. Sembra che queste due categorie di sintomi siano mediate da meccanismi biologici differenti. Ad esempio, le vie dopaminergiche potrebbero giocare un ruolo rilevante nei confronti di altri neurotrasmettitori monoaminergici (serotonina, noradrenalina) nel subset di pazienti con sindrome neurovegetativa¹⁷. A supporto di questa nozione, Meeusen et al²⁰ hanno proposto un'ipotesi di fatica centrale ed hanno suggerito che l'aumento a livello centrale del rapporto serotonina/dopamina, associato a stanchezza e letargia, acceleri l'esordio della fatica.

Inoltre, agenti esterni immunogeni e psicogeni possono agire a livello del sistema neuroendocrino e dei neurotrasmettitori centrali, sensibilizzando il SNC ad esposizioni successive, ovvero inducendo uno stato di vulnerabilità nei confronti dello stress, fenomeno osservato in vari disturbi psichiatrici e psicosomatici²¹.

Evideiologiche della fatica:

CFS/ME e disregolazione del sistema di risposta allo stress

Per porre diagnosi di CFS/ME è necessario che il soggetto presenti una fatica severa da più di 6 mesi senza una causa definita (con l'esclusione di tutte le condizioni cliniche note per essere accompagnate da fatica), in aggiunta alla presenza di sintomi tra cui: mialgia, artralgia, riduzione delle facoltà cognitive, cefalea, malessere post-sforzo, disturbi del sonno²². Molti di questi sintomi sono suggestivi di una disregolazione centrale.

Asse HPA

Una parte sostanziale della ricerca sulle cause patofisiologiche della CFS/ME si è concentrata sulla disregolazione del sistema neuroendocrino. L'asse HPA è il sistema chiave deputato all'adattamento dell'organismo a vari stimoli esterni, inclusi quelli emozionali, fisici, chimici e immunitari. Questi stimoli se non adeguatamente controbilanciati aumentano il rischio di sviluppare una fatica cronica. La secrezione di glucocorticoidi da parte della corteccia surrenalica si traduce in risposte regolatorie multiple (metaboliche, comportamentali ed immunitarie), che aiutano l'organismo ad affrontare tali stress. Un'insufficiente trasmissione glucocorticoide è infatti stata associata con un aumento dell'attivazione immunitaria e della risposta infiammatoria, che potrebbero favorire la comparsa di sintomi di fatica, malessere, sonnolenza, mialgia ed artralgia, preponderanti nella CFS/ME¹³. La disfunzione dell'asse HPA, caratterizzata da una secrezione di cortisolo inferiore ai limiti normali, rappresenta uno degli elementi biologici che caratterizzano la CFS/ME, sebbene la letteratura si inconsistente al riguardo. Poteliakhoff²³ per primo osservò attenuati livelli basali plasmatici di cortisolo nei pazienti affetti da CFS/ME. Successivamente Demitrack et al²⁴ riportarono una inferiore secrezione di cortisolo nei pazienti con CFS/ME rispetto ai controlli sani. I risultati di studi successivi

hanno confermato gli inferiori livelli di cortisolo plasmatici e salivari²⁵, come pure fluttuanti livelli diurni di cortisolo²⁶ ed una riduzione della secrezione urinaria di cortisolo libero²⁷. Tuttavia, nonostante il cospicuo numero di studi, non è stato possibile dimostrare l'ipocortisolismo in questi pazienti²⁸ e l'insufficienza surrenalica²⁹. Studi più recenti hanno individuato una diminuita sensibilità ai glucocorticoidi da parte delle cellule del sistema immunitario in adolescenti di sesso femminile colpite da una fatica persistente³⁰, suggerendo una diminuita trasmissione del cortisolo, che rafforzerebbe l'idea secondo cui gli effetti della riduzione del cortisolo contribuiscano allo sviluppo della CFS/ME. Non confermata da studi *in vitro*³¹.

Heim et al³² dimostrarono che solo i pazienti con CFS/ME che avevano avuto esperienze traumatiche infantili mostravano bassi livelli di cortisolo quando paragonati con controlli sani. Quindi si delinea una vulnerabilità a sviluppare la CFS/ME in risposta allo stress³², come osservato in modelli animali sottoposti a stress nelle prime fasi della loro vita³³. Pertanto la CFS/ME potrebbe essere concettualmente definita come disordine di adattamento innescato da fattori di rischio legati allo sviluppo anche in età infantile. Di notevole interesse è l'ipotesi secondo cui i risultati inconsistenti degli studi sull'asse HPA siano da attribuirsi a misurazioni dell'ormone adrenocorticotropo (ACTH) falsate dalla presenza di un fattore interferente, gli anticorpi anti-ACTH³⁴, che forzano l'organismo a compensare l'insufficiente risposta di cortisolo.

Tuttavia l'ipocortisolismo potrebbe non rappresentare tanto una causa, quanto piuttosto una conseguenza del disturbo, in quanto legato all'inattività³⁵. In aggiunta, i sintomi stessi dello stress, come ad esempio la fatica, i disturbi del sonno e dell'umore ed il dolore, possono contribuire all'ulteriore disregolazione dei pathways biologici dello stress, che portano all'innescamento di una serie di reazioni a cascata con controllo a *feed-forward* positivo.

Asse ipotalamo-ipofisi-gonadi (HPG)

Sia la FM che la CFS si verificano più comunemente nel sesso femminile e vi è una maggior incidenza crescente di FM nei periodi di cambiamenti e depauperamento dei livelli ormonali pre e post menopausa, quindi legati al genere. In aggiunta, alcuni studi suggeriscono che entrambe le condizioni potrebbero essere causate da un deficit di estrogeni, riflettendo dunque una ipoattività dell'asse HPG³⁶. È stato dimostrato che lo stress inibisce l'ormone rilasciante la gonadotropina (GRH) e la secrezione pulsatile di ormone luteinizzante (LH).

Figura 5 I sistemi di risposta dell'organismo allo stress: l'asse HPA



Infusioni di GRH nei ventricoli cerebrali portano infatti all'inibizione della secrezione di LH nei primati³⁷. Non è stato chiarito perché la FM sia più frequente nelle donne, tuttavia

gli ormoni sessuali potrebbero avere un ruolo nell'espressione della malattia. Pochi studi hanno focalizzato l'attenzione sulle variazioni degli ormoni sessuali. Riedel et al³⁸ hanno studiato pazienti affette da FM e controlli durante la fase follicolare del ciclo mestruale. Hanno osservato che le pazienti avevano livelli di estrogeni significativamente inferiori rispetto ai controlli, a dispetto di elevati livelli di FSH. Korszun et al³⁹ e Akkus et al⁴⁰ non hanno invece trovato differenze fra i valori di FSH e LH fra pazienti affette da FM e controlli sani. Le interazioni fra asse HPA e asse HPG nell'amenorrea indotta dallo stress suggeriscono che possa sussistere una perturbazione fra i due assi anche nella FM e nella CFS/ME, in quanto condizioni legate allo stress. Nel 2004 Gur et al, confrontando 68 pazienti affette da FM con 62 pazienti affette da CFS e 46 controlli sani, tutte nella fase follicolare del ciclo mestruale, non hanno trovato differenze significative nei livelli di FSH, LH, estradiolo, prolattina o progesterone, con livelli di cortisolo significativamente inferiori in entrambi i gruppi di pazienti rispetto ai soggetti sani ($p < 0.05$)⁴¹. Viceversa, Studd and Panay⁴² in uno studio condotto su 28 donne con CFS/ME in premenopausa, hanno riportato che il 25% di esse mostrava bassi livelli plasmatici di estradiolo, ipotizzando dunque che la CFS/ME potesse rappresentare uno stato ipoestrogenico. Anche Waxman and Zatskis⁴³ ritengono che il deficit di estrogeni fosse un fattore scatenante rilevante nella maggior parte dei pazienti con FM, raccomandando quindi la terapia estrogenica per il trattamento della FM. Sempre nel 2004, Cevik et al⁴⁴ hanno esaminato le concentrazioni di FSH, LH, progesterone, estradiolo e cortisolo in 43 donne in premenopausa affette da CFS/ME, contro 35 donne sane paragonabili per età e sesso e fase del ciclo mestruale. In questo studio non sono state rilevate differenze fra le pazienti nelle due diverse fasi del ciclo mestruale, sebbene le pazienti avessero livelli di cortisolo inferiori rispetto ai controlli sani, come anche osservato nello studio precedentemente menzionato⁴¹.

Ormone della crescita - Fattore di crescita insulino-simile (asse GH-IGF)

L'ormone della crescita (GH), sia mediante l'azione diretta che in via indiretta attraverso il suo maggior mediatore, il fattore di crescita insulino-simile (IGF-1), è un importante agente anabolico e rappresenta un prerequisito fondamentale per l'omeostasi del muscolo. Individui adulti che presentano un deficit di GH manifestano un certo numero di sintomi in comune con i pazienti affetti da CFS, fra cui la fatica e la depressione⁴⁵. Bennett et al⁴⁶ hanno trovato livelli di IGF-1 significativamente ridotti in pazienti con FM e attenuata risposta del GH alla stimolazione con clonidina e dopamina in un piccolo gruppo di pazienti FM con bassi livelli di IGF-1. L'ipoglicemia indotta dall'insulina è un modello standardizzato di stress, che provoca stimolazione ipotalamica e porta ad un aumento dei livelli di GH, prolattina e cortisolo nell'uomo⁴⁷. La maggior parte delle azioni anaboliche del GH sono mediate dalla produzione sistemica e locale di IGF-1 e, a sua volta, l'attività biologica di IGF-1 è modulata dai livelli delle proteine leganti IGF-1 (IGFBPs), in particolare IGFBP-1⁴⁸. Nel 1997 Allain et al hanno confrontato i livelli di GH, IGF-1, IGF-2, IGFBP-1, insulina e peptide C di pazienti affetti da CFS/ME non depressi con quelli di controlli normali. Da questo studio sono emersi livelli basali di IGF-1 ed IGF-2 inferiori nei pazienti affetti da CFS/ME ($p < 0.05$), insieme ad una ridotta risposta del GH allo stress indotto da ipoglicemia ($p = 0.017$). Infatti i pazienti CFS mostravano più elevati livelli di insulina e livelli inferiori di IGFBP-1 rispetto ai controlli. Questo studio ha dunque fornito i primi dati che sostengono l'ipotesi di anomalie dell'asse GH-IGF nella CFS. Tali risultati, come affermano gli stessi autori, non spiegano ancora se le anomalie neuroendocrine riscontrate in questi pazienti rappresentino un processo patologico primario o se invece siano secondarie ad aspetti comportamentali tipici della CFS, quali l'inattività fisica⁴⁹.

Sistema Nervoso Autonomo

Una serie di studi ha esaminato il coinvolgimento del SNA nella fisiopatologia della CFS/ME. Il razionale di questi studi

si basa sull'osservazione che molti sintomi della CFS/ME, ovvero affaticamento, vertigini, diminuita concentrazione, tremori e nausea, potrebbero essere spiegati da una disfunzione autonoma. In aggiunta al sistema neuroendocrino, il SNA è un altro sistema di regolazione chiave con cui l'organismo si adatta ai cambiamenti. Così, la disregolazione autonoma potrebbe ulteriormente innescare i sintomi della CFS/ME in risposta agli stimoli che alterano l'omeostasi.

Studi pilota hanno trovato una maggiore prevalenza di ipotensione centrale e intolleranza ortostatica nei pazienti con CFS/ME, misurata dopo ortostasi prolungata o mediante head-up tilt test⁵⁰⁻⁵³. Tuttavia, nonostante il gran numero di studi realizzati, non sono state evidenziate differenze tra CFS/ME e gruppi di controllo per quanto riguarda la disautonomia⁵⁴.

Un'altra linea di ricerca nello studio delle alterazioni del SNA nella CFS/ME si è concentrata sulla valutazione di parametri autonomi cardiovascolari. La maggior parte degli studi concorda sull'aumento della frequenza cardiaca dei pazienti affetti da CFS/ME, sia a riposo che sotto stress⁵⁵⁻⁵⁷. L'aumento della frequenza cardiaca e/o la ridotta variabilità del ritmo cardiaco, detta anche heart rate variability (HRV), sono in linea con altri studi che hanno evidenziato un basso tono vagale o una generale iperattività simpatica^{53,58}. Non è a tutt'oggi noto se esistano oppure no sottogruppi di pazienti con CFS/ME e alterata funzione autonoma basata su fattori eziologici o elementi patologici. L'iperattivazione simpatica, di concerto con una bassa risposta glucocorticoide, può contribuire all'iperattività del sistema immunitario, soprattutto in risposta allo stress, che può spiegare diversi sintomi della CFS/ME.

Metodologie non invasive per la valutazione dei sistemi di regolazione dello stress

Il dosaggio di ormoni, citochine e sostanze neuroattive ha frequentemente rappresentato un problema per medici e ricercatori

a causa della necessità di eseguire test invasivi, come ad esempio i prelievi di sangue. Metodologie non invasive ed ambulatoriali per la determinazione di marcatori nervosi, endocrini ed immunologici possono superare le varie limitazioni intrinseche dei metodi invasivi, riducendo lo stress indotto dalla raccolta dei campioni e consentendo una più ampia applicazione. La raccolta di sudore e saliva, così come la misura della HRV, sono metodiche non invasive applicabili nella valutazione delle interazioni fra sistema nervoso e sistema immunitario. In ultima istanza, valutazioni simultanee di questi due sistemi con tecniche non invasive può aiutare a chiarire le interazioni sottostanti ed il loro ruolo nella predisposizione allo sviluppo della malattia e alla progressione dei disordini legati allo stress. Le metodiche sono riassunte in Tabella 2.

Tabella 2 *Metodologie non invasive per la valutazione dei sistemi di regolazione dello stress.*

Raccolta della saliva:
Cortisolo salivare α -amilasi salivare
Misurazione della Heart Rate Variability
Raccolta sudore patch cutanei
citochine pro infiammatorie peptidi del sistema simpatico (neuropeptide-Y), neuropeptidi legati al dolore (sostanza P e peptide correlato al gene della calcitonina, o CGRP) livelli di neuropeptidi del parasimpatico (peptide intestinale vasoattivo)

Asse HPA: il cortisolo salivare

Le misurazioni singole di cortisolo non possono essere utilizzate per interpretare accuratamente la funzionalità dell'asse HPA. La risposta del cortisolo salivare mattutino sta ricevendo considerevoli attenzioni scientifiche ed ha mostrato una discreta sensibilità nel rilevare le disregolazioni dell'asse HPA legate allo stress e a certe condizioni morbose, incluse la CFS/ME^{25,59}.

SNA: α -amilasi salivare e Heart Rate Variability (HRT)

L'enzima digestivo α -amilasi (sAA) sta diventando un biomarker sempre più impiegato come indicatore di attività del SNS. Le ghiandole salivari sono innervate sia dal sistema simpatico che dal parasimpatico (SNP). Qui la stimolazione simpatica aumenta la secrezione di sAA mentre la parasimpatica incrementa il flusso salivare^{60,61}. Le concentrazioni di sAA possono anche essere impiegate come indice di disregolazione patologica del SNA in condizioni cliniche e subcliniche, quali ansia e disturbi somatici⁶¹.

Un'altra valutazione del SNA può essere condotta in maniera non invasiva anche mediante la misurazione della HRV⁶². Una ridotta HRV, indicativa per un ridotto tono parasimpatico-vagale, rappresenta un fattore di rischio indipendente per la morbilità e la mortalità.

Sistemi nervoso e immunitario: individuazione di biomarkers mediante patch cutanei

Un altro approccio non invasivo per la valutazione dei sistemi nervoso ed immunitario si avvale della raccolta di sudore nelle 24 ore attraverso appositi patch cutanei. È stato dimostrato che biomarkers del sistema immunitario quali le citochine proinfiammatorie peptidi del sistema simpatico (neuropeptide-Y) e neuropeptidi legati al dolore (sostanza P e peptide correlato al gene della calcitonina, o CGRP), e ridotti livelli di neuropeptidi del parasimpatico (peptide intestinale vasoattivo). Inoltre, i livelli dei biomarcatori correlavano con i sintomi di ansia e depressione, che suggeriscono il significato funzionale di questi stessi pattern^{63,64}.

Un simile profilo di biomarcatori è stato individuato in sindromi legate a dolore e fatica².

Conclusioni

È stato dimostrato che gli stati di fatica cronica possono essere attribuiti ad una disregolazione dei sistemi di stress, inclusi l'ipoattività dell'asse HPA, alterazioni del SNA caratterizzate da iperattività simpatica e basso tono vagale, alterazioni di tipo immunitario, quali ridotte risposte cellulari e aumentate risposte infiammatorie ed umorali. L'ipocortisolemia può svilupparsi in seguito ad una inappropriata sintesi o all'esaurimento degli ormoni prodotti dall'asse HPA, alla downregulation recettoriale e/o all'aumentata sensibilità a feedback negativo⁶⁵. L'ipocortisolismo può essere il risultato di una prolungata di iperattività dell'asse HPA a seguito di uno stress cronico, traumatico e infettivo. La CFS/ME ed i disturbi legati a dolore e fatica possono dunque essere degli effetti negativi di una esposizione prolungata come regolazione maladattativa, dell'asse HPA allo stress⁶⁶. L'effetto risultante sarebbe dunque la manifestazione dei sintomi tipici dell'insufficienza corticoadrenale associata a disturbi psicologici. Le conseguenze di una insufficiente produzione glucocorticoide, che include l'iperattività del SNS e l'insorgenza di uno stato infiammatorio, dà luogo ad effetti deleteri simili a quelli innescati dall'iperattività della trasmissione glucocorticoide, quali funzioni metaboliche, cardiovascolari, immunitarie, neurologiche e comportamentali alterate¹³, con potenziamento di fatica e sintomi associati.

Non è ancora chiaro il perché la CFS/ME colpisca prevalentemente il sesso femminile. A partire da questa evidenza, sono state formulate ipotesi circa il potenziale coinvolgimento dell'asse HPG³⁶⁻⁴¹, sebbene ulteriori studi sperimentali e clinici siano ancora necessari per determinare il ruolo degli ormoni sessuali nella patogenesi di questa condizione. Data la complessa natura della fatica, con i suoi fattori di rischio e correlati fisiologici e comportamentali, la strategia terapeutica più efficace sembra richiedere un'azione di tipo multimodale. La valutazione simultanea di una vasta gamma di marcatori nervosi, endocrini ed immunitari, mediante l'utilizzo di tecniche non invasive,

potrebbe aiutare a pianificare interventi terapeutici farmacologici e complementari più mirati. Questi esami possono anche essere utili nel monitoraggio degli interventi terapeutici, per misurare le variazioni dei meccanismi attraverso cui questi agiscono e quanto abbiano peso nel modificare gli aspetti neuroendocrini ed immunoregolatori della fatica.

Key messages

- Supposta interazione Network citochinico e ipotalamo-ipofisi-surrene
- Evidenza di una disregolazione neuroendocrina
- Sospetto ipoestrogenismo
- Sospetto ipocortisolismo
- Perturbazione dell'asse GH-IGF1

Bibliografia

1. Guymer EK, Clauw DJ (2002) Treatment of fatigue in fibromyalgia. *Rheum Dis Clin N Am* 28:367–78
2. Swain MG (2000) Fatigue in chronic disease. *Clin Sci (Lond)* 99:1–8
3. Silverman MN, Pearce BD, Biron CA, Miller AH (2005) Immune modulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis during viral infection. *Viral Immunol* 18:41–78
4. Silverman MN, Sternberg EM (2008) Neuroendocrine-immune interactions in rheumatoid arthritis: mechanisms of glucocorticoid resistance. *Neuroimmunomodulation* 15:19–28
5. McEwen BS, Biron CA, Brunson KW, et al. (1997) The role of adrenocorticoids as modulators of immune function in health and disease: neural, endocrine and immune interactions. *Brain Res Brain Res Rev* 23:79–133
6. Dhabhar FS (2009) Enhancing versus suppressive effects of stress on immune function: implications for immunoprotection and immunopathology. *Neuroimmunomodulation* 16:300–17
7. Kvetnansky R, Pacak K, Fukuhara K, et al. (1995) Sympathoadrenal system in stress: interaction with the hypothalamic-pituitary-adrenocortical system. *Ann NY Acad Sci* 771:131–58
8. Clauw DJ, Chrousos GP (1997) Chronic pain and fatigue syndromes: overlapping clinical and neuroendocrine features and potential pathogenic mechanisms. *Neuroimmunomodulation* 4:134–53

9. Nance DM, Sanders VM (2007) Autonomic innervation and regulation of the immune system. *Brain Behav Immun* 21:736–45
10. Sternberg EM. (2006) Neural regulation of innate immunity: a coordinated nonspecific host response to pathogens. *Nat Rev Immunol* 6:318–28
11. Goehler LE, Gaykema RPA, Hansen MK, et al. (2000) Vagal immune-to-brain communication: a visceral chemosensory pathway. *Auton Neurosci* 85:49–59
12. Thayer JF (2009) Vagal tone and the inflammatory reflex. *Cleve Clin J Med* 76:S23–6
13. Raison CL, Miller AH (2003) When not enough is too much: the role of insufficient glucocorticoid signaling in the pathophysiology of stress-related disorders. *Am J Psychiatry* 160:1554–65
14. Dantzer R, O'Connor JC, Freund GG, et al. (2008) From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nat Rev Neurosci* 9:46–57
15. Maes M (2008) Inflammatory and oxidative and nitrostatic stress pathways underpinning chronic fatigue, somatization and psychosomatic symptoms. *Curr Opin Psychiatry* 22:75–83
16. Maes M, Yirmaya R, Noraberg J, et al. (2009) The inflammatory and neuro-degenerative (I&ND) hypothesis of depression: leads for future research and new drug developments in depression. *Metab Brain Dis* 24:27–53

17. Capuron L, Miller AH (2004) Cytokines and psychopathology: lessons from interferon- α . *Biol Psychiatry* 56:819–24
18. Cleeland CS, Bennett GJ, Dantzer R, et al. (2003) Are the symptoms of cancer and cancer treatment due to a shared biologic mechanism? A cytokine-immunologic model of cancer symptoms. *Cancer* 97:2919–25
19. Miller AH, Ancoli-Israel S, Bower JE, et al. (2008) Neuroendocrine-immune mechanisms of behavioral comorbidities in patients with cancer. *J Clin Oncol* 26:971–82
20. Meeusen R, Watson P, Hasegawa H, et al. (2006) Central fatigue: the serotonin hypothesis and beyond. *Sports Med* 36:881–909
21. Hayley S, Merali Z, Anisman H (2003) Stress and cytokine-elicited neuroendocrine and neurotransmitter sensitization: implications for depressive illness. *Stress* 6:19–32
22. Fukuda K, Straus SE, Hickie I, et al. (1994) The chronic fatigue syndrome: a comprehensive approach to its definition and study. International Chronic Fatigue Syndrome Study Group. *Ann Intern Med* 121:953–9
23. Poteliakhoff A (1981) Adrenocortical activity and some clinical findings in acute and chronic fatigue. *J Psychosom Res* 25:91–5
24. Demitrack MA, Dale JK, Straus SE, et al. (1991) Evidence for impaired activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in patients with chronic fatigue syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 73:1224–34

25. Nater UM, Maloney E, Boneva RS, et al. (2008) Attenuated morning salivary cortisol concentrations in a population-based study of persons with chronic fatigue syndrome and well controls. *J Clin Endocrinol Metab* 93:703–9
26. Nater UM, Youngblood LS, Jones JF, et al. (2008) Alterations in diurnal salivary cortisol rhythm in a population-based sample of cases with chronic fatigue syndrome. *Psychosom Med* 70:298–305
27. Jerjes WK, Peters TJ, Taylor NF, et al. (2006) Diurnal excretion of urinary cortisol, cortisone, and cortisol metabolites in chronic fatigue syndrome. *J Psychosom Res* 60:145–53
28. Cleare AJ (2003) The neuroendocrinology of chronic fatigue syndrome. *Endocr Rev* 24:236–52
29. Van Den Eede F, Moorkens G, Hulstijn W, et al. (2008) Combined dexamethasone/corticotropin-releasing factor test in chronic fatigue syndrome. *Psychol Med* 38:963–73
30. ter Wolbeek M, van Doornen LJ, Schedlowski M, et al. (2008) Glucocorticoid sensitivity of immune cells in severely fatigued adolescent girls: a longitudinal study. *Psychoneuroendocrinology* 33:375–85
31. Visser J, Lentjes E, Haspels I, et al. (2001) Increased sensitivity to glucocorticoids in peripheral blood mononuclear cells of chronic fatigue syndrome patients, without evidence for altered density or affinity of glucocorticoid receptors. *J Investig Med* 49:195–204
32. Heim C, Nater UM, Maloney E, et al. (2009) Childhood trauma and risk for chronic fatigue syndrome: association with neuroendocrine dysfunction. *Arch Gen Psychiatry* 66:72–80

33. Heim C, Ehlert U, Hellhammer DH (2000) The potential role of hypocortisolism in the pathophysiology of stress-related bodily disorders. *Psychoneuroendocrinology* 25:1–35
34. Wheatland R (2005) Chronic ACTH autoantibodies are a significant pathological factor in the disruption of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in chronic fatigue syndrome, anorexia nervosa and major depression. *Med Hypotheses*. 65:287-95
35. Cleare AJ (2004) The HPA axis and the genesis of chronic fatigue syndrome. *Trends Endocrinol Metab* 15:55–9
36. Studd J, Panay N (1996) Chronic fatigue syndrome [letter]. *Lancet* 348:1384
37. Xiao E, Luckhaus J, Niemann W, Ferin M (1989) Acute inhibition of gonadotropin secretion by corticotrophin-releasing hormone in the primate: are the adrenal glands involved? *Endocrinology* 124:1632-7
38. Riedel W, Layka H, Neeck G (1998) Secretory pattern of GH, TSH, thyroid hormones, ACTH, cortisol, FSH, and LH in patients with fibromyalgia syndrome following systemic injection of the relevant hypothalamic-releasing hormones. *Z Rheumatol* 57:81-7
39. Korszun A, Sackett-Lundeen L, Papadopoulos E, et al. (1999) Melatonin levels in women with fibromyalgia and chronic fatigue syndrome. *J Rheumatol* 26:2675 -80
40. Akkus S, Delibas N, Tamer MN (2000) Do sex hormones play a role in fibromyalgia? *Rheumatology* 39:1161-3

41. Gur A, Cevik R, Nas K, et al. (2004) Cortisol and hypothalamic-pituitary-gonadal axis hormones in follicular phase women with fibromyalgia and chronic fatigue syndrome and effect of depressive symptoms on these hormones. *Arthritis Res Ther.* 6:R232-8
42. Studd J, Panay N (1996) Chronic fatigue syndrome [letter]. *Lancet* 348:1384
43. Waxman J, Zatskis SM (1986) Fibromyalgia and menopause. Examination of the relationship. *Postgrad Med J* 80:165-7
44. Cevik R, Gur A, Acar S, et al. (2004) Hypothalamic-pituitary-gonadal axis hormones and cortisol in both menstrual phases of women with chronic fatigue syndrome and effect of depressive mood on these hormones. *BMC Musculoskelet Disord.* 8;5:47
45. Lamberts SWJ, Valk NK, Binnerts A (1992) The use of growth hormone in adults: A changing scene. *Clin Endocrinol (Oxf)* 37:111-5
46. Bennett RM, Cook DM, Clark SR, et al. (1994): Low somatomedin C in fibromyalgia: An analysis of clinical specificity and pituitary/hepatic responses. 57th Meeting of the American College of Rheumatology, San Antonio, Texas
47. Fish H, Chemow B, O'Brien J (1986) Endocrine and neurophysiologic responses of the pituitary to insulin-induced hypoglycaemia: A review. *Metabolism* 35:763-80
48. Langford KS, Miell JP (1993) The insulin-like growth factor-I/binding protein axis: Physiology, pathophysiology and therapeutic manipulation. *Eur J Clin Invest* 23:503-16

49. Allain TJ, Bearn JA, Coskeran P, et al. (1997) Changes in growth hormone, insulin, insulinlike growth factors (IGFs), and IGF-binding protein-1 in chronic fatigue syndrome. *Biol Psychiatry* 41:567-73
50. Bou-Holaigah I, Rowe PC, Kan J, Calkins H (1995) The relationship between neurally mediated hypotension and the chronic fatigue syndrome. *JAMA* 274:961-7
51. De Lorenzo F, Hargreaves J, Kakkar VV (1996) Possible relationship between chronic fatigue and postural tachycardia syndromes. *Clin Auton Res* 6:263-4
52. Schondorf R, Benoit J, Wein T, Phaneuf D (1999) Orthostatic intolerance in the chronic fatigue syndrome. *J Auton Nerv Syst* 75:192-201
53. Stewart J, Weldon A, Arlievsky N, Li K, Munoz J (1998) Neurally mediated hypotension and autonomic dysfunction measured by heart rate variability during head-up tilt testing in children with chronic fatigue syndrome. *Clin Auton Res* 8:221-30
54. Jones JF, Nicholson A, Nisenbaum R, et al. (2005) Orthostatic instability in a population-based study of chronic fatigue syndrome. *Am J Med* 118:1415
55. Karas B, Grubb BP, Boehm K, Kip K. (2000) The postural orthostatic tachycardia syndrome: a potentially treatable cause of chronic fatigue, exercise intolerance, and cognitive impairment in adolescents. *Pacing Clin Electrophysiol* 23:344-51
56. Naschitz JE, Rozenbaum M, Rosner I, et al. (2001) Cardiovascular response to upright tilt in fibromyalgia differs from that in chronic fatigue syndrome. *J Rheumatol* 28:1356-60

57. Winkler AS, Blair D, Marsden JT, et al. (2004) Autonomic function and serum erythropoietin levels in chronic fatigue syndrome. *J Psychosom Res* 56:179–83
58. Boneva RS, Decker MJ, Maloney EM, et al. (2007) Higher heart rate and reduced heart rate variability persist during sleep in chronic fatigue syndrome: a population-based study. *Auton Neurosci* 137:94–101
59. Clow A, Thorn L, Evans P, Hucklebridge F. (2004) The awakening cortisol response: methodological issues and significance. *Stress* 7:29–37
60. Kennedy B, Dillon E, Mills PJ, Ziegler MG. (2001) Catecholamines in human saliva. *Life Sci* 69:87–99
61. Nater UM, Rohleder N (2009) Salivary alpha-amylase as a non-invasive biomarker for the sympathetic nervous system: current state of research. *Psychoneuroendocrinology* 34:486–96
62. Thayer JF, Sternberg EM (2006) Beyond heart rate variability: vagal regulation of allostatic systems. *Ann NY Acad Sci* 1088: 361–72
63. Marques-Deak AH, Cizza G, Eskandari F, et al. (2006) Measurement of cytokines in sweat patches and plasma in healthy women: validation in a controlled study. *J Immunol Methods* 315:99–109
64. Cizza G, Marques AH, Eskandari F, et al. (2008) Elevated neuroimmune biomarkers in sweat patches and plasma of premenopausal women with major depressive disorder in remission: the POWER study. *Biol Psychiatry* 64:907–11

65. Fries E, Hesse J, Hellhammer J, Hellhammer DH. (2005) A new view of hypocortisolism. *Psychoneuroendocrinology* 30:1010-1016
66. van Houdenhove B, van den Eede F, Luyten P. (2009) Does hypothalamic-pituitary-adrenal axis hypofunction in chronic fatigue syndrome reflect a “crash” in the stress system? *Med Hypoth* 72:701–5

Disturbi cognitivi nei pazienti affetti da CFS/ME

I problemi neurocognitivi rappresentano uno dei sintomi più invalidanti della sindrome della fatica cronica¹. Nonostante la maggior parte dei pazienti lamenti difficoltà in termini di attenzione, concentrazione e memoria², i risultati emersi dagli studi neuropsicologici sono spesso fra loro poco coerenti. Come confermato da una recente review, l'evidenza suggerisce un modesto ma significativo deficit nell'elaborazione delle informazioni, una working memory (numero di informazioni che una persona può contemporaneamente immagazzinare e processare simultaneamente) compromessa ed una scarsa capacità nell'apprendimento di informazioni³. Questi deficit potrebbero spiegare la scarsa performance dei pazienti affetti da CFS/ME nei test di attenzione complessiva e di elaborazione delle informazioni. Anche disagi psicologici o disturbi psichiatrici coesistenti potrebbero contribuire ai deficit neurocognitivi. In generale, comunque, le persone con CFS/ME sembrano possedere abilità cognitive ed intellettuali normali^{4,5}.

Da uno studio del 1996 è risultato che i disturbi cognitivi più frequentemente lamentati dai pazienti affetti da CFS/ME sono: scarsa concentrazione, riduzione della memoria per eventi recenti e ridotta capacità di espressione verbale⁶. Numerosi studi hanno riportato che percentuali di pazienti con CFS/ME che vanno dal 50 all'85% lamentano problemi di natura cognitiva e che questi condizionano considerevolmente la loro vita sociale ed occupazionale^{7,8}. Come scritto in precedenza, sono numerosi gli studi neuropsicologici che hanno tentato di descrivere la funzione cognitiva nei pazienti con CFS/ME e di chiarire la relazione fra disturbi cognitivi lamentati ed effettiva performance mentale. Data la natura dei disturbi lamentati, tali studi neuropsicologici si sono concentrati soprattutto sull'attenzione e sulla memoria².

In una review del 2001, Michiels e Cluydts³ hanno concluso che “non è stata individuata alcuna prova schiacciante che leghi la fatica alla performance cognitiva”, a dispetto della forte sensazione che hanno questi pazienti di avere uno scarso rendimento quando stanchi. Questa conclusione si basava su analisi che correlavano la fatica autoriferita con la funzione cognitiva. Alcuni studi hanno mostrato una correlazione negativa, mentre altri nessun tipo di relazione⁹.

Un confronto diretto fra pazienti affetti da CFS/ME con elevata fatica mentale autoriferita e pazienti che presentavano una bassa fatica mentale ha mostrato che i pazienti del primo gruppo avevano un minor rendimento nei test che valutano la working memory e l'attenzione sostenuta¹⁰. In aggiunta, i pazienti del primo gruppo mostravano una performance ridotta alla fine del test di attenzione sostenuta, indicando una fatica cognitiva. Una possibile spiegazione della differenza fra questi risultati ed i precedenti studi è l'utilizzo di indici di fatica mentale anziché di fatica generale; le due fatiche potrebbero infatti rappresentare sistemi fisiologici fra loro molto differenti. Per esempio, studi

sull'esercizio e sulla funzione cognitiva nella CFS/ME hanno mostrato che né gli esercizi fisici più leggeri né quelli massimali riducono la performance cognitiva in questi pazienti^{11,12}.

Le discordanze emerse dal confronto dei vari studi che hanno analizzato i disturbi neurocognitivi sono spesso dovute a differenze nelle metodologie utilizzate e alla mancanza di obiettività dei test cui i pazienti sono stati sottoposti. Per questo motivo le indagini neurocognitive ricorrono sempre più spesso a software appositamente studiati, mediante i quali è possibile ottenere risultati standardizzati, talvolta già normalizzati per età e grado di istruzione dei pazienti. Quelli disponibili sono test validati, semplici, che non richiedono particolari abilità informatiche e di rapida esecuzione¹³⁻¹⁵. Recentemente è stato pubblicato uno studio che metteva a confronto 25 pazienti affetti da CFS/ME, 25 pazienti con depressione maggiore e 25 controlli sani¹⁶. Ciascun paziente e controllo era tenuto a compilare una batteria di questionari cartacei su ansia, depressione e fatica, quindi veniva sottoposto a test computerizzati TEA1.5¹³. La batteria di test prevedeva: un test, chiamato Phasic Alertness Task, misurava la vigilanza fasica, una modifica transitoria della vigilanza in risposta ad uno stimolo uditivo, due test di working memory, un test sulla memoria visiva ed uno sulla memoria verbale. In aggiunta veniva rivalutata la Phasic Alertness al termine della batteria di esercizi (circa 1 ora e mezzo), in modo da stabilire il grado di fatica raggiunto e quindi l'influenza della fatica sull'attenzione. Ogni test misurava le capacità di attenzione, velocità di risposta, numero di risposte giuste o sbagliate, producendo una serie di risultati standardizzati. I pazienti con CFS/ME hanno mostrato una più lenta Phasic Alertness, insieme ad una compromissione di working memory, memoria visiva e memoria verbale rispetto ai controlli sani. I pazienti affetti da CFS/ME non erano comunque più suggestionabili né più sensibili alla fatica indotta dalla sessione di test rispetto agli altri due gruppi. I deficit cognitivi nei pazienti

affetti da depressione maggiore erano soprattutto associati con la depressione e la fatica autoriferita; nei pazienti con CFS/ME sussisteva, invece, una correlazione più debole fra cognizione e depressione, e nessuna correlazione con la fatica.

Nello studio menzionato, relativo alla fatica mentale¹⁰, la funzione cognitiva era invece valutata mediante test computerizzati Cambridge neuropsychological test automated battery (CANTAB), in grado di analizzare la funzione psicomotoria, le abilità di pianificazione e problem solving, memoria e attenzione. I pazienti affetti da CFS/ME che lamentavano un'elevata fatica mentale mostravano una compromissione significativa nei test di working memory spaziale e attenzione sostenuta, rispetto a pazienti che lamentavano una minore fatica mentale e rispetto ai controlli sani. Nei pazienti con elevata fatica mentale l'attenzione sostenuta risultava compromessa soprattutto nelle fasi finali del test, sintomo dell'aumentato affaticamento cognitivo, che contrasta con quanto emerso dallo studio precedentemente menzionato. I pazienti affetti da CFS/ME con ridotta fatica mentale hanno invece condotto performance paragonabili a quelle dei soggetti non faticosi in tutti i test della batteria CANTAB. Questi risultati mostrano la forte concordanza fra sensazione soggettiva e misura obiettiva della compromissione cognitiva nei pazienti con CFS/ME e suggeriscono che la fatica mentale è una componente importante della disfunzione cognitiva legata alla CFS/ME¹⁰.

Conclusioni

Il deficit cognitivo tra i pazienti con dolore cronico e fatica sembra essere associato a molteplici fattori, con particolare attenzione ai sintomi depressivi, stanchezza e catastrofizzazione e in particolar modo le donne con dolore cronico appaiono particolarmente vulnerabili ad esprimere in queste condizioni una disfunzione cognitiva¹⁷.

Key messages

- L'eventuale presenza di disturbi cognitivi nella CFS/ME non è stata dimostrata nei vari studi clinici.
- I vari studi si sono concentrati su alcune funzioni cognitive in particolare sull'attenzione e sulla memoria.
- I risultati dei vari disturbi cognitivi segnalati nei vari studi dipendono dalle metodologie utilizzate.
- I disturbi cognitivi nei pazienti con CFS/ME sembrano essere collegati con disagi di natura psicologica, specie nel sesso femminile.

Bibliografia

1. Komaroff AL (1994) Clinical presentation and evaluation of fatigue and chronic fatigue syndrome, in *Chronic Fatigue Syndrome*. Edited by Straus SE. New York, Marcel Dekker, pp 61–84
2. DeLuca J, Johnson SK, Beldowicz D et al. Neuropsychological impairments in chronic fatigue syndrome, multiple sclerosis, and depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995; 58:38–43
3. Michiels V, Cluydts R (2001) Neuropsychological functioning in chronic fatigue syndrome: a review. *Acta Psychiatr Scand* 103:84–93
4. Moss-Morris R, Petrie KJ, Large RG et al. Neuropsychological deficits in chronic fatigue syndrome: artifact or reality? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 60:474–77
5. Tiersky LA, Johnson SK, Lange G et al. (1997) Neuropsychology of chronic fatigue syndrome: a critical review. *J Clin Exp Neuropsychol* 19:560–86
6. Buchwald D, Pearlman T, Umali J, et al. (1996) Functional status in patients with chronic fatigue syndrome, other fatiguing illnesses, and healthy individuals. *Am J Med* 101:364–70
7. Briggs NC, Levine PH (1994) A comparative review of systemic and neurological symptomatology in 12 outbreaks collectively described as chronic fatigue syndrome, epidemic neuromyasthenia, and myalgic encephalomyelitis. *Clin Infect Dis* 18 (S1):32–42

8. Holmes GP, Kaplan JE, Gantz NM, et al. (1988) Chronic fatigue syndrome: a working case definition. *Ann Intern Med* 108:387–9
9. Short K, McCabe M, Tooley G (2002) Cognitive functioning in chronic fatigue syndrome and the role of depression, anxiety, and fatigue. *J Psychosom Res* 52: 475–83
10. Capuron L, Welberg L, Heim C et al. Cognitive dysfunction relates to subjective report of mental fatigue in patients with chronic fatigue syndrome. *Neuropsychopharmacology* 2006, 31:1777–84
11. Cook DB, Nagelkirk PR, Peckerman A et al. (2005) Exercise and cognitive performance in chronic fatigue syndrome. *Med Sci Sports Exerc* 37:1460–7
12. Claypoole K, Mahurin R, Fischer ME et al. (2001) Cognitive compromise following exercise in monozygotic twins discordant for chronic fatigue syndrome: fact or artifact? *Appl Neuropsychol* 8: 31–40
13. Zimmermann P, Fimm B (1994) Tests d'évaluation de l'attention: version 1.5 (TEA): Psychologische Testsysteme
14. Robbins TW, Sahakian BJ (1994). Computer methods of assessment of cognitive function. In: Copeland JRM, Abou Saleh MT, Blazers DG (eds). *Principles and Practice of Geriatric Psychiatry*. John Wiley & Sons Ltd: Chichester. pp 205–9
15. Gualtieri CT, Johnson LG (2006) Reliability and validity of a computerized neurocognitive test battery, CNS Vital Signs. *Archives of Clinical Neuropsychology* 21: 623–43

16. Constant EL, Adam S, Gillain B, et al. (2011) Cognitive deficits in patients with chronic fatigue syndrome compared to those with major depressive disorder and healthy controls. *Clin Neurol Neurosurg.* 113:295-302
17. Roth RS, Geisser ME, Theisen-Goodvich M, et al. (2005) Cognitive complaints are associated with depression, fatigue, female sex, and pain catastrophizing in patients with chronic pain. *Arch Phys Med Rehabil.* 86:1147-54

FORME SECONDARIE E TRATTAMENTO

La sindrome da fatica cronica post-esposizione a tossici ambientali e/o alimentari

La maggioranza degli studi fino ad ora effettuati concorda nel descrivere la CFS/ME come una malattia eterogenea, probabilmente multifattoriale¹⁻⁶ nella quale fattori diversi sarebbero in grado di interagire tra di loro, anche se non sempre risultano presenti nello stesso paziente^{3,4,6}. Nella maggioranza dei casi, questi fattori restano “poco definiti” ed andrebbero pertanto individuati nell’ambito di quelle che attualmente rappresentano le ipotesi eziopatogenetiche più accreditate: infettiva, immunitaria e neuroendocrina^{3,7-9}. Vi sarebbero, tuttavia, anche casi riconducibili ad un primum movens ben definito e rappresentato dall’esposizione a fattori tossici ambientali e/o alimentari, come peraltro evidenziato anche in alcune forme “CFS-like”¹⁰. Vengono di seguito riportate le principali forme CFS-like secondarie a tale tipo di esposizione. Tra queste, le principali sono rappresentate dalla “sindrome della guerra del Golfo”, dalla “sindrome dell’edificio malato” e dall’intossicazione alimentare da ciguatera, tutte dalle sorprendenti analogie con la CFS/ME in termini di presentazione clinica.

a) Sindrome della Guerra del Golfo

La definizione di “Sindrome della Guerra del Golfo” è stata coniata nel 1992 a seguito dell’osservazione di un focolaio epidemico a carico di 79 veterani, reduci da tale esperienza militare, caratterizzato dalla comparsa di sintomi e segni non spiegabili con patologie organiche ben definite¹¹⁻¹⁴. Molti veterani del Golfo ritenevano di essere ammalati di CFS/ME ed il 6-17% di coloro che risiedevano nel Regno Unito è risultato affetto dalla Sindrome della Guerra del Golfo^{15,16}. I sintomi più comunemente osservati riguardavano la sfera dell’umore e le funzioni cognitive. Le ricerche che sono state condotte su questa popolazione di pazienti, pur non avendo evidenziato specifici fattori causali, hanno tuttavia consentito di individuare nell’esposizione a diversi agenti tossici un possibile ruolo eziopatogenetico, eventualmente di tipo multifattoriale: solventi, polveri da sparo, benzina, sostanze sprigionate a seguito della combustione di olii, pesticidi, farmaci impiegati a scopo profilattico (es. piridostigmina, farmaci antimalarici, ecc.), immunizzazione attiva nei confronti di diversi agenti infettivi considerati potenziali “armi biologiche” (es.: meningococco, febbre gialla, antrace, epatite A, epatite B, colera, peste, tossoide botulinico, ecc.), agenti infettivi¹⁷⁻²³. Per quanto riguarda l’ipotesi di un ruolo da parte di agenti infettivi, esiste uno studio²¹ che ha evidenziato nei veterani della guerra del Golfo un’elevata presenza di infezioni da clamidia, peraltro descritta anche nei familiari più stretti. In riferimento alle vaccinazioni somministrate a questi soggetti in previsione del soggiorno nell’area interessata dal conflitto (Iraq e Kuwait), era stata avanzata l’ipotesi del ruolo scatenante di uno shift del pattern citochinico da Th1 a Th2, con conseguente incremento dell’attività pro-infiammatoria, a sua volta responsabile del sintomo fatica, delle mialgie e dei sintomi neuropsicologici correlati²². Tale ipotesi, in realtà, non è stata confermata di recente, sebbene le vaccinazioni mantengano un importante ipotetico ruolo causale o concausale tuttora da definire²⁴. Studi di follow-up hanno inoltre

consentito di individuare nell'obesità e nell'aver partecipato in prima linea ai combattimenti, con conseguente maggiore stress psicologico, fattori predisponenti nell'insorgenza e, soprattutto, nella perpetuazione della sindrome^{25,26}. Infine, il 10% circa dei veterani che hanno sviluppato una forma CFS-like risponde anche ai criteri diagnostici della “sensibilità chimica multipla”, presunta e controversa malattia che, secondo i sostenitori della sua esistenza, sarebbe causata dall'ipotizzata impossibilità di una persona a tollerare un dato ambiente chimico o una classe di sostanze chimiche, tra le quali un ruolo preponderante in termini causali sarebbe rivestito dai pesticidi²⁷.

b) Sick building syndrome

Una forma CFS-like è stata descritta in specifiche categorie di impiegati accomunati tra di loro dallo svolgere il proprio lavoro in edifici dalle caratteristiche strutturali e/o di comfort alberghiero simili. Si tratta della “Sick building syndrome” (SBS) descritta da diversi AA., anche in forma di piccoli focolai epidemici²⁸⁻³⁰. Le principali manifestazioni cliniche sono: irritazione cutanea e delle mucose (soprattutto a carico di naso, occhi e gola), astenia, difficoltà di concentrazione e cefalea³¹. Le caratteristiche strutturali o relative al comfort alberghiero più chiamate in causa sono state le seguenti: tasso di umidità superiore al 60%, caratteristiche di illuminazione inadeguate ad erogare una buona visibilità, impianti di aerazione inadeguati a garantire una buona qualità dell'aria, sprigionamento di sostanze volatili tossiche dai materiali di costruzione e dagli arredi (es. benzene, toluene, toner delle fotocopiatrici, qualità della carta da fotocopiatrice), presenza di infiltrazioni di acqua nelle strutture murarie favorevoli al proliferare di funghi, micotossine, batteri, endotossine, antigeni e lipopolisaccaridi³²⁻³³. È stata inoltre evidenziata una stretta correlazione tra la prevalenza dei vari sintomi e le concentrazioni urinarie di 8-idrossidesossiguanosina, un marker di danno

ossidativo. Le caratteristiche ambientali che indurrebbero la SBS lo farebbero quindi sempre attraverso l'induzione di una cascata di eventi che esiterebbero in un danno ossidativo³⁴.

c) Ciguatera poisoning

L'intossicazione da ciguatera è una forma di gastroenterite che nel tempo può condurre ad una forma CFS-like³⁵⁻³⁶. Segue all'ingestione di pesce che a sua volta si ciba di alghe contenenti le ciguatossine. Le ciguatossine sono neurotossine estremamente potenti, prodotte da dinoflagellati presenti nei mari tropicali, ma che, in epoca di globalizzazione, possono facilmente entrare nella nostra catena alimentare. Queste tossine sono termoresistenti, per cui la cottura del cibo non ne altera le proprietà. Inoltre, non alterano le proprietà organolettiche dei cibi, che risultano quindi di odore e sapore inalterati. Più di 100.000 persone l'anno incorrono in un'intossicazione acuta da ciguatera a seguito del consumo di pesce contaminato. Di queste, circa il 5% svilupperà una forma cronica CFS-like, con sintomi costituzionali, manifestazioni cutanee, disturbi neurologici e psichiatrici. La patogenesi anche in questo caso non è ben definita, per cui la diagnosi e la terapia restano di difficile realizzazione³⁷⁻³⁸.

d) Amalgame dentarie

Una forma CFS-like, tuttora controversa, è stata ipotizzata anche in individui metallo-sensibili portatori di amalgame dentarie, dove il composto chiamato in causa sarebbe il mercurio (Hg). Il metabolismo cellulare di tipo ossidativo, come anche i microrganismi che costituiscono la flora residente del cavo orale e del tratto gastrointestinale, sarebbero in grado di indurre l'accumulo di forme di mercurio dannose per l'organismo stesso, come ad esempio l'Hg catione bivalente che, a causa della sua maggiore affinità per i tioli, provocherebbe l'inibizione irreversibile delle proteine contenenti cisteina. Questo materiale, utilizzato da quasi due secoli nella cura dei denti e quindi di

comprovata biocompatibilità, sarebbe in grado di rilasciare componenti volatili che andrebbero a contaminare la saliva, anche se in dosi giornaliere di gran lunga inferiori a quelle note per indurre sintomi neurologici³⁹. Tuttavia, seppure le concentrazioni di mercurio rinvenibili nella saliva e nelle urine possano risultare di gran lunga inferiori rispetto a quelle considerate tossiche, esse non sempre corrispondono alle concentrazioni che si andrebbero a determinare a livello tissutale con il passare del tempo in seguito ad esposizione cronica. Ad esempio, alcuni AA. avrebbero dimostrato con il passare del tempo una contaminazione tissutale a partenza da radici dentarie e dall'osso mandibolare⁴⁰⁻⁴³.

e) Ipersensibilità ai campi elettromagnetici

Fino ad oggi, la letteratura sulla ipersensibilità ai campi elettromagnetici (HSEMF) è piuttosto scarna e soffre di problemi metodologici. La maggior parte degli studi pubblicati su questo argomento sono stati condotti nei paesi scandinavi e hanno focalizzato l'attenzione prevalentemente sui disturbi dermatologici⁴⁴⁻⁴⁶. I sintomi e segni a carico di altri apparati, spesso tali da individuare una forma CFS-like, solo raramente vengono riportati. Nel complesso, una definizione di caso per una sindrome da ipersensibilità ai campi elettromagnetici è poco realizzabile in base agli studi caso-controllo condotti^{30,47,48} e pochi ricercatori hanno cercato di valutare la reale prevalenza di questo disturbo. L'associazione più studiata è stata quella tra esposizione a videoterminali e problemi dermatologici, quali prurito, secchezza cutanea, psoriasi, rosacea, acne, dermatite seborroica, dermatite atopica, ecc., sebbene nessun rapporto costante è stato trovato tra le manifestazioni cliniche e l'esposizione ai campi elettromagnetici⁴⁹. In conclusione, non esiste nessuna evidenza scientifica sostanziale che consenta di individuare una presunta "sindrome HSEMF." Sono certamente necessarie ulteriori ricerche per valutare in modo più accurato la reale e potenziale associazione causale tra esposizione ai campi elettromagnetici e sindrome CFS-like.

f) Impianti di protesi mammarie in silicone (e vaccinazione anti-epatite B)

In una casistica olandese, Vermeulen e Coll.⁵⁰ hanno riscontrato una significativa prevalenza di disturbi CFS-like in pazienti portatrici di protesi mammarie in silicone, con un quadro ancor più severo in quelle che erano state sottoposte ad un secondo intervento e/o a rimozione della protesi per rottura della stessa. In particolare, rispetto ai pazienti con CFS, le pazienti con tali protesi lamentavano prevalentemente dolori articolari diffusi e mialgie, mentre erano riferiti in misura minore disturbi quali faringodinia, sonno non ristoratore, cefalea inusuale e disturbi di concentrazione e/o memoria a breve termine. È stato inoltre descritto un caso di CFS/ME successivo alla somministrazione del vaccino anti-epatite B in una donna portatrice di protesi mammaria in silicone⁵¹. In questo caso si è ipotizzato che il silicone, in veste di adiuvante, possa aver contribuito ad innescare una risposta immunitaria anomala alla vaccinazione.

g) Esposizione ad organofosfati e ad altri pesticidi/ insetticidi

Diversi AA. avrebbero riscontrato una forma CFS-like in persone esposte a pesticidi per motivi professionali. Vari lavori hanno descritto l'insorgenza della CFS a seguito dell'esposizione ad organofosfati, riportando in alcuni casi persino una stretta correlazione tra lo score della CFS ed i livelli di esposizione a tali sostanze^{52,53}. Autori spagnoli⁵⁴ hanno riscontrato in lavoratori esposti ad insetticidi (organofosfati, piretroidi), a seguito di procedure di fumigazione non appropriate, una correlazione tra l'esposizione a tali sostanze tossiche e lo sviluppo di sintomi respiratori, gastrointestinali, neurocognitivi, nonché di forme di fibromialgia e CFS/ME. Tuttavia, l'assenza in questi pazienti di sintomi suggestivi per un'intossicazione acuta, farebbero ipotizzare il ruolo di un'esposizione cronica a minime concentrazioni reiterate nel tempo. Dunstan e Coll.⁵⁵ hanno riscontrato un'elevata concentrazione di composti

organoclorinati (dicloro-p clorofeniletilene, esaclorobenzene) in persone con CFS/ME, paragonabile a quella osservata in persone esposte per motivi professionali a tali composti. Ciò sarebbe a favore del possibile ruolo di tali composti nell'insorgenza della CFS/ME. Infine è stata descritta anche una relazione tra CFS e intossicazione cronica da monossido di carbonio, con rilevante coinvolgimento delle funzioni cognitive⁵⁶.

h) Esposizione ad altri metalli pesanti

L'ipotesi di un possibile ruolo causale del piombo in corso di CFS/ME è stata avanzata a causa della sua ben nota neurotossicità, soprattutto a carico dei bambini⁵⁷. Anche il nichel è stato chiamato in causa, visto che in alcuni studi persone affette da CFS/ME mostravano una prevalenza significativamente più alta, rispetto a soggetti di controllo, della positività alle prove allergometriche per il nichel^{58,59}.

Conclusioni

Nonostante che per alcune delle esposizioni a sostanze tossiche ambientali e/o alimentari descritte sembrerebbe suggestiva la correlazione eziopatogenetica con la CFS/ME, a tutt'oggi non esistono studi comprovanti un ruolo causale definitivo di sostanze tossiche nello scatenare la CFS/ME. *Qualunque sia il trigger che porti ad innescare la sindrome, l'ipotesi più verosimile è che lo sviluppo della CFS/ME non sia tanto legato ad un particolare agente tossico o di altra natura (es. infettivo) quanto piuttosto alla risposta dell'ospite, eventualmente modificata da alterazioni genetiche o fattori comportamentali.*

Appare tuttavia auspicabile che studi epidemiologici metodologicamente corretti possano consentire una definitiva valutazione della potenziale relazione causale tra l'esposizione a sostanze tossiche e la comparsa della CFS/ME.

Key messages

- La CFS/ME comprende un sottogruppo di pazienti per i quali l'esordio sembrerebbe riconducibile all'esposizione a sostanze tossiche (CFS post-esposizione a tossici).
- Sono state descritte varie sindromi CFS-like apparentemente secondarie all'esposizione a fattori tossici ambientali e/o alimentari.
- È stata pertanto avanzata l'ipotesi del ruolo causale nella CFS/ME di fattori tossici di vario tipo: chimici (pesticidi, polveri da sparo, chemioterapici, amalgame dentarie, impianti di silicone, ecc.), biologici (infezioni, vaccinazioni), alimentari (es.: intossicazione da ciguatera), fisici (impianti di illuminazione, campi elettromagnetici) o strutturali (edifici con difetti strutturali di vario tipo).
- Ad oggi non vi sono studi comprovanti un ruolo causale definitivo di sostanze tossiche nell'insorgenza della CFS/ME.
- L'ipotesi più verosimile sarebbe comunque quella di uno sviluppo della CFS/ME a causa di un'anomala risposta dell'ospite, magari condizionata da fattori genetici e/o comportamentali, ad un particolare agente tossico o di altra natura (es.: infettivo).
- Sono comunque necessarie ulteriori ricerche epidemiologiche per poter stabilire una reale correlazione causale tra esposizione a sostanze tossiche ed esordio della CFS/ME.

Bibliografia

1. Krupp L, Mendelson W, Friedman R (1991) An Overview of Chronic Fatigue Syndrome. *J Clin Psychiatry* 52: 403-10
2. Lloyd AR, Hickie I, Loblay RH (2000) Illness or disease? The case of chronic fatigue syndrome. *Med J Austr* 172: 471-2
3. Mahrshahi R, Beirman R (2005) Aetiology and pathogenesis of chronic fatigue syndrome: a review. *N Z Med J* 118: U1780
4. Pizzigallo E, Racciatti D, Vecchiet J (1999) Clinical and pathophysiological aspects of chronic fatigue syndrome. *J Musculoskeletal Pain* 7: 217-24
5. Pizzigallo E, Vecchiet J, Racciatti D. Sindrome da fatica cronica post-virale. In: Cauda R ed. "L'impegno di una vita. Scritti in onore di Luigi Ortona". Milano: Vita e Pensiero Edizioni, 2003; pagg 35-70
6. Racciatti D, Barberio A, Vecchiet J, Pizzigallo E (1999) Clinical and pathogenetical characterization of 238 patients of a Chronic Fatigue Syndrome Italian Center. *J Chronic Fatigue Syndrome*; 5 (3/4): 61-70
7. Demitrack MA, Dale JK, Straus SE, et al. (1991) Evidence for Impaired Activation of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis in Patients with Chronic Fatigue Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*; 73: 1224-34
8. Klimas N, Salvato F, Morgan R, Fletcher MA (1990) Immunologic Abnormalities in Chronic Fatigue Syndrome. *J Clin Microbiol* 28: 1403-10

9. Komaroff AL (1993) Chronic post-infectious fatigue syndrome. *Trans Am Acad Insur Med* 76: 82-95
10. Racciatti D, Vecchiet J, Ceccomancini A, et al. (2001) Chronic fatigue syndrome following a toxic exposure. *Sci Total Environ* 270: 27-31
11. DeFraités RF, Wanat ER, Norwood E, et al. Investigation of a suspected outbreak of an unknown disease among veterans of Operation Desert Shield/Storm, 123d Army Reserve Command, Fort Benjamin Harrison, Indiana, April, 1992. Washington D.C. Epidemiology Consultant Service (EPICON), Division of Preventive Medicine Walter Reed Army Institute of Research
12. Persian Gulf Veterans Coordinating Board (1995) Unexplained illnesses among Desert Storm veterans: A search for causes, treatment, and cooperation. *Arch Intern Med* 155: 262-8
13. Presidential Advisory Committee on Gulf War Veterans' Illnesses. Final Report. Washington, DC, US Government Printing Office, December 1996
14. Stretch RH, Wright KM, Bliese PD (1995) Physical health symptomatology of Gulf War-era service personnel from the states of Pennsylvania and Hawaii. *Mil Med* 160: 131-6
15. Chalder T, Hotopf M, Unwin C, et al. (2001) Prevalence of Gulf war veterans who believe they have Gulf war syndrome: questionnaire study. *BMJ* 323: 473-6
16. Simmons R, Maconochie N, Doyle P (2004) Self-reported ill health in male UK Gulf War veterans: a retrospective cohort study. *BMC Public Health* 4: 27

17. Eisen SA, Kang HK, Murphy FM, et al. and the Gulf War Study Participating Investigators (2005) Gulf War veterans' Health: Medical Evaluation of a U.S. Cohort. *Ann Intern Med* 142: 881-90
18. Haley RW, Horn J, Roland PS (1997) "Evaluation of neurologic function in Gulf War veterans: A blinded case-control study". *JAMA* 277: 223-30
19. Ismail K, Lewis G (2006) "Multi-symptom illnesses, unexplained illness and Gulf War Syndrome". *Phil Trans R Soc B* 361: 543-51
20. Joseph SC and the Comprehensive Clinical Evaluation Program Evaluation Team (1997) "A comprehensive clinical evaluation of 20,000 Gulf War veterans". *Mil Med* 162: 149-55
21. Nicolson GL, Gan R, Haier J (2003) Multiple co-infections (Mycoplasma, Chlamydia, human herpes virus-6) in blood of chronic fatigue syndrome patients: association with signs and symptoms. *APMIS*. 111: 557-66
22. Rook GA, Zumla A (1997) Gulf War syndrome: is it due to a systemic shift in cytokine balance towards a Th2 profile?. *Lancet* 349: 1831-3
23. The Iowa Persian Gulf Study Group (1997) Self-reported illness and health status among Gulf War veterans. *JAMA* 1277: 238-45
24. Peakman M, Skowera A, Hotopf M (2006) Immunological dysfunction, vaccination and Gulf War illness. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 361: 681-7

25. Coughlin SS, Kang HK, Mahan CM (2011) Selected Health Conditions Among Overweight, Obese, and Non-Obese veterans of the 1991 Gulf War: Results from a Survey Conducted in 2003-2005. *Open Epidemiol J* 4: 140-6
26. Sutker PB, Uddo M, Brailey K (1993) War-zone trauma and stress-related symptoms in Operation Desert Shield/Storm (ODS) returnees. *J Soc Issues* 49: 33-49
27. Reid S, Hotopf M, Hull L, et al. (2001) Multiple Chemical Sensitivity and Chronic Fatigue Syndrome in British Gulf War Veterans. *Am J Epidemiol* 153: 604-9
28. Chester AC, Levine PH (1994) Concurrent sick building syndrome and chronic fatigue syndrome: epidemic neuromyasthenia revisited. *Clin Infect Dis* 18 Suppl 1 : S43-8
29. Chester AC, Levine PH (1997) The natural history of concurrent sick building syndrome and chronic fatigue syndrome". *J Psychiatr Res* 31: 51-7
30. Stenberg B, Eriksson N, Hansson Mild K, et al. (1995) Facial skin symptoms in visual display terminal (VDT) workers. A case-referent study of personal psychosocial, building-and VDT-related risk indicators. *Int J Epidemiol* 24: 796-803
31. Jaakkola MS, Yang L, Leromnimon A, Jaakkola JJK (2007) Office work exposures and respiratory and sick building syndrome symptoms. *Occup Environ Med* 64: 178-84.
32. Epstein Y (2008) Sick building syndrome. *Harefuah* 147: 607-8, 662

33. Shoemaker RC, House DE (2005) A time-series study of sick building syndrome: chronic, biotoxin-associated illness from exposure to water-damaged buildings. *Neurotoxicol Teratol* 2005; 27: 29-46
34. Lu CY, Ma YC, Lin JM, et al. (2007) Oxidative stress associated with indoor air pollution and sick building syndrome-related symptoms among office workers in Taiwan. *Inhal Toxicol* 19 (1): 57-65
35. Gillespie NL, Lewis RJ, Pearn JH (1986) "Ciguatera in Australia: occurrence, clinical features, pathophysiology and management". *Med J Aust* 145: 584-90
36. Pearn JH (1996) Chronic ciguatera: one cause of the chronic fatigue syndrome. *J Chronic Fatigue Syndrome* 2: 29-34
37. Shoemaker RC, House D, Ryan JC (2010) Defining the neurotoxin derived illness chronic ciguatera using markers of chronic systemic inflammatory disturbances: a case/control study. *Neurotoxicol Teratol* 2010; 32: 633-9
38. Ting JY, Brown AF (2001) Ciguatera poisoning: a global issue with common management problems. *Eur J Emerg Med* 2001; 8: 295-300
39. Mitchell RJ, Osborne PB, Haubenreich JE (2005) Dental amalgam restorations: daily mercury dose and biocompatibility. *J Long Term Eff Med Implants* 15: 709-21
40. Hahn LJ, Kloiber R, Leininger RW, et al. (1990) "Whole-body imaging of the distribution of mercury released from dental fillings into monkey tissues". *FASEB J* 4: 3256-60

41. Harris HH, Vogt S, Eastgate H, et al. (2008) Migration of mercury from dental amalgam through human teeth. *J. Synchrotron Radiat.* 15: 123-8
42. Heintze U, Edwardsson S, Derand T, Birkhed D (1983) Methylation of mercury from dental amalgam and mercuric chloride by oral streptococci in vitro. *Scand. J. Dent. Res.* 91: 150-2
43. Leistevuo J, Leistevuo T, Helenius H, et al. (2001) Dental amalgam fillings and the amount of organic mercury in human saliva. *Caries Res* 35: 163-6
44. Berg M (1988) Skin problems in workers using visual display terminals. *Contact Dermat* 19: 335-41
45. Lidén C, Wahlberg JE (1985) Does visual display terminal work provoke rosacea?. *Contact Dermat* 13: 235-41
46. Nilsen A. "Facial rash in visual display unit operators". *Contact Dermat* 1982; 8: 25-8.
47. Berg M, Arnetz BB, Lidén S, et al. (1992) Technostress. A psychophysiological study of employees with VDU associated skin complaints. *J Occup Environ Med* 34: 698-701
48. Bergqvist U, Wahlberg JE. "Skin symptoms and disease during work with visual display terminals". *Contact Dermat* 1994; 30: 197-204
49. Swanbeck G, Bleeker T (1989) Skin problems from visual display units. *Acta Derm Venereol (Stockholm)* 69: 46-51
50. Vermeulen RC, Scholte HR (2003) Rupture of silicone gel breast implants and symptoms of pain and fatigue. *J Rheumatol* 30: 2263-7

51. Nancy AL, Shoenfeld Y (2008) Chronic fatigue syndrome with autoantibodies--the result of an augmented adjuvant effect of hepatitis-B vaccine and silicone implant". *Autoimmun Rev* 8: 52-5
52. Behan PO (1996) Chronic fatigue syndrome as a delayed reaction to chronic low-dose organophosphate exposure. *J Nutr Med* 6: 341-50
53. Tahmaz N, Soutar A, Cherrie JW (2003) Chronic fatigue and organophosphate pesticides in sheep farming: a retrospective study amongst people reporting to a UK pharmacovigilance scheme". *Ann Occup Hyg* 47: 261-7
54. Fernández-Solà J, Lluís Padierna M, Nogué Xarau S, Munné Mas P (2005) Chronic fatigue syndrome and multiple chemical hypersensitivity after insecticide exposure. *Med Clin (Barc)* 124: 451-3
55. Dunstan RH, Donohoe M, Taylor W, et al. (1995) A preliminary investigation of chlorinated hydrocarbons and chronic fatigue syndrome. *Med J Aust* 163: 294-7
56. Croxford B, Leonardi GS, Kreis I (2008) Self-reported neurological symptoms in relation to CO emissions due to problem gas appliance installations in London: a cross-sectional survey". *Environ Health* 7: 34
57. Mesch U, Lowenthal RM, Coleman D (1996) Lead poisoning masquerading as chronic fatigue syndrome. *Lancet* 347: 1193
58. Marcusson JA, Lindh G, Evengard B (1999) Chronic fatigue syndrome and nickel allergy". *Contact Dermatitis* 40: 269-72

59. Regland B, Zachrisson O, Stejskal V, Gouttfries C (2001) Nickel allergy is found in a majority of women with chronic fatigue syndrome and muscle pain – and may triggered by cigarette smoking and dietary nickel intake. *J Chronic Fatigue Syndrome* 8 (1): 57-65

LA SINDROME DA FATICA CRONICA POST-INFETTIVA

10

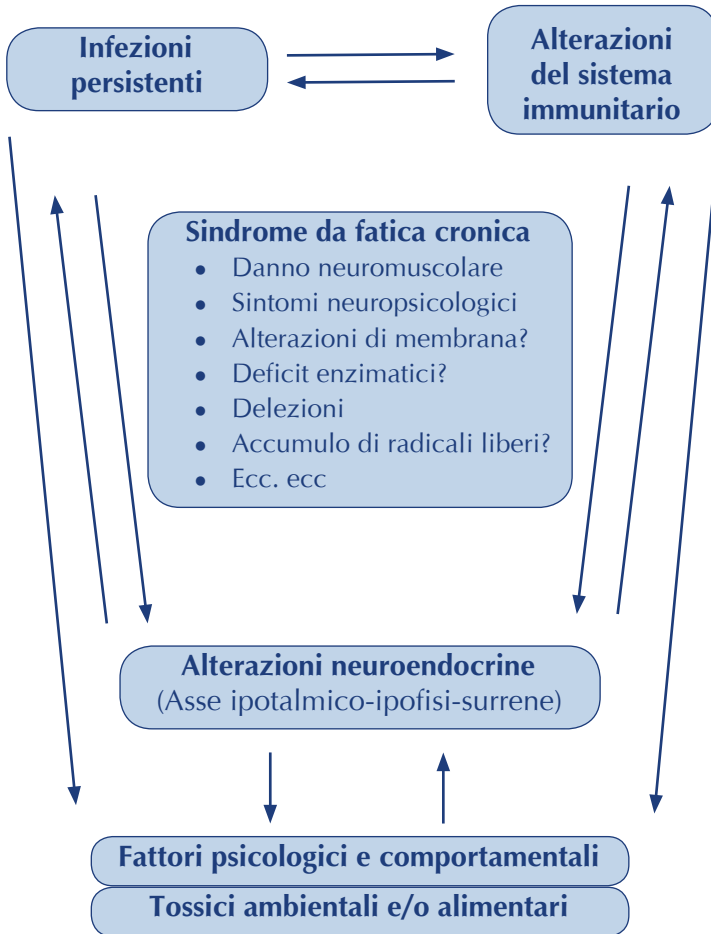
La fatica, che può essere presente in numerose sindromi organiche e/o psichiatriche di varia natura ed eziologia, non ultima la depressione primaria, ha ricevuto negli ultimi decenni una collocazione nosografica autonoma come “sindrome da fatica cronica” (CFS), soprattutto da quando un gruppo di studio internazionale, coordinato dai CDC americani, ha proposto una nuova definizione di caso¹ che, modificata nel 1994 da Fukuda e Coll. degli stessi CDC², ha riscosso un consenso pressoché universale (vedi capitolo “definizione di caso CFS/ME”). Non sono tuttavia mancati anche di recente alcuni aggiornamenti proposti per facilitare la diagnosi clinica, che rimane ancora fondamentalmente una diagnosi di esclusione.

Benché la definizione operativa della sindrome sia abbastanza recente, la malattia è tutt'altra che nuova. Tra i quadri sintomatologici simili descritti nei secoli passati potremmo citare quelli che risalgono a Galeno o la “febricula” descritta da Sir Richard Manning nel 1970 o la neurastenia e la sindrome di Da Costa del XIX e dell'inizio del XX secolo³. Tra il 1920 ed il

1950 molti casi sovrapponibili vennero attribuiti alla brucellosi cronica⁴ ed intorno alla metà degli anni '80 almeno quattro "report" avanzarono l'ipotesi di una sua associazione con la "mononucleosi cronica" ed il virus di Epstein-Barr (EBV)^{5,6}.

Gli studi fino ad ora effettuati, compreso quelli condotti presso il Centro di Riferimento della Clinica di Malattie Infettive dell'Università di Chieti, sembrano indicare che la CFS è una malattia eterogenea, probabilmente multifattoriale⁷⁻¹⁰; essa potrebbe includere patologie diverse da un punto di vista eziopatogenetico ma che si manifestano con gli stessi sintomi. L'ipotesi patogenetica più accreditata postula l'intervento nello scatenamento della sindrome di fattori diversi, in grado di interagire tra di loro, anche se non sempre risultano presenti nello stesso paziente^{7,8,10,11}. Essi sono: infezioni latenti e/o croniche, disfunzioni immunitarie e/o neuroendocrine^{12,13}, tossici ambientali e/o alimentari^{14,15}, fattori psicologici e comportamentali (Figura 6).

Tra gli eventi scatenanti, in soggetti predisposti da un punto di vista genetico, un ruolo importante sembrano avere gli agenti infettivi, e virali in particolare, la cui persistenza potrebbe essere responsabile anche delle alterazioni immunitarie pure segnalate in corso di CFS/ME. Queste ultime, facilitando il riattivarsi di infezioni latenti, potrebbero a loro volta mantenere il circolo vizioso che, attraverso un'attivazione cronica del sistema immunitario, costituisce uno dei più accreditati substrati patogenetici per il mantenimento di uno stato di affaticamento cronico e degli altri sintomi correlati.

Figura 6 *Fattori eziopatogenetici della CFS/ME*

L'ipotesi patogenetica infettiva (o post-virale) deriva, oltre che dalla descrizione di focolai epidemici correlati ad agenti virali^{16,17}, dalla relativa frequenza con cui ricorre, nei pazienti con CFS, una sintomatologia d'esordio di tipo infettivo. In alcuni casi si tratta

di infezioni ben caratterizzate (varicella, rosolia, mononucleosi infettiva o altre infezioni erpetiche: da CMV, da HHV6, ecc.); più spesso la sintomatologia è aspecifica, di tipo simil-influenzale, con mal di gola, febbre, dolori muscolari, diarrea, ecc.¹⁸⁻²⁰.

Tra i virus implicati vi è innanzitutto l'EBV poiché la sindrome è stata inizialmente descritta negli anni '80 in pazienti con segni sierologici di infezione cronica o persistente da EBV^{5,6}. Tuttavia anche nella cosiddetta epidemia del lago Tahoe in Nevada (USA)^{21,22} gli epidemiologi americani non hanno potuto escludere che gli alti livelli di anticorpi anti-EBV dei casi di CFS osservati, su cui si basava la correlazione eziopatogenetica, potessero rappresentare solo l'epifenomeno di un'attivazione policlonale dei linfociti B, come sembrerebbe confermare la concomitante presenza di più elevati livelli anticorpali, rispetto ai controlli, anche nei confronti di altri virus: CMV, HSV1-2, virus del morbillo^{22,23}.

Il problema è strettamente correlato a quello "dell'infezione cronica da EBV" emerso verso la metà del secolo scorso, dopo la descrizione di quadri clinici di prolungato decorso o di sequele dell'infezione acuta da EBV^{24,25,26} o con la descrizione che ne fece Isaac nel 1948 come di una sindrome caratterizzata da "debolezza, dolore agli arti, febbricola e depressione"²⁷.

Più recentemente con la mononucleosi cronica sono stati collegati casi di "Chronic active EBV infection" (CAEBV) descritti prevalentemente in Giappone e caratterizzati da un decorso severo con gravi alterazioni ematologiche ed immunologiche, con prognosi spesso infausta e con possibile evoluzione verso malattie linfoproliferative EBV associate anch'esse a prognosi assai riservata^{28,29,30}. Analoghe osservazioni sono state invece effettuate in Occidente per le forme CFS-like di mononucleosi cronica, a cominciare da quella descritta in forma epidemica sul lago Tahoe, che ha dato un importante contributo alla definizione di caso da parte dei CDC Americani¹. È probabile che proprio a

queste forme CFS-like debba essere attribuito il significato di infezione cronica da EBV e che invece alle forme più severe di CAEBV si debba attribuire piuttosto il significato di disordini onco-ematologici associati ed eventualmente innescati da EBV, in virtù di fattori genetici dell'ospite (prevalentemente asiatico) o del genotipo virale³¹.

Ma per ciò che riguarda più precisamente i rapporti eziopatogenetici tra EBV e CFS bisogna riconoscere che le numerose indagini sierologiche e virologiche, condotte in oltre 25 anni dall'individuazione di una possibile infezione cronica o latente CFS-like, non hanno permesso di raggiungere conclusioni definitive anche se appare verosimile che, in un importante sottogruppo di CFS post-infettiva, l'EBV possa avere un ruolo come fattore scatenante della sindrome nell'infezione acuta o come fattore di mantenimento, durante le sue frequenti riattivazioni, in soggetti con alterazioni genetiche e/o immunologiche.

Altri virus erpetici candidati nell'eziopatogenesi della CFS sono il cytomegalovirus (CMV), i virus dell'herpes simplex (HSV1-2), il virus varicella-zoster (VZV), ed altri herpesvirus umani (HHV6, HHV7 ed HHV8). In particolare un ruolo importante potrebbe avere l'HHV6 (herpesvirus umano di tipo 6) che, essendo stato descritto per la prima volta proprio all'epoca dell'epidemia del lago Tahoe, ha subito evocato la suggestione di un suo possibile legame con il cluster epidemico³². Sia pure retrospettivamente si è tentato di stabilire tale eventuale nesso eziopatogenetico (33), ma senza successo. Si sono tuttavia accumulate, negli ultimi anni, numerose evidenze cliniche e sperimentali a favore di una sua implicazione nella patogenesi della CFS/ME^{32,34,35}. Oltre ai livelli anticorpali, di tipo IgM e IgG, segnalati con una prevalenza statisticamente significativa nei casi di CFS rispetto ai controlli, vi è stata anche la dimostrazione del suo DNA nei linfomonociti periferici del 63-81% dei pazienti con CFS rispetto al 20% dei controlli³². Inoltre l'HHV6 si replica nelle cellule NK (36), la cui attività sembra essere notevolmente compromessa in corso

di CFS^{37,12,38}. Recentemente infine Chapenko e Coll.³⁹ hanno trovato una prevalenza di infezioni persistenti o latenti da HHV6 (o di doppia infezione da HHV6 e HHV7) significativamente più alta tra i pazienti con CFS.

Anche l'herpesvirus umano di tipo 7 (HHV7) potrebbe essere implicato nella patogenesi della CFS, sia per l'omologia genetica con l'HHV6 al quale sembra essere accomunato dalle manifestazioni cliniche dell'infezione acuta, sia per la dimostrazione della presenza del suo DNA nel plasma di pazienti con CFS, spesso in associazione ad HHV6 o ad EBV⁴⁰.

L'elevata incidenza nella popolazione normale di una sierologia positiva per HHV6 ed HHV7 ed anche l'elevata prevalenza del DNA di questi virus, risultata peraltro maggiore nella popolazione civile rispetto a quella dei veterani americani costituita prevalentemente da individui di sesso maschile⁴¹, rendono difficile attribuire alle osservazioni spesso analoghe nei pazienti con CFS un ruolo eziopatogenetico sicuro. Nella loro revisione dei dati su HHV6 ed HHV7, Reeves e Coll.⁴² sottolineano la difficoltà di dover comparare i risultati contrastanti di lavori che variano notevolmente tra di loro per la classificazione dei pazienti, la maggiore o minore appropriatezza dei controlli, la diversità delle metodiche utilizzate e delle valutazioni statistiche adoperate, spesso inappropriate^{34,41,43,44,45}.

Rimane però il fatto che, come per l'EBV, la persistenza e la riattivazione di questi virus in soggetti geneticamente predisposti può avere un ruolo nella patogenesi della CFS/ME che invece non si riscontra nella riattivazione asintomatica delle stesse infezioni nei soggetti normali di controllo. Oltre ad essere confermata da alcuni studi prospettici di soggetti con infezione da EBV^{46, 47}, questa ipotesi è coerente con le più recenti osservazioni di Vernon e Coll.⁴⁸ che hanno evidenziato un profilo genetico dei pazienti che evolvono verso la CFS/ME diverso da quello dei pazienti che vanno incontro a completa guarigione. I geni implicati

riguarderebbero la risposta dell'ospite ad EBV, una disfunzione mitocondriale del metabolismo dei grassi e l'apoptosi.

Tabella 9. *Virus potenzialmente implicati nell'eziologia della CFS.*

• Virus di Epstein Barr (EBV)
• Cytomegalovirus (CMV)
• Virus dell'herpes simplex (HSV - 1 e 2) Virus varicella zoster (VZV)
• Altri herpesvirus umani (HHV - 6 e 7)
• Enterovirus (Coxsackievirus)
• Parvovirus B 19
• Retrovirus
• Ross-River virus
• Bornavirus

Altri agenti implicati nell'eziopatogenesi della CFS post-infettiva sono gli enterovirus^{49,50,51,52} ed in particolare i virus coxsackie^{53,54}. Antigeni circolanti di questi virus e complessi IgM sono stati riscontrati nella maggior parte dei pazienti con CFS/ME, mentre il virus è stato isolato solo nel 22% degli stessi pazienti. L'RNA virale è stato identificato in biopsie del muscolo quadricipite nel 20-53% dei pazienti con CFS/ME^{49,52}, ma anche nel 15% dei controlli. Benchè queste osservazioni non siano state confermate da altri laboratori, recentemente Lane e Coll.⁵⁵ hanno dimostrato la presenza di RNA enterovirale in 10 su 48 (20,8%) biopsie muscolari di pazienti con CFS (insieme al DNA di EBV in 9 pazienti su 10) ed in nessuno dei 19 controlli sani o affetti da malattie muscolari di vario tipo. Infine Chia e Coll.⁵⁶ hanno descritto alcuni pazienti, con una CFS insorta dopo un'infezione acuta da enterovirus, nei quali la persistenza di questi virus è stata dimostrata nelle biopsie della mucosa gastrica effettuate a

distanza di anni dall'episodio acuto. Alcuni degli stessi autori avevano precedentemente dimostrato che un significativo sottogruppo di pazienti con CFS/ME ha una forma cronica, non citolitica, di infezione da enterovirus che può essere diagnosticata con la biopsia gastrica⁵⁷.

Altri agenti virali a lungo ricercati nei pazienti con CFS/ME sono i retrovirus. Le prime segnalazioni positive di De Freitas e Coll.⁵⁸, relative ad HTLV-2, e del ricercatore Palca⁵⁹, relative ad uno spumavirus, non sono state confermate da altri ricercatori⁶⁰⁻⁶².

Del tutto recentemente tuttavia ha fatto molto discutere l'eventuale rapporto eziopatogenetico con la CFS di gammaretrovirus di origine murina, come XMRV (xenotropic murine leukemia related virus), che era risultato presente nel tessuto neoplastico di un subset di pazienti con tumore della prostata⁶³. Lombardi e Coll.⁶⁴ hanno infatti identificato in USA la presenza del suo DNA nelle cellule mononucleate del sangue periferico (PBMCs) di 68 dei 101 pazienti con CFS/ME esaminati (67%) e solo in 8 dei 218 controlli (3,7%). Questi risultati non sono stati tuttavia confermati da altri gruppi di ricercatori, americani ed europei⁶⁵⁻⁷⁰.

Successivamente Lo e Coll. (71) del NHI di Bethesda (USA) hanno riscontrato sequenze di retrovirus nell'86,5% dei pazienti con CFS e solo nel 6,8 % dei controlli sani. Si trattava peraltro di sequenze correlate ai retrovirus murini endogeni politropici (MLV-like virus) piuttosto che ai retrovirus xenotropici identificati da Lombardi. Anche questo risultato però non è stato confermato da altri ricercatori dei CDC Americani⁷² che, oltre a non evidenziare anticorpi rivolti contro questi virus, non hanno riscontrato positività della PCR per XMVR nei pazienti con CFS e nei controlli.

Nel tentativo di dirimere queste discrepanze ancora più recentemente Knox e Coll.⁷³ hanno condotto un'estesa valutazione virologica dei campioni ematici di due popolazioni

umane con diagnosi clinica di CFS/ME (CDC, 1994), molti dei quali erano stati precedentemente diagnosticati come infettati da XMRV. Essi non hanno riscontrato le sequenze di XMRV o di MLV e neanche virus infettanti nel sangue di ben 61 pazienti con CFS/ME; inoltre hanno dimostrato che sequenze di tali virus possono essere presenti in alcuni reagenti utilizzati per la loro determinazione (anticorpi monoclonali, Taq polimerasi, ecc.). Avendo peraltro escluso che le discrepanze possano dipendere da differenze nella diagnosi delle coorti di pazienti (che sono in parte gli stessi già risultati positivi), gli autori concludono che le positività precedentemente riscontrate riflettono la contaminazione dei reagenti utilizzati.

Benché non sia probabilmente ancora possibile escludere un ruolo dei retrovirus nella CFS/ME, come in altre malattie croniche (es.: sclerosi multipla) in cui la loro presenza è stata ipotizzata, non sembra che XMRV o altri MLV siano effettivamente in grado di stabilire nell'uomo un'infezione attiva o latente⁷⁴.

L'elenco dei virus potenzialmente implicati nell'eziopatogenesi della CFS/ME non si esaurisce qui (tabella 9), ma per tutti gli altri le evidenze e, soprattutto, le conferme sono attualmente assai scarse o inesistenti. Fa probabilmente eccezione il parvovirus B19 che pure è stato correlato con la CFS/ME in diversi "reports" e studi di follow-up^{75,76}. Essi hanno confermato che la sieroprevalenza degli anticorpi anti-parvovirus B19 è simile nei pazienti con CFS/ME e nella popolazione generale; tuttavia nel 41,5% dei pazienti con CFS/ME è stato riscontrato l'anticorpo anti-NS1 del parvovirus che invece era presente solo nel 7% dei donatori di sangue. Solo nei pazienti con CFS la positività anti-NS1 è risultata associata ad una più alta espressione di geni (es.: NHLH1 e GABPA) della quale gli stessi autori avevano dimostrato l'alto grado di associazione con la CFS/ME⁷⁷.

Sono stati inoltre chiamati in causa agenti infettivi diversi da quelli virali (tabella 10). Tra di essi un ruolo più importante

semberebbe avere, oltre a *Brucella* spp. per motivi se non altro storici, *Borrelia burgdorferi*, clamidie e micoplasmi⁷⁸⁻⁸⁰.

Una sindrome CFS-like è stata descritta nel follow-up di pazienti con infezione da *Coxiella burnetii* (febbre Q) in Australia⁸¹ ed in Gran Bretagna⁸², così come nel follow-up dei pazienti con la malattia di Lyme da *Borrelia burgdorferi*⁸³. Infine un'alta prevalenza di infezioni da *Mycoplasma* spp. è stata evidenziata in studi europei⁸⁴ ed in studi condotti nei veterani della Guerra del Golfo, per i quali è stata descritta una sindrome assimilabile alla CFS/ME⁸⁵. In questi casi, oltre a dimostrare anche un'elevata presenza di infezioni da clamidie, che alcuni di noi hanno pure riscontrato nella casistica di Chieti, una prevalenza altrettanto elevata di infezioni da micoplasmi è stata descritta anche nei familiari più stretti.

Per concludere vale la pena di citare il lavoro di Hickie e Coll.¹⁰ che hanno condotto uno studio prospettico in una regione rurale dell'Australia con 104.000 residenti ed hanno osservato l'insorgenza di CFS/ME in 28 (11%) dei 253 partecipanti allo studio che erano stati selezionati in base alla positività nel plasma delle IgM rivolte verso tre distinti agenti infettivi (EBV, *C. burnetii*, Ross River virus). Il tasso di CFS/ME post-infettiva è risultato simile a quello di altri studi di coorte che hanno seguito solo pazienti con mononucleosi infettiva. Questo lavoro sembrerebbe dimostrare che lo sviluppo della CFS/ME non è probabilmente tanto legato ad un particolare agente infettante quanto piuttosto alla risposta dell'ospite, eventualmente modificata da alterazioni genetiche o fattori comportamentali. In linea con queste conclusioni vi sono altre osservazioni relative al coinvolgimento di infezioni virali nei meccanismi eziopatogenetici della CFS/ME come quella di una disregolazione del pattern della 2-5 A sintetasi / ribonucleasi L (RNase L), uno dei meccanismi di difesa che risultano attivati dai linfo-monociti durante le infezioni virali⁸⁶.

Ammesso che per alcuni dei numerosi agenti infettivi candidati all'eziopatogenesi della CFS/ME sia stato raggiunto un elevato grado di evidenza nelle indagini clinico-epidemiologiche fin qui effettuate, ed anche nell'ipotesi che altri agenti infettivi, finora non identificati, possano essere in causa, rimane da individuare il meccanismo attraverso il quale essi potrebbero determinare il danno e, soprattutto, la fatica centrale o periferica o entrambe.

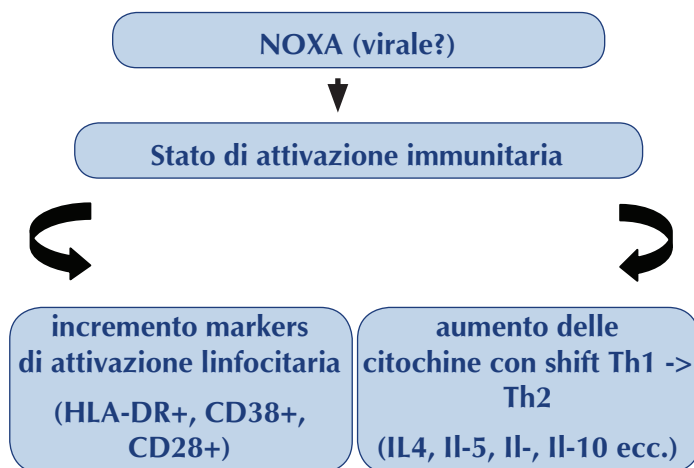
Tabella 10. *Altri agenti infettivi potenzialmente implicati nell'eziologia della CFS/ME.*

- Brucella abortus
- Borrelia burgdorferi (M. di Lyme)
- Campylobacter jejuni
- Coxiella burneti
- E. coli O157: H7
- Mycoplasma spp.
- Toxoplasma gondii
- Chlamydia spp.
- Giardia lamblia
- Streptococchi di gruppo A

Certamente ci vengono in aiuto le alterazioni immunologiche che pure sono state descritte in corso di CFS (vedi capitolo relativo), e che possono essere determinate dagli stessi agenti infettivi (per lo più dotati della caratteristica di persistere, perlomeno a livello cellulare, e/o di integrarsi nel genoma della cellula ospite) o dalla reazione eventuale dell'ospite basata su fattori genetici predisponenti o su modificazioni genetiche acquisite.

La sequenza degli eventi, schematizzata nella figura 7, potrebbe prevedere che la noxa virale o comunque infettiva determini uno stato di attivazione immunitaria persistente (HLA-DR+, CD38+, CD28+) e/o l'aumento di alcune citochine, con shift Th1 → Th2, osservato in numerosi studi condotti anche recentemente in pazienti con CFS^{7,37,38,78,87,88}.

Figura 7. CFS/ME: dall'ipotesi virale a quella immunitaria.



Gli stessi meccanismi immunologici potrebbero, almeno in parte essere innescati anche da fattori diversi da quelli infettivi (tossici ambientali ed alimentari, fattori neuroendocrini, ecc.)^{89,90}.

Pertanto le alterazioni immunologiche, oltre ad essere esse stesse annoverate tra i possibili fattori eziopatogenetici della sindrome, rappresenterebbero un possibile substrato patogenetico per l'intervento di agenti eziologici diversi. Oppure il substrato patogenetico fondamentale della fatica (periferica e/o centrale) è un altro, potenzialmente correlato alle modificazioni immunologiche e non solo.

Un ruolo determinante è stato attribuito, in questi ultimi anni, al danno ossidativo che, secondo l'ipotesi avanzata da Pall⁸⁹, deriverebbe dal rilascio di citochine pro-infiammatorie indotto dalla causa scatenante (es.: infezione virale). Queste attiverrebbero la forma inducibile dell'enzima ossido nitrico sintetasi (iNOS) e quindi stimolerebbero la produzione di ossido nitrico che, a sua volta, interagirebbe con altre sostanze debolmente reattive, quali l'anione superossido, per portare alla formazione finale di un composto altamente reattivo come il perossinitrito (OONO).

Un ridotto metabolismo di tipo ossidativo, con aumentata produzione di acido lattico, è stato evidenziato in passato a Chieti⁹¹ nel muscolo scheletrico di pazienti affetti da CFS/ME. Inoltre ricercatori australiani⁹² hanno riscontrato elevati livelli ematici di marcatori di danno ossidativo nei pazienti con CFS/ME, peraltro correlabili con l'espressività clinica dei sintomi riferiti. Vecchiet e Coll.⁹³ hanno evidenziato un incremento significativo di marcatori di danno ossidativo (TBARS) ed una riduzione altrettanto significativa, rispetto ai controlli, della durata della Lag-phase e dei livelli, plasmatici ed all'interno delle LDL, della vitamina E.

Sono evidenti le possibili ricadute di tali osservazioni non solo in ambito patogenetico, ma anche in campo terapeutico in quanto, per esempio, la somministrazione di vitamina E è riuscita a correggere le alterazioni osservate a livello ematico⁹³.

La sperimentazione clinica permetterà di valutare se è possibile correggere lo stress ossidativo, presente a livello neuromuscolare, con questo o con altri antiossidanti ed eventualmente correggere le alterazioni dei lipidi di membrana, ad esempio mediante la supplementazione con acidi grassi insaturi che pure sono risultati efficaci in studi controllati sulla CFS⁹⁴.

Gli studi di ordine eziopatogenetico sulla CFS/ME post-infettiva possono permettere di allargare il discorso non solo alle altre

forme di CFS/ME in cui la causa scatenante è rappresentata da fattori diversi, ma anche alla fatica presente in numerose patologie croniche di cui rappresenta spesso il sintomo più rilevante. Si tratta non solo di molte patologie neurologiche croniche e delle neoplasie, ma anche di malattie croniche ad eziologia infettiva in cui questo sintomo si ritrova ai primi posti nelle indagini volte a valutare la qualità della vita di tali pazienti.

Gli esempi principali riguardano due infezioni virali croniche come la malattia da HIV e l'epatite cronica C^{95,96}. In quest'ultima in particolare è stato già evidenziato il ruolo potenziale delle citochine pro-infiammatorie i cui livelli sierici risultano aumentati insieme alla produzione epatica. Inoltre è stata descritta una maggiore suscettibilità cellulare all'insulto ossidativo che sembrerebbe avere un ruolo determinante nella patogenesi sia del danno epatico che delle numerose manifestazioni extraepatiche⁹³.

Le osservazioni effettuate sulla fatica nelle malattie sostenute da queste infezioni virali croniche, concordanti con quanto segnalato nella CFS/ME, consentono probabilmente di accomunare ad esse da un punto di vista patogenetico le forme di CFS post-infettiva e non solo.

Per concludere occorre sottolineare che i numerosi studi di tipo microbiologico, sierologico ed immunologico effettuati nei pazienti con CFS post-infettiva sembrano confermare il potenziale ruolo di alcuni agenti infettivi. Questo però è comunque riconoscibile solo per un sottogruppo di CFS che, nella casistica del Centro di Riferimento per la CFS/ME dell'Università di Chieti, rappresentano poco più del 40% di tutti i casi osservati. Da qui la necessità di indagare su tutto ciò che è "a valle" dell'infezione persistente eventualmente presente, per poter incidere su di un possibile substrato patogenetico comune a tutti i possibili fattori eziologici fino ad ora individuati.

Key messages

- La sindrome da fatica cronica (CFS) è una malattia eterogenea, probabilmente multifattoriale, nel cui scatenamento intervengono fattori eziologici diversi spesso in grado di interagire tra di loro.
- Tra gli eventi scatenanti, in soggetti predisposti da un punto di vista genetico, ***un ruolo importante sembrano avere gli agenti infettivi*** la cui persistenza potrebbe anche essere responsabile delle alterazioni immunitarie pure descritte in corso di CFS.
- Tra gli agenti infettivi potenzialmente implicati un ruolo preminente sembrano avere i ***virus erpetici ed in particolare il virus di Epstein Barr (EBV) o della mononucleosi infettiva***.
- Secondo molte segnalazioni almeno un sottogruppo di pazienti con CFS si identificano nelle forme croniche di infezione da EBV o riconoscono nelle frequenti riattivazioni di infezioni virali persistenti il principale meccanismo patogenetico.
- Altri virus potenzialmente implicati sono gli enterovirus ed i retrovirus. Per quest'ultimi le *recenti segnalazioni relative ad un gamma-retrovirus di origine murina si sono dimostrate prive di ogni fondamento* in quanto attribuite a contaminazione dei reagenti utilizzati nelle indagini di biologia molecolare.
- È probabile che ai diversi agenti infettivi potenzialmente implicati nello scatenamento della sindrome corrisponda un unico meccanismo patogenetico.

- Infatti la noxa infettiva potrebbe determinare quello stato di attivazione immunitaria persistente che, in virtù dell'aumento di alcune citochine o di uno shift Th1 → Th2, spiegherebbe gran parte della sintomatologia tipica della CFS/ME.
- Un'altra possibilità è quella del danno ossidativo come substrato patogenetico non solo di tutte le infezioni croniche eventualmente implicate nella patogenesi della CFS/ME ma anche di altri fattori eziologici come i tossici ambientali ed alimentari o i fattori neuroendocrini.
- Da questo punto di vista la “fatica cronica” della CFS/ME presenterebbe molte analogie non solo con numerose patologie croniche e neoplasie, ma anche con molte altre malattie croniche di eziologia infettiva in cui la fatica si ritrova ai primi posti nelle indagini volte a valutare la qualità della vita di tali pazienti (es.: malattia da HIV ed epatite cronica C).

Bibliografia

1. Holmes GP, Kaplan JE, Gantz NM, et al. (1988) Chronic Fatigue Syndrome: A Working Case Definition. *Ann Intern Med* 108: 387-9
2. Fukuda K, Straus SE, Hickie I, et al. (1994) The chronic fatigue syndrome: a comprehensive approach to its definition and study. International Chronic Fatigue Syndrome Study Group. *Ann Int Med* 121: 953-9
3. Straus SE (1991) History of chronic fatigue syndrome. *Rev Infect Dis* 13 (S1): 2-7
4. Evans AC (1934) Chronic brucellosis. *JAMA* 103: 665
5. Jones JF, Ray CG, Minnich LL, et al. Evidence for Active Epstein-Barr Virus Infection in Patients with Persistent, Unexplained Illnesses: Elevated Anti-Early Antigen Antibodies. *Ann Intern Med* 102: 1-7
6. Straus SE, Tosato G, Armstrong E, et al. (1985) Persisting illness and fatigue in adults with evidence of Epstein-Barr virus infection. *Ann Int Med* 102: 7-16
7. Keller RH, Lane JL, Klimas N, Reiter WM (1994) Associations Between HLA Class II Antigens and the Chronic Fatigue Immune Dysfunction Syndrome. *Clin Infect Dis* 18 (S1): 154-6
8. Lloyd AR, Hickie I, Loblay RH (2000) Illness or disease? The case of chronic fatigue syndrome. *Med J Austr* 172: 471-2
9. Pizzigallo E, Racciatti D, Vecchiet J (1999) Clinical and pathophysiological aspects of chronic fatigue syndrome. *J Musculoskeletal Pain* 7: 217-24

10. Racciatti D, Barberio A, Vecchiet J, Pizzigallo E (1999) Clinical and pathogenetical characterization of 238 patients of a Chronic Fatigue Syndrome Italian Center. *J Chronic Fatigue Syndr* 5: 61-70
11. Hickie I, Davenport T, Wakefield D, et al. Dubbo Infection Outcomes Study Group (2006) Post-infective and chronic fatigue syndromes precipitated by viral and non-viral pathogens: prospective cohort study. *BMJ* 333 (7568): 575. doi 10.1136/bmj.38933.585764.AE
12. Caligiuri M, Murray C, Buchwald D, et al. (1987) Phenotypic and functional deficiency of natural killer cells in patients with chronic fatigue syndrome. *J Immunol* 139: 3306-13
13. Demitrack MA, Dale JK, Straus SE, et al. (1991) Evidence for Impaired Activation of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis in Patients with Chronic Fatigue Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 73: 1224-34
14. Behan PO (1996) Chronic fatigue syndrome as a delayed reaction to chronic low-dose organophosphate exposure. *J Nutr Med* 6: 341-50
15. Pearn J.H (1996) Chronic ciguatera: one cause of the chronic fatigue syndrome. *J Chronic Fatigue Syndr* 2: 29-34
16. Acheson ED (1959) The clinical syndrome variously called benign myalgic encephalomyelitis, Iceland disease and epidemic neuromyasthenia. *Am J Med* 4: 569-95
17. Poskanzer DC, Henderson DA, Kunkle EC, et al. (1957) Epidemic neuromyasthenia: an outbreak in Punta Gorda, Florida. *N Engl J Med* 257: 356-64

18. Behan PO, Behan WM (1988) Postviral fatigue syndrome. *CRC Crit Rev Neurobiol* 157-78
19. Holmes G.P (1992) Recent developments in the chronic fatigue syndrome. *Curr Opin Infect Dis* 5: 647-53
20. Komaroff AL, Buchwald D (1991) Symptoms and signs in chronic fatigue syndrome. *Rev Infect Dis* 13 (SI): 8-11
21. Barnes DM (1986) Mystery disease at Lake Tahoe challenges virologists and clinicians. *Science* 234: 541-2
22. Holmes GP, Kaplan JE, Stewart JA, et al. (1987) A cluster of patients with a chronic mononucleosis-like syndrome. Is Epstein-Barr virus the cause? *JAMA* 257: 2297-302
23. Straus SE (1993) Studies of herpes virus infection in chronic fatigue syndrome. *Proceedings of Ciba Foundation Symposium* 132-45
24. Contratto AW (1945) Infectious mononucleosis: a study of one hundred and ninety-six cases. *Arch Intern Med* 73: 449-59
25. Milne J (1945) Infectious mononucleosis. *N Engl J Med* 233: 727-31
26. Thompson DS, Godleski J, Herman S (1969) Prognosis post-infectious mononucleosis. *J Am Coll Health Assoc* 17: 453-7
27. Isaacs R (1948) Chronic infectious mononucleosis. *Blood* 3: 858-61

28. Kikuta H, Taguchi K, Tomizawa K, et al. (1998) Epstein-Barr virus genome-positive T lymphocytes in a boy with chronic active EBV infection associated with Kawasaki-like disease. *Nature* 333: 455-7
29. Kimura H, Hoshino Y, Kanegane H, et al. (2001) Clinical and virologic characteristics of chronic active Epstein-Barr virus infection. *Blood* 98: 280-6
30. Kimura H, Morishima T, Kanegane H, et al. Japanese Association for Research on Epstein-Barr virus and Related Disease (2003) Prognostic factors for chronic active Epstein-Barr virus infection. *J Infect Dis* 187: 527-33
31. Pizzigallo E, Racciatti D, Gorgoretti V (2010) EBV Chronic Infections. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2 (1): e2010022
32. Buchwald D, Cheney PR, Peterson DL, et al. (1992) A chronic illness characterized by fatigue, neurologic and immunologic disorders and active human herpes virus type 6 infection. *Ann Intern Med* 116: 103-13
33. Komaroff AL, Buchwald DS (1998) Chronic fatigue syndrome: an update. *Annu Rev Med* 49: 1-13
34. Di Luca D, Zorzenon M, Mirandola P, et al. (1995) Human herpesvirus 6 and human herpesvirus 7 in chronic fatigue syndrome. *J Clin Microbiol* 33: 1660-1
35. Irving WL, Cunningham AL (1990) Serological diagnosis of infection with human herpesvirus type 6. *Br Med J* 300: 156-9

36. Lusso P, Malnati MS, Garzino-Demo A, et al. (1993) Infection of natural killer cells by human herpesvirus 6. *Nature* 362: 458-62
37. Barker E, Fujimura SF, Fadem M.B, et al. (1994) Immunologic abnormalities associated with chronic fatigue syndrome. *Clin Infect Dis* 18 (S1):136-41
38. Morrison AJL, Behan OP (1991) Changes in natural killer cell phenotype in patients with post-viral fatigue syndrome. *Clin Exp Immunol* 83: 441-6
39. Chapenko S, Krumina A, Kozireva S, et al. (2006) Activation of human herpes virus 6 and 7 in patients with chronic fatigue syndrome. *J Clin Virol* 37 (S1): 547-51
40. Chiu HH, Lee CY, Lin KH, Huang LM (1998) Mononucleosis syndrome and coincidental human herpesvirus-7 and Epstein-Barr virus infection. *Arch Dis Child* 78: 479-80
41. Wallace HL, Natelson B, Gause W, Hay J (1999) Human herpesvirus in chronic fatigue syndrome. *Clinic Lab Diagn Immunol* 6:216-23
42. Reeves WC, Stamey FR, Black JB, et al. (2000) Human herpesvirus 6 and 7 in chronic fatigue syndrome: a case-control study. *Clin Infect Dis* 31: 48-52
43. Buchwald D, Ashley RL, Pearlman T, et al. (1996) Viral serologies in patients with chronic fatigue and chronic fatigue syndrome. *J Med Virol* 50: 25-30
44. Josephs SF, Henry B, Balachandran N, et al (1991) HHV-6 reactivation in chronic fatigue syndrome. *Lancet* 337: 1346-7

45. Patnaik M, Komaroff AL, Conley E, et al. (1995) Prevalence of IgM antibodies to human herpesvirus 6 early antigen (p41/38) in patients with chronic fatigue syndrome. *J Infect Dis* 172: 1364–7
46. Buchwald DS, Rea TD, Katon WJ, et al. (2000) Acute infectious mononucleosis: characteristics of patients who report failure to recover. *Am J Med* 109: 531-7
47. White PD, Thomas JM, Kangro HO, et al. (2001) Predictions and associations of fatigue syndrome and mood disorders that occur after infectious mononucleosis. *Lancet* 358: 1946-54
48. Vernon SD, Whistler T, Cameron B, et al. (2006) Preliminary evidence of mitochondrial dysfunction associated with post-infective fatigue after acute infection with Epstein-Barr virus. *BMC Infect Dis* doi: 10.1186/1471-2334-6-15
49. Archard LC, Bowles NE, Behan PO, et al. (1988) Postviral fatigue syndrome: persistence of enterovirus RNA in muscle and elevated creatine kinase. *J R Soc Med* 81: 326-9
50. Gow JW, Behan WMH (1991) Amplification and identification of enteroviral sequences in the postviral fatigue syndrome. *Br Med Bull*; 47: 872-85
51. Gow JW, Behan WMH, Clements GB, et al. (1991) Enteroviral RNA sequences detected by polymerase chain reaction in muscle of patients with postviral fatigue syndrome. *Br Med J* 302: 692-6
52. Gow JW, Behan WM, Simpson K, et al. (1994) Studies on enterovirus in patients with chronic fatigue syndrome. *Clin Infect Dis* 18 (S1): 126-9

53. Bell EJ, McCartney RA, Riding MH (1988) Coxsackie B viruses and myalgic encephalomyelitis. *J R Soc Med* 81: 329-31
54. Miller NA, Carmichael HA, Calder BD, et al. (1991) Antibody to coxsackie B virus in diagnosing postviral fatigue syndrome. *Br Med J* 302: 140-3
55. Lane RJ, Soteriou BA, Zhang H, Archard LC (2003) Enterovirus related metabolic myopathy: a postviral fatigue syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 74: 1382-6
56. Chia J, Chia A, Voeller M, et al. (2010) Acute enterovirus infection followed by myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS) and viral persistence. *J Clin Pathol* 63: 165-8
57. Chia JK, Chia AY (2008) Chronic fatigue syndrome is associated with chronic enterovirus infection of the stomach. *J Clin Pathol* 61: 43-8
58. De Freitas E, Hilliard B, Cheney PR, et al. (1991) Retroviral sequences related to human T-lymphotropic virus type II in patients with chronic fatigue immune dysfunction syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA* 88: 2922-6
59. Palca J (1990) Does a retrovirus explain fatigue syndrome puzzle? *Science* 249: 1240-1
60. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (1993) Inability of retroviral tests to identify persons with chronic fatigue syndrome, 1992. *MMWR* 42: 189-90
61. Heneine W, Woods TC, Sinha SD, et al. (1994) Lack of evidence for infection with known human and animal retroviruses in patients with chronic fatigue syndrome. *Clin Infect Dis* 18 (S1): 121-5

62. Khan AS, Heneine WM, Chapman LE, et al.(1993) Assessment of a retrovirus sequence and other possible risk factors for the chronic fatigue syndrome in adults. *Ann Intern Med* 118: 241-5
63. Urisman A, Molinaro RJ, Fischer N, et al. (2006) Identification of a novel Gammaretrovirus in prostate tumors of patients homozygous for R462Q RNASEL variant. *PLoS Pathog* 2 (3): e25
64. Lombardi V, Ruscetti F, Gupta J, et al. (2009) Detection of an infectious retrovirus, XMRV, in blood cells of patients with chronic fatigue syndrome. *Science* 326: 585-9
65. Barnes E, Flanagan P, Brown A, et al. (2010) Failure to detect xenotropic murine leukemia virus-related virus in blood of individuals at high risk of blood-borne viral infections. *J Infect Dis* 202: 1482-5
66. Erlwein O, Kaye S, McClure MO, et al. (2010) Failure to detect the novel XMRV in chronic fatigue syndrome. *PLoS One* 5 (1): e8519
67. Groom H, Boucherit V, Makinson K, et al. (2010) Absence of xenotropic murine leukaemia virus-related virus in UK patients with chronic fatigue syndrome. *Retrovirology* 15: 7-10
68. Henrich TJ, Li JZ, Felsenstein D, et al. M (2010) Xenotropic murine leukemia virus-related virus prevalence in patients with chronic fatigue syndrome or chronic immunomodulatory conditions. *J Infect Dis* 202: 1478-81
69. Hohn O, Strohschein K, Brandt AU, et al. (2010) No evidence for XMRV in German CFS and MS patients with fatigue despite the ability of the virus to infect human blood cells in vitro. *PLoS One*. 5 (12): e15632

70. van Kuppeveld F, de Jong A, Lanke K, et al. (2010) Prevalence of xenotropic murine leukemia virus-related virus in patients with chronic fatigue syndrome in the Netherlands: retrospective analysis of samples from an established cohort. *Br Med J* 340: c1018
71. Lo SC, Pripuzova N, Li B, Komaroff AL, et al. (2010) Detection of MLV-related virus gene sequences in blood of patients with chronic fatigue syndrome and healthy blood donors. *Proc Natl Acad Sci USA* 107: 15874-9
72. Switzer WM, Jia H, Hohn O, et al. (2010) Absence of evidence of xenotropic murine leukemia virus-related virus infection in persons with chronic fatigue syndrome and healthy controls in the United States. *Retrovirology* 7: 57
73. Knox K, Carrigan D, Simmons G, et al. (2011) No evidence of murine-like gammaretroviruses in CFS patients previously identified as XMRV-infected. *Science* 333: 94-7
74. Cohen J, Enserink M (2011) False positive. *Science* 333: 1694-701
75. Kerr JR, Barah F, Matthey DL, et al. (2001) Circulating tumour necrosis factor-alpha and interferon-gamma are detectable during acute and convalescent parvovirus B19 infection and are associated with prolonged and chronic fatigue. *J Gen Virol* 82: 3011-9
76. Kerr JR, Gough J, Richards SC, et al. (2010) Antibody to parvovirus B19 nonstructural protein is associated with chronic arthralgia in patients with chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis. *J Gen Virol* 91: 893-7

77. Kerr JR, Burke B, Petty R, et al. (2008) Seven genomic subtypes of chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis: a detailed analysis of gene networks and clinical phenotypes. *J Clin Pat* 61: 730-9
78. Bujak DI, Rich T, Dornbush RL, Weinstein A (1993) Fibromyalgia and chronic fatigue syndrome induced by Lyme disease. *Ann Rheum Dis* 52: 404
79. Evans AC (1947) Brucellosis in the United States. *Ann J Public Health* 37: 139-51
80. Levine PH, Jacobson S, Pocinki AG, et al. (1992) Clinical, epidemiologic, and virologic studies in our clusters of the chronic fatigue syndrome. *Arch Intern Med* 152: 1611-6
81. Marmion BP, Shannon M, Maddocks I, et al. (1996) Protracted debility and fatigue after acute Q fever. *Lancet* 347: 977-8
82. Ayres JG, Smith EG, Flint N (1996) Protracted fatigue and debility after acute Q fever. *Lancet* 347: 978-9.
83. Coyle PK, Krupp LB, Doscher C, Amin K (1994) *Borrelia burgdorferi* reactivity in patients with severe persistent fatigue who are from a region in which Lyme disease is endemic. *Clin Infect Dis* 18 (S1): S24-7
84. Nijs J, Nicolson GL, De Becker P, et al. (2002) High prevalence of *Mycoplasma* infections among European chronic fatigue syndrome patients. Examination of four *Mycoplasma* species in blood of chronic fatigue syndrome patients. *FEMS Immunol Med Microbiol* 34: 209-14
85. Nicolson GL, Gan R, Haier J (2003) Multiple co-infections (*Mycoplasma*, *Chlamydia*, human herpes virus-6) in blood

- of chronic fatigue syndrome patients: association with signs and symptoms. *APMIS* 111: 557-66
86. Vojdani A, Choppa PC, Lapp CW (1998) Downregulation of RNase L inhibitor correlates with upregulation of interferon-induced proteins (2-5A synthetase and RNase L) in patients with chronic fatigue immune dysfunction syndrome. *J Clin Lab Immunol* 50: 1-16
 87. Klimas N, Fletcher MA, Maher K, et al. (1999) A phase I Trial of autologous ex vivo expanded lymphnode derived cells as immunomodulatory therapy in CFS. *J Chronic Fatigue Syndr* 5: 111-2
 88. Tirelli U, Pinto A, Marotta G, et al. (1993) Clinical and Immunological Study of 205 Patients With Chronic Fatigue Syndrome: A Case Series From Italy. *Arch Intern Med* 153: 116-20
 89. Pall ML (2000) Elevated, sustained peroxydative levels as the cause of chronic fatigue syndrome. *Med Hypotheses* 54: 115-25
 90. Stenberg EM (1993) Hyperimmune fatigue syndromes: diseases of the stress response? *J Rheumatol* 20: 418-21
 91. Fulle S, Mecocci P, Fanò G, et al. (2000) Specific oxidative alterations in vastus lateralis muscle of patients with the diagnosis of chronic fatigue syndrome. *Free Radic Biol Med* 29: 1252-9
 92. Richards RS, Roberts TK, McGregor NR, et al. (2000) Blood parameters indicative of oxidative stress are associated with symptom expression in chronic fatigue syndrome. *Redox Rep* 5: 35-41

93. Vecchiet J, Cipollone F, Falasca K, et al. (2003) Relationship between musculoskeletal symptoms and blood markers of oxidative stress in patients with chronic fatigue syndrome. *Neurosci Lett* 335: 151-4
94. Behan PO, Behan WM, Horrobin D (1990) Effects of high doses of essential fatty acids on the post-viral fatigue syndrome. *Acta Neurol Scand* 82: 209-16
95. Breitbart W, Mc Donald MV, Rosenfeld B, et al. (1998) Fatigue in ambulatory AIDS patients. *J Pain Symptom Manage* 15: 159-67
96. Poynard T, Cacoub P, Ratziu V, et al. for the multivirc group (2002) Fatigue in patients with chronic hepatitis C. *J Viral Hepatitis* 9: 295-303
97. Okuda M, Li K, Beard MR, Showalter LA, et al. (2002) Mitochondrial injury, oxidative stress, and antioxidant gene expression are induced by hepatitis C virus core protein. *Gastroenterology* 122: 366-75

FATICA CORRELATA AI TUMORI



Nonostante sia possibile dare della fatica una definizione soddisfacente dal punto di vista descrittivo, il fenomeno resta arduo da inquadrare oggettivamente, soprattutto nei pazienti oncologici.

Per questo motivo, negli ultimi anni, si è assistito ad un notevole sforzo per definire la fatica correlata ai tumori, in termini anglosassoni la “Cancer-related Fatigue (CRF)”. Ad oggi la definizione più accreditata è quella stilata da un panel di “esperti” afferenti al National Comprehensive Cancer Network (NCCN) che definisce la CRF come “un senso soggettivo di inusuale persistente fatica, correlato al tumore o ai trattamenti associati che interferisce con le normali attività del paziente”. Inoltre recentemente i criteri diagnostici per la fatica correlata ai tumori sono stati accettati dall’International Classification of Disease (ICD 10 revisione) Tabella 11.

Ovviamente la definizione del NCCN non è onnicomprensiva, ad esempio non puntualizza che la CRF può essere presente anche

a notevole distanza di tempo dall'avvenuta guarigione, non pone quindi l'accento sulla cronicità del sintomo e l'assenza di recupero nonostante adeguato riposo. Tale elemento la differenzia dalla normale stanchezza degli individui sani, ma l'accomuna ad una altra forma di astenia patologica: la sindrome da fatica cronica (CFS). Inoltre va sottolineato che gli "esperti" chiamati a definire la CRF non avevano alcuna esperienza di CFS.

Tabella 11: *Criteri per la definizione della fatica correlata al cancro secondo la tabella ICD-10 **

A	<p>Significativa astenia, diminuzione del livello energetico, o aumento della necessità di riposare, non proporzionati rispetto a qualsiasi cambiamento nei livelli di attività, non oltre a 5 o più dei seguenti criteri:</p> <ul style="list-style-type: none"> - debolezza generalizzata e pesantezza degli arti inferiori; - diminuzione della concentrazione o dell'attenzione; - diminuzione delle motivazioni o degli interessi ad intraprendere le attività usuali; - insonnia o ipersonnia o presenza di sonno non ristoratore - difficoltà ad agire; - reazioni emotive marcate (es. tristezza, frustrazione o irritabilità) alla sensazione di fatica; - difficoltà, attribuibili alla stanchezza, nel completamento delle attività quotidiane; - percezione dei problemi con la memoria a breve termine; - fatica post-esercizio che si protrae per diverse ore.
B	<ul style="list-style-type: none"> - I sintomi causano distress clinico significativo o impedimenti nel funzionamento sociale, lavorativo o in altre aree.
C	<ul style="list-style-type: none"> - Esiste l'evidenza anamnestica, clinica o laboratoristica che i sintomi sono conseguenza del cancro o delle terapie contro il cancro.
D	<ul style="list-style-type: none"> - I sintomi non sono conseguenza principale di comorbidità psichiatrica quale depressione grave, delirio o forme di somatizzazione.

**I sintomi sono stati presenti ogni giorno o quasi ogni giorno durante due settimane consecutive del mese scorso:*

Dimensioni del problema

Secondo molti autori, la fatica è il sintomo cronico più frequente in pazienti malati di cancro. Portenoy¹, in uno studio su 151 pazienti affette da cancro dell'ovaio, ha rilevato la prevalenza della fatica nel 69% dei soggetti, la metà dei quali descriveva la propria sintomatologia come altamente invalidante. Ashbury² ha studiato 913 pazienti che avevano ricevuto un trattamento antitumorale nei precedenti 2 anni: la fatica veniva segnalata dal 78% dei pazienti ed il 71% di questi ultimi riferiva che essa interferiva con le normali attività della vita quotidiana. Hopwood³, all'interno di uno studio multicentrico randomizzato sul trattamento del cancro polmonare (età mediana 65 anni con un range da 39 a 90 anni), segnalava stanchezza e perdita di energia in più dell'80% dei pazienti. In pazienti con malattia metastatica, l'astenia superava il 75%.

Vogelzang⁴, per primo, ha confrontato l'auto-percezione della CRF da parte di un gruppo di 419 pazienti (età mediana 65 anni) sottoposti a chemioterapia o radioterapia, con la percezione di 200 caregivers (in prevalenza familiari). Il 78% dei pazienti riferiva di aver provato l'astenia durante la terapia, il 32% di essi segnalava un'astenia giornaliera che interferiva con le proprie attività quotidiane. È emerso che i caregivers sopravvalutavano il sintomo. Inoltre è stato chiesto a 197 oncologi di valutare la CRF nei loro pazienti (diversi dai 419 intervistati). Gli oncologi, pur avendo una percezione della presenza dell'astenia molto simile a quella dei pazienti, ritenevano che il dolore, più che l'astenia, fosse il sintomo cancro correlato più debilitante, mentre i pazienti riportavano il contrario.

Questi dati dimostrano che la fatica è un problema frequente in ambito oncologico ma spesso scarsamente considerato dal clinico, la cui attenzione rimane per lo più focalizzata sul sintomo dolore e sulla sopravvivenza libera da malattia, nonostante il notevole

impatto che tale sintomo dimostra sulla qualità di vita del paziente. A questo proposito va anzi sottolineato che la crescente attenzione di cui è fatta oggetto la fatica in ambito oncologico è conseguenza diretta e proporzionale dell'importanza che in ambito medico-scientifico ha recentemente conquistato l'argomento più generale della qualità di vita in oncologia: questionari sull'argomento sono presenti pressoché in ogni protocollo che abbia per oggetto un trattamento terapeutico.

L'inadeguatezza dei trattamenti messi in atto per la fatica è anche suggerita dalla dimostrazione che alcuni dei problemi ad essa associati, come ad esempio la depressione, sono generalmente poco trattati in ambito oncologico. Infine, la fatica costituisce uno dei reliquati di maggiore importanza per i pazienti che hanno concluso con successo il trattamento antineoplastico specifico e risultano liberi da malattia. I ricercatori hanno suggerito che in questo caso la fatica sia correlata a una persistente attivazione del sistema immunitario o ad altri fattori associati alla tossicità tardiva derivante dai trattamenti. Purtroppo esistono pochi studi longitudinali che valutano la prevalenza, la durata e i meccanismi patogenetici della fatica nei pazienti liberi da malattia.

I pochi studi disponibili indicano una prevalenza fra il 17 % ed il 21% quando vengono applicati criteri diagnostici restrittivi quali quelli riportati nella definizione ICD-10, mentre con criteri meno restrittivi il valore sale fino al 53%. Recentemente è stato evidenziato che la fatica è un sintomo frequentemente riportato da pazienti "guariti" con pregressa diagnosi di carcinoma della mammella o di linfoma di Hodgkin. Da uno studio condotto su pazienti lungo-sopravvivenenti con pregressa diagnosi di linfoma di Hodgkin, la fatica risulta essere uno dei maggiori problemi, anche molti anni dopo la conclusione del trattamento e correla con la presenza di sintomi sistemici all'insorgenza della malattia. Altri studi però non confermano un'aumentata incidenza di fatica in pazienti lungo-sopravvivenenti per tumore. Uno studio

statunitense-canadese, ha riportato che pazienti con una pregressa diagnosi di carcinoma ovarico e con un periodo medio di osservazione pari a 7 anni dall'avvenuta diagnosi e trattamento, non mostrano un aumento della fatica rispetto alla popolazione generale. Tali discrepanze evidenziano l'eterogeneità degli studi condotti e la potenziale diversità nelle varie patologie oncologiche (per esempio linfomi vs. sarcomi) e la necessità di ricorrere a definizioni comuni per quanto riguarda la fatica e la durata del periodo di osservazione dalla fine del trattamento.

Fattori associati alla fatica nel paziente oncologico

Sebbene la fatica, quando attivamente ricercata, abbia una prevalenza elevata nelle casistiche collegate ai pazienti oncologici, non è facile identificare i fattori consistentemente associati a questo sintomo in tale sottogruppo di pazienti. I fattori più frequentemente implicati sono: trattamenti oncologici, altre terapie, anemia, anoressia/cachessia, disturbi metabolici, disordini endocrinologici, di stress emozionale, disturbi del sonno, eccessiva inattività, patologie polmonari, cardiache, renali e neuromuscolari, algie di varia natura, infezioni e altre malattie concomitanti (Tabella 12).

Tabella 12 *Alcuni fattori più comunemente associati alla CRF*

Fattori di tipo clinico:

- trattamenti antitumorali
- anemia
- disfunzioni tiroidee
- malnutrizione - cachessia
- dolore
- infezioni
- alterazioni elettrolitiche
- insufficienza renale
- riduzione dell'attività fisica
- malattie cardiovascolari
- patologie respiratorie

Fattori di tipo psico-sociale:

- ansia
- depressione
- disturbi del sonno
- mancanza di supporto sociale
- inadeguate capacità di fronteggiamento

Modificata da: Sood A and Moynihan T.J. Cancer-related fatigue: an update, Current Oncology Reports 2005, 7:277-282.

Ipotesi patogenetiche

Le indagini basate sullo studio dei fattori associati alla fatica correlata ai tumori dimostrano che siamo ancora piuttosto lontani dall'aver individuato uno schema patogenetico in grado di integrare in tutto o in parte questi fattori in un unico meccanismo d'insieme; infatti, nel corso degli ultimi anni sono state proposte diverse ipotesi patogenetiche: immunologica, metabolica, endocrina e neurofisiologica.

Ipotesi immunologica

È noto che la presenza di neoplasie è associata a un aumentato rilascio di citochine pro-infiammatorie quali: IL-1, TNF-alpha e IL-6. Queste citochine sono già state messe in relazione con la cachessia neoplastica e, date le loro peculiari funzioni, potrebbero rivestire un importante ruolo anche nell'astenia. Recentemente in un gruppo di 40 pazienti con cancro della mammella e con tempo medio di sopravvivenza di almeno 5 anni, si sono osservati livelli sierici di citochine pro-infiammatorie correlati al grado di astenia persistente. Inoltre le pazienti con carcinoma mammario che riferiscono fatica dopo un lungo tempo dalla conclusione del trattamento, hanno bassi livelli di cortisolo e un elevato numero di linfociti T circolanti, oltre che elevati livelli di TNF-alpha e neopterinina.

Date queste osservazioni si è ipotizzato che le citochine pro-infiammatorie possano essere gli iniziatori e i mediatori del fenomeno astenia, come schematizzato nella tabella¹.

Ipotesi metabolica

La fatica insorge frequentemente quando si instaura uno squilibrio fra le richieste dell'organismo e i supporti nutrizionali atti a reintegrare tali richieste. Sebbene non sia stata ancora dimostrata una chiara associazione fra fatica e stato nutrizionale nei pazienti oncologici, tre possono essere i meccanismi interessati: alterazioni nelle capacità dell'organismo di processare adeguatamente i nutrimenti, aumento delle esigenze energetiche dell'organismo, e diminuzione dell'intake. Meccanismi e cause di disturbi nutrizionali correlabili ad astenia sono riassunti in tabella 13.

Ipotesi endocrina

La principale e più importante alterazione endocrina evidenziata nei pazienti con CRF e CFS è una disfunzione dell'asse ipotalamo-ipofisario caratterizzata da un diminuito rilascio di steroidi, gonadotropine ed androgeni, accompagnata da una ridotta risposta dell'asse ipotalamo-ipofisario ai test di stimolazione.

Tabella 13 *Meccanismi e cause di disturbi nutrizionali correlabili a fatica*

Meccanismi	Cause
Alterata capacità di metabolizzazione dei nutrienti	Scompensi del metabolismo di glucosio, lipidi e proteine
Aumento della necessità di energia	Aumento del consumo e della competizione per i nutrienti ad opera del tumore Stato ipermetabolico causato dalla crescita del tumore Infezioni/febbre Dispnea
Diminuzione dell'apporto di fonti di energia	Anoressia Nausea/vomito Diarrea Ostruzione intestinale

È interessante notare che le citochine pro-infiammatorie, il cui rilascio è notevolmente aumentato nei pazienti oncologici, interferiscono con la funzione del sistema ipotalamo-ipofisario causando un decremento del rilascio di steroidi. Inoltre la perdita del ritmo circadiano di molte funzioni biologiche quali: la produzione di steroidi e di melatonina, il ritmo sonno-veglia e la regolazione della temperatura corporea, è un'alterazione frequentemente riscontrata nei pazienti oncologici. È noto che la perdita del ritmo circadiano di tali funzioni è spesso associata a disturbi del sonno, stati depressivi, anoressia e non ultima all'astenia. Queste osservazioni rendono suggestiva l'ipotesi che la perdita del ritmo circadiano e/o l'alterata funzione dell'asse ipotalamo-ipofisario possano essere i deficit essenziali per l'instaurarsi della CRF, tuttavia non vi sono ancora sufficienti evidenze scientifiche per provarla.

Ipotesi neuromuscolare

Numerose sono le anomalie strutturali e funzionali a livello del muscolo scheletrico riportate nel paziente oncologico. Sono state descritte una ridotta sintesi di proteine muscolari, una ridotta produzione di adenosin trifosfato (ATP) e un ridotto influsso intracellulare di calcio.

Le anomalie neurologiche descritte globalmente nei pazienti con CRF conducono a una diminuita attivazione del sistema nervoso centrale e una minor efficienza della placca neuromuscolare.

La chemioterapia può provocare danni iatrogeni a livello del sistema nervoso centrale e periferico e causare deficit di vario grado nella trasmissione nervosa a livello della placca neuromuscolare con interessamento conseguente delle miofibrille. I danni iatrogeni, a livello centrale e periferico, possono giocare un ruolo importante nell'astenia definita cronica, ma rimane da stabilire chiaramente se i chemioterapici potenzialmente neurotossici siano effettivamente in grado di causare astenia attraverso questo o altri meccanismi. Inoltre molti pazienti oncologici possono assumere analgesici, ipnotici, antidepressivi, antiemetici o anticonvulsivanti che, esercitando i loro effetti sul sistema nervoso centrale e periferico, possono essere significativamente associati alla genesi dell'astenia, soprattutto nei pazienti più pesantemente trattati. Come già menzionato, altri studi focalizzano la loro attenzione sulla riduzione della riserva delle proteine muscolo scheletriche. Questo deficit a livello muscolare potrebbe richiedere all'individuo una maggiore quantità di energia per generare un'adeguata forza di contrazione durante l'esercizio o durante prolungati periodi trascorsi in stazione eretta o seduta.

Sono stati proposti schemi patogenetici ancora più complicati per spiegare l'astenia in base a una complessa interazione di fattori biochimici, fisiologici e comportamentali. Questi modelli scendono ulteriormente al livello della percezione dell'astenia da parte del soggetto e coinvolgono quindi la persona nella sua globalità.

Valutazione della fatica

La valutazione della fatica è intrinsecamente multidimensionale, anche se la mancanza di oggettivi strumenti di misurazione rende problematica l'elaborazione di linee guida universalmente validate. La valutazione del paziente con fatica inizia con la raccolta di un'accurata storia clinica, che, al di là delle differenze di valutazione del clinico che ha in cura il paziente (a loro volta espressione dell'ineliminabile soggettività dell'operatore), permetta di caratterizzare adeguatamente il livello e il tipo di fatica, identificando gli eventuali fattori che contribuiscono al suo sviluppo e al suo mantenimento. I fattori principali che dovrebbero essere inseriti nella valutazione iniziale sono elencati nella tabella 14.

Tabella 14 *Inquadramento clinico del paziente oncologico con fatica.*

- Caratteristiche della fatica
- Tipo e grado della malattia e dei sintomi correlati al trattamento e/o degli effetti collaterali
- Storia del trattamento
- Terapia in atto
- Qualità del riposo, abitudine al rilassamento, presenza o meno di rituali di rilassamento
- Stato nutrizionale
- Effetti dell'astenia sulle attività giornaliere e sullo stile di vita
- Valutazione psichiatrica
- Esame fisico completo
- Compliance per i trattamenti
- Capacità lavorative
- Risorse finanziarie
- Altri fattori.

Una particolare attenzione deve riguardare i fattori associati alla fatica (e possibilmente alla sua eziologia) che siano passibili di un trattamento efficace. Tali fattori, come prima riportato, includono ad esempio anemia, depressione/ansietà, dolore, disidratazione, deficit nutritivi, uso di sedativi, terapie neurotossiche, infezioni, febbre, disturbi del sonno e della mobilità. Nella tabella 11 sono illustrati i criteri per la diagnosi di fatica correlata al tumore così come sono stati inclusi nella tabella ICD-10. In questa tabella i fattori associati al determinismo e alla fenomenologia dell'astenia come sintomo sono riassunti in una visione globale, facilitandone l'inquadramento nella pratica clinica.

Come per altri sintomi puramente soggettivi quali il dolore, potrebbe essere necessario incoraggiare il paziente e gli altri membri della famiglia a riportare attivamente allo staff medico il sintomo fatica e il suo andamento. A tutti i pazienti dovrebbero essere date all'inizio del trattamento e anche successivamente informazioni riguardanti il "potenziale astenizzante" legato alla malattia o ai trattamenti, le possibili opzioni per il trattamento, l'importanza di riportare questi sintomi, in modo da evidenziarli e trattarli precocemente. Infatti, è frequente il caso di pazienti che non menzionano la fatica a meno che non siano sollecitati dagli operatori sanitari, come se fossero in qualche modo costretti a considerarlo l'inevitabile prezzo da pagare in cambio della sopravvivenza.

Sebbene, come già detto, non ci siano standard universalmente accettati per la misurazione oggettiva della fatica, c'è comunque una certa varietà di strumenti che sono stati sviluppati per valutarla. La fatica è inoltre comunemente inclusa negli strumenti di valutazione della qualità di vita di tipo multidimensionale. Nella tabella 15 sono riassunti i principali strumenti di valutazione in questo campo. Tutti gli oncologi dovrebbero familiarizzarsi con alcuni di essi in modo da utilizzarli appropriatamente nella comune pratica clinica.

Tabella 15 *Scale e questionari di valutazione della fatica più comunemente riportati nella letteratura medico-scientifica*

- Functional Assessment of Cancer Therapy-Anemia (FACT-An)
- Functional Assessment of Cancer Therapy-Fatigue (FACT-F)
- Piper Fatigue Self-Report Scale
- Schwartz Cancer Fatigue Scale
- Multidimensional Fatigue Inventory (MFI-20)
- Brief Fatigue Inventory
- Fatigue Symptom Inventory
- Profile of Mood States Fatigue/Inertia Subscale
- LeÈs Visual Analogue Scale for Fatigue
- Cancer Linear Analogue Scale (CLAS or LASA)

Trattamento della fatica

In assenza di un approfondito chiarimento del meccanismo eziologico alla base della fatica nel paziente oncologico, gli interventi terapeutici sono volti essenzialmente alla migliore gestione della sintomatologia e al supporto emozionale. Sebbene le raccomandazioni di natura generale su un'efficace gestione dell'astenia nel paziente oncologico siano piuttosto comuni, spesso alla prova dei fatti queste generiche raccomandazioni rimangono lettera morta, cui non viene fatto seguire un intervento basato su valutazioni scientifiche, possibilmente nell'ambito di una valutazione multidisciplinare e attraverso la partecipazione a studi controllati.

In quest'ottica l'NCCN e la "Fatigue Coalition", hanno sviluppato delle linee guida e algoritmi per la gestione e il trattamento della CRF. Le linee guida focalizzano in primo luogo il bisogno di identificare e trattare le possibili condizioni patologiche reversibili

associate alla fatica, evidenziando la necessità di un approccio multidisciplinare, e identificano algoritmi di trattamento in base al momento dell'insorgenza della CRF (malattia neoplastica attiva e trattamenti in atto, insorgenza o persistenza della CRF dopo l'avvenuta guarigione) e all'intensità della fatica (lieve, moderata e severa).

Fondamentalmente il trattamento della CRF si avvale di terapie specifiche e non specifiche e differiscono sostanzialmente da quelle della CFS. Le terapie specifiche sono volte a correggere i sintomi reversibili a essa, nelle terapie non specifiche, il trattamento sintomatico è principalmente e direttamente rivolto alla fatica come tale, indipendentemente dai rapporti causali con altri aspetti della sintomatologia coesistente.

Conclusioni

La fatica è uno dei sintomi più comuni che i pazienti oncologici accusano, sia alla diagnosi della malattia, durante i trattamenti e nel follow-up, in particolare dopo la conclusione dei trattamenti e senza malattia in atto. Quest'ultima situazione clinica è quella che più è caratterizzante della fatica associata al cancro, una forma di astenia cronica molto simile alla sindrome da fatica cronica. Mentre è spiegabile la fatica associata alla diagnosi di cancro quando la patologia direttamente provoca questo sintomo, o durante il trattamento a causa dei suoi effetti collaterali, la fatica dopo la conclusione dei trattamenti, per esempio dopo un anno dalla fine dei trattamenti e senza malattia attiva può essere spesso associabile alla sindrome da fatica cronica come sintomatologia e cause patogenetiche. Purtroppo la definizione di fatica correlata al cancro è stata messa a punto da oncologi che evidentemente non avevano esperienza della sindrome da fatica cronica. Già nella discussione della definizione di caso della CFS, nei primi anni novanta, portò alla classificazione di Fukuda e collaboratori, pubblicata su *Annals of Internal Medicine* del 15 dicembre 1994, fu valutata l'opportunità di mantenere, come diagnosi non

escludente la CFS, la presenza di un tumore che non giustificasse la sintomatologia della sindrome da fatica cronica, cioè in altre parole non fosse presente alcun segno di malattia tumorale. A quel tempo per una questione di semplicità e per non creare confusione fu esclusa la presenza di tumore dalla possibilità di diagnosi di CFS. Invece, quei pazienti che dopo un anno dalla fine dei trattamenti continuano ad accusare o invece manifestano per la prima volta una sintomatologia caratterizzata da astenia severa e quegli altri sintomi simili a quelli della sindrome da fatica cronica, possono essere considerati affetti da fatica correlata al cancro o meglio sarebbe definirla CFS cancer-related. Questi pazienti non hanno ovviamente una malattia tumorale residua e non vanno valutati con indagini continue per valutare la presenza di malattia oncologica che giustifichi la fatica, perché questa invece non è dovuta alla presenza di malattia, ma bensì dalla diagnosi di tumore, e/o dai trattamenti ricevuti e/o dallo stress che questa diagnosi e i trattamenti ricevuti hanno comportato. Vi sono peraltro anche pazienti oncologici che non hanno mai ricevuto chemioterapia né ormonoterapia né radioterapia ma che sono stati soltanto operati e che accusano una sintomatologia tipo CFS cancer-related. Le cause di questa patologia non sono conosciute, ma l'ipotesi immunologica è quella più accreditata. Il trattamento è del tutto simile rispetto alla CFS.

KEY MESSAGES

- La fatica correlata ai tumori (Cancer-Related Fatigue o CRF) è “un senso soggettivo di inusuale persistente fatigue, correlato al tumore o ai trattamenti associati che interferisce con le normali attività del paziente” (definizione del National Comprehensive Cancer Network o NCCN)
- La fatica è il sintomo cronico più frequente in pazienti malati di cancro (dal 69% all’80% secondo i vari dati della letteratura). La fatica è un sintomo frequentemente riportato da pazienti “guariti” (in particolare pregressa diagnosi di carcinoma della mammella o di linfoma di Hodgkin).
- Le cause della fatica oncologica: trattamenti oncologici, altre terapie, anemia, anoressia/cachessia, disturbi metabolici, disordini endocrinologici, distress emozionale, disturbi del sonno, eccessiva inattività, patologie polmonari, cardiache, renali e neuromuscolari, algie di varia natura, infezioni e altre malattie concomitanti.
- La valutazione della fatica è basata sui dati anamnestici, inquadramento clinico del sintomo fatica, applicazione di scale di valutazione della fatica.
- Per il trattamento sono raccomandabili interventi terapeutici rivolti alla migliore gestione della sintomatologia e al supporto emozionale. Si avvale di terapie specifiche e terapie non specifiche e differiscono da quelle della CFS.
- Vi sono forme CFS cancer-related. Le cause di questa patologia non sono conosciute, ma l’ipotesi immunologica è quella più accreditata. Il trattamento è del tutto simile rispetto alla CFS/ME.

Bibliografia

1. Andrews PLR, Morrow GR (2001) Approaches to understanding the mechanisms involved in fatigue associated with cancer and its treatments: a speculative review. *ESO Scientific Updates* 5: 79-93
2. Andrykowski MA, Curran SL, Lightner R (1998) Off-treatment fatigue in breast cancer survivors: a controlled comparison. *J Behav Med* 21: 1-18
3. Armitage JO (1998) Management of anemia in patients with cancer. *Clinical Oncology Updates* 1: 1-12
4. Arndt V, Merx H, Stegmaier C et al. (2005) Persistence of restrictions in quality of life from the first to the third year after diagnosis in women with breast cancer. *J Clin Oncol* 23: 4945-53
5. Ashbury FD, Findaly H et al. (1998) A Canadian survey of cancer patients experience: are their needs being met? *J Pain Symptom Manage* 16:298-306
6. Bardram L, Funch-Jensen P et al. (1996) Frequency and correlates of fatigue in lung cancer patients receiving radiation therapy: implications for management. *J Pain Symptom Manage* 11:370-7
7. Beghé C, Wilson A, Ershler WB (2004) Prevalence and outcomes of anemia in geriatrics. A systemic review of the literature. *Am J Med* 116: 3-9
8. Berger A. Patterns of fatigue and activity and rest during adjuvant breast cancer chemotherapy (1998) *Oncol Nurs Forum* 25: 51-62

9. Bower JE, Ganz PA, Azziz N, et al. (2003) T-cell homeostasis in breast cancer survivors with persistent fatigue. *J Natl Cancer Inst* 95: 1165-8
10. Bower JE, Ganz PA, Desmond KA, et al. (2000) Fatigue in breast cancer survivors: occurrence, correlates, and impact on quality of life. *J Clin Oncol* 18: 743-53
11. Breitbart W, Mermelstein H (1992) Pemoline: an alternative psychostimulant for the management of depressive disorders in cancer patients. *Psychosomatic* 33: 352-6
12. Broeckel JA, Jacobsen PB, Horton J, et al. (1998) Characteristics and correlates of fatigue after adjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 16:1689-96
13. Bruera E, Driver L, Barnes EA, et al. (2003) Patient-controlled methylphenidate for the management of fatigue in patients with advanced cancer: a preliminary report. *J Clin Oncol* 21: 4439-43
14. Bruera E, MacMillan K et al. (1995) A controlled trial of megestrol acetate on appetite, caloric intake, nutritional status, and other symptoms in patients with advanced cancer. *Cancer* 66:1279-82
15. Cella D, Davis K, Breitbart W, et al. (2001) Cancer-related fatigue: prevalence of proposed diagnostic criteria in a United States sample of cancer survivors. *J Clin Oncol* 19:3385-91
16. Cella D, Kallich J et al. (2004) The longitudinal relationship of hemoglobin, fatigue and quality of life in anemic cancer patients: result from five randomized clinical trials. *Ann Oncol* 15: 979-86

17. Cella D, Mo F, Peterman A (1996) Anemia, fatigue, and quality of life in people with cancer and HIV infection. *Blood* 88: A-146, 571
18. Cella D (1997) The Functional Assessment of Cancer Therapy-Anaemia (FACT-An) Scale: a new tool for the assessment of outcomes in cancer anemia and fatigue. *Semin Hematol* 34: 13-19
19. Cella DF, Lai JS et al. (2002) Fatigue in cancer patients compared with fatigue in the general population. *Cancer* 94:528-38
20. Cella DF, Tulsky DS, Gray G, et al. (1993) The Functional Assessment of Cancer Therapy Scale: development and validation of the general measure. *J Clin Oncol* 11: 570-9
21. Chan CWK, Malassiotis A (2000) The impact of fatigue in on Chinese cancer patients in Hong Kong. *Support Care Cancer* 19:18-24
22. Cieza A, Maier P, Poppel E (2003) The effect of ginkgo biloba on healthy elderly subjects. *MMV Fortschr Med Orig* 121:5-10
23. Crom DB, Hinds PS, Gattuso JS, et al. (2005) Creating the basis for a breast health program for female survivors of Hodgkin disease using a participatory research approach. *Oncol Nurs Forum* 32: 1131-41
24. Crom DB, Hinds PS, Gattuso JS, et al. Female survivors of Hodgkin's disease: self-care practices and perceived vulnerability to breast cancer. *Oncol Nurs Forum*. In press
25. Curt GA (2000) The impact of fatigue on patients with cancer: overview of fatigue 1 and 2. *Oncologist* 5 (S2): 9-12

26. Curtis EB, Krech R, Walsh TD (1991) Common symptoms in patients with advanced cancer. *J Palliat Care* 7:25-29
27. Demetri GD, Kris M, Wade J, et al. (1998) Quality-of-life benefit in chemotherapy patients treated with epoetin alfa is independent of disease response or tumor type: results from a prospective community oncology study. *J Clin Oncol* 16: 3412-25
28. Feighner JP, Boyer WF. *Perspectives in Psychiatry Volume 1: Selective serotonin re-uptake inhibitors: the clinical use of citalopram, fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, and sertraline.* New York, NY: John Wiley and Sons Ltd, 1991
29. Fernandez F, Adam F, Holmes VF, et al. (1987) Methylphenidate for depressive disorders in cancer patients: an alternative to standard antidepressants. *Psychosomatics* 28: 455-61
30. Flint AJ (1998) Choosing appropriate antidepressant therapy in the elderly. A risk-benefit assessment of available agents. *Drugs Aging* 13: 269- 80
31. Foibar P, Hoppe RT, Bloom J, et al. (1986) Psychosocial problems among survivors of Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 4: 805-14
32. Fossa SD, Slee PH et al. Flutamide versus prednisone in patients with prostate cancer symptomatically progressing after androgen-ablative therapy: a phase III study of the European organisation for research and treatment of cancer genitourinary group. *J Clin Oncol*, 2001; 1:62-71
33. Fukuda K, Straus S, Hickie I, et al. (1994) The Chronic Fatigue Syndrome: a comprehensive approach on its definition and study. *Ann Intern Med* 121: 953-9

34. Gall H (1996) The basis of cancer fatigue: where does it come from? *Eur J Cancer Care* 5: 31-4
35. Gaston-Johansson F, Fall-Dickson JM, Bakos AB (1994) Metabolic and inflammatory responses after open or laparoscopic cholecystectomy. *Br J Surg* 81:127-31
36. Glaspy J, Bukowski R, Steinberg D, et al. (1997) Impact of therapy with epoetin alfa on clinical outcomes in patients with nonmyeloid malignancies during cancer chemotherapy in community oncology practice. Procrit Study Group. *J Clin Oncol* 15: 1218-34
37. Greene D, Nail L et al. (1994) A comparison of patient-reported side effects among three chemotherapy regimes for breast cancer. *Cancer Practice* 2:57-62
38. Groopman JE (1998) Fatigue in cancer and HIV/AIDS. *Oncology* (Huntington NY) 12:335-44; discussion 345-6
39. Hanna A, Sledge G, Mayer ML, et al. (2006) A phase II study of methylphenidate for the treatment of fatigue. *Support Care Cancer* 14: 210-5
40. Hjernstad MJ, Fossa SD, Oldervoll L, et al. (2005) Fatigue in long-term Hodgkin's disease survivors: a follow-up study. *J Clin Oncol* 27: 6587-95
41. Holzner B, Kemmler G, Greil R et al. (2002) The impact of hemoglobin levels on fatigue and quality of life in cancer patients. *Ann Oncol* 13: 965-73
42. Hopwood P and Stephens RJ (1995) Symptoms at presentation for treatment in patients with lung cancer: implication for the evaluation of palliative treatment. *Br J Cancer* 71:633-6

43. Iop A, Manfredi AM, Bonura S (2004) Fatigue in cancer patients receiving chemotherapy: an analysis of published studies. *Ann Oncol* 15:712-20
44. Irvine D, Vincent L et al. (1998) Fatigue in women with breast cancer receiving radiation therapy. *Cancer Nurs* 21:127-35
45. Ivine DM, Vincent L, Graydin JE (1998) Postoperative pain and fatigue after laparoscopic or conventional colorectal resections. A prospective randomized trial. *Surg Endosc* 12: 1131-6
46. Jacobson P, Hann D et al. (1999) Fatigue in women receiving adjuvant chemotherapy for breast cancer: Characteristics, course and correlates. *J Pain Symptom Manage* 18: 233-42
47. Jakeways MS, Mithcell V et al. (1995) Recovery after laparoscopic colonic surgery with epidural analgesia, and early oral nutrition and mobilisation. *Lancet* 345: 763-4
48. Jatoi A, Windschitl HE et al. (2002) Dronabinol versus megestrol acetate versus combination therapy for cancer-associated anorexia: a North Central Cancer Treatment Group Study. *J Clin Oncol* 15:567-73
49. Knobell H, Loge JH, Lund MB, et al. (2001) Late medical complications and fatigue in Hodgkin's disease survivors. *J Clin Oncol* 19:3226-33
50. Liao S, Ferrell BA (2000) Fatigue in an older population. *J Am Geriatr Soc* 48: 426-30
51. Littlewood TJ, Bajetta E et al. (2001) Effects of epoetin alfa on hematologic parameters and quality of life in cancer

- patients receiving nonplatinum chemotherapy: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol* 19:2865-74
52. Monga U, Jaweed M, Kerrigan AJ, et al. (1997) Neuromuscular fatigue in prostate cancer patients undergoing radiation therapy. *Arch Phys Med Rehabil* 78: 961-6
 53. Morrow GR, Andrews PL, Hickok JT et al. (2002) Fatigue associated with cancer and its treatment. *Support Care Cancer* 10: 389-98
 54. Morrow GR, Shelke AR, Roscoe JA, et al. (2005) Management of cancer-related fatigue. *Cancer Invest* 23: 229-39
 55. Munro A, Potter S (1996) A quantitative approach to the distress caused by symptoms in patients treated with radical radiotherapy. *Br J Cancer* 74:640-7
 56. Passik SD, Dugan W, McDonald MV (1998) Oncologists' recognition of depression in their patients with cancer. *J Clin Oncol* 16: 1594-1600
 57. Payne JK (2004) A neuroendocrine-based regulatory fatigue model. *Biol Res Nurs* 6: 141-50
 58. Pick B, Molloy A et al. (1994) Post-operative fatigue following coronary artery bypass surgery: relationship to emotional state and to the catecholamine response to surgery. *J Psychosom Research* 38:599-607
 59. Portonoy RK, Itri LM (1999) Cancer-related fatigue: guidelines for evaluation and management. *Oncologist* 4: 1-10

60. Portoney RK, Thaler HT et al. (1994) Pain in ovarian cancer: prevalence, characteristics, and associated symptoms. *Cancer* 74:907-15
61. Pujade-Lauraine E, Gacon P (2004) The burden of anemia in patients with cancer. *Oncol* 67(S1): 1-4
62. Reynolds CF (1996) Depression: making the diagnosis and using SSRIs in the older patient. *Geriatrics* 51: 28-34
63. Richardson A, Ream E, Wilson-Barnett J (1998) Fatigue in patients receiving chemotherapy.: patterns of change. *Canc Nurs* 21:17-30
64. Sarhill N, Walsh D, Nelson KA, et al. (2001) Methylphenidate for fatigue in advanced cancer: a prospective open-label pilot study. *Am J Hosp Palliat Care* 18:187-92
65. Servases P, Prins J, Verhagen S, et al. (2002) Fatigue after breast cancer and in chronic fatigue syndrome : similarities and differences. *J Psychosom Res* 52: 453-9
66. Sood A, Moynihan TJ (2005) Cancer-related fatigue: an update. *Curr Oncol Rep* 7: 277-82
67. Spazzapan S, Bearz A, Tirelli U (2004) Fatigue in cancer patients receiving chemotherapy: an analysis of published studies. *Ann Oncol* 15: 1576
68. Stewart DE, Wong F, Duff S, et al. (2001) What doesn't kill you makes you stronger: an ovarian cancer survivor study. *Gynecologic Oncol* 83:537-42
69. Tirelli U, Chierichetti F, Tavio M, et al. (1998) Brain positron emission tomography (PET) in chronic fatigue syndrome: preliminary data. *Am J Med* 105 (3A): 54S-8

70. Ventrafridda V, De Conno F et al. (1990) Quality of life assessment during a palliative care program. *Annl Oncol* 1:415-20
71. Vickers AJ, Straus DJ et al. (2004) Acupuncture for postchemotherapy fatigue: a phase II study. *J Clin Oncol* 22:1731-5
72. Vogelzang NJ, Breitbart W, Cella D, et al. (1997) Patient, caregiver, and oncologist perceptions of cancer-related fatigue: results of a tripart assessment survey. The fatigue coalition. *Sem Hematol* 34 (S 2): 4-12
73. Watanabe S, Bruera E (1996) Anorexia and cachexia, asthenia, and lethargy. *Hematol Oncol Clin North Am* 10: 189-206
74. Winningham ML, Nail LM, Burke MB, et al. (1994) Fatigue and the cancer experience: the state of the knowledge. *Oncology Nursing Forum* 21: 23-36
75. Wratten C, Kilmurray J et al. (2004) Fatigue during breast radiotherapy and its relationship to biological factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 59:160-7

CFS/ME: 12 LE PROBLEMATICHE PSICHIATRICHE

La presenza di comorbidità psichiatrica in pazienti affetti da CFS, come anche la diatriba sulla natura stessa della CFS (fisica, mentale o multifattoriale) sono argomenti tuttora molto dibattuti in ambito scientifico internazionale¹.

In passato la sintomatologia attualmente chiamata CFS era vista come di esclusiva pertinenza psichiatrica (dalla Nevrastenia di George Miller Beard passando per la Depressione Mascherata di Lopez Ibor).

Nel 1869 il neurologo americano George Miller Beard descrive un quadro clinico caratterizzato da grave e prolungata fatica, associata a riduzione del funzionamento socio lavorativo e lo chiama “nevrastenia” (“neurasthenia”). Beard considera questo disturbo una conseguenza di fattori ambientali negativi, da curare con il riposo assoluto. Nei primi anni del ‘900 Freud utilizza il termine “nevrastenia” per indicare una condizione caratterizzata da stanchezza mentale e sintomi dolorosi diffusi, e indica come causa una inadeguata soddisfazione sessuale.

Nella seconda metà del '900 vengono utilizzate i termini “depressione mascherata”, “equivalente depressivo”, “depressio sine depressione”^{2,3} per indicare sintomatologie a prevalenza somatica in cui il sottostante nucleo depressivo si poteva cogliere da sottili segni clinici oppure da criteri ex adiuvantibus (risposta positiva ai farmaci antidepressivi).

Negli anni '50 viene introdotto il termine Encefalomielite Mialgica (ME), per indicare una forma epidemica di disturbo neurologico all'interno dello staff medico del Royal Free Hospital di Londra. All'inizio, la ME viene comparata alla nevralgia e viene studiato il ruolo di microrganismi ed altri agenti patogeni. In assenza di cause riconoscibili, la ME viene definita una patologia psichiatrica. Nei primi anni '80 l'interesse per la CFS/ME aumenta. I diversi gruppi di ricerca in quegli anni presentano modelli dicotomici: organico versus funzionale⁴. Da allora, medici, ricercatori, clinici e pazienti discutono sul nome (CFS o ME), sulla definizione di caso, sulla esistenza stessa della CFS/ME come malattia a se stante e sulla sua collocazione in ambito psichiatrico o internistico.

I criteri CDC⁵ per la diagnosi di CFS/ME costituiscono un importante spartiacque. Essi postulano che per diagnosticare la CFS/ME, devono essere escluse numerose patologie psichiatriche: disturbi del comportamento alimentare, disturbi bipolari, disturbi depressivi maggiori con caratteristiche melanconiche o psicotiche, schizofrenia e disturbi deliranti o psicotici di qualunque tipo, abuso o dipendenza da sostanze psicoattive. Disturbi depressivi senza aspetti psicotici o melanconici e tutti i disturbi d'ansia sono compatibili con diagnosi di CFS/ME, ma necessitano di approfondita valutazione ed inquadramento. Nonostante tra i criteri di esclusione siano inclusi i “disturbi psicotici di qualunque tipo”, tale esclusione in genere viene applicata solo ai disturbi di Asse I, per cui è teoricamente possibile la diagnosi di CFS/ME anche in presenza di disturbi di personalità del cluster A (paranoide, schizoide e schizotipico), in cui la sintomatologia psicotica è presente.

La diagnosi differenziale più complessa tra CFS/ME e patologie psichiatriche riguarda i Disturbi Somatoformi. Caratteristica principale dei Disturbi Somatoformi è la presenza di sintomi fisici che non possono essere giustificati da una condizione medica generale. È quindi quella di Disturbo Somatoforme una diagnosi molto influenzata dalle tecniche diagnostiche a disposizione.

Attualmente, molti autori cominciano a vedere la CFS/ME come un'entità clinica complessa e multidisciplinare, in cui componenti somatiche e aspetti psicologici si embricano. Escludere una delle due componenti, se può portare dei vantaggi a breve termine, a lungo termine rischia di privare il paziente di un trattamento personalizzato ed integrato.

CFS/ME e comorbidità psichiatrica

I pazienti affetti da CFS/ME presentano un'alta prevalenza di disturbi psichiatrici in comorbidità⁶. Molte patologie psichiatriche vengono non diagnosticate (“missed diagnoses”), oppure diagnosticate in maniera errata (“misdiagnoses”)⁷. La percentuale di diagnosi mancate o errate si abbassa notevolmente se si utilizzano strumenti diagnostici standardizzati, come le interviste strutturate oppure le scale di valutazione per la sintomatologia ansiosa e depressiva che non comprendano sintomi somatici.

Le difficoltà nel diagnosticare i disturbi psichiatrici in comorbidità in pazienti CFS/ME può essere spiegata in parte dalla somiglianza che molti sintomi di CFS possono avere con sintomi che fanno parte di quadri psichiatrici (in particolare gli aspetti neurovegetativi dei Disturbi Ansiosi e dei Disturbi Depressivi, nonché alcuni aspetti cognitivi dei Disturbi dell'Umore, per esempio le difficoltà di concentrazione e memoria a breve termine).

Diagnosticare correttamente i disturbi psichiatrici nei pazienti CFS/ME è fondamentale per assicurare un trattamento ottimale e personalizzato.

Le interviste psichiatriche strutturate più utilizzate in ambito internazionale sono la Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI)⁸ e la Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders (SCID-I)⁹. Esse consentono di diagnosticare patologie psichiatriche correnti o pregresse. Hanno il vantaggio di essere molto accurate e lo svantaggio di richiedere un tempo medio lungo (30-40 minuti) e un adeguato training formativo. Le scale autosomministrate hanno il vantaggio di richiedere un tempo molto breve e lo svantaggio di focalizzarsi su singoli aspetti psicopatologici, senza dare una visione d'insieme. Una scala molto usata per la valutazione dei sintomi depressivi ed ansiosi in persone affette da patologie somatiche è la Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)¹⁰.

Secondo alcuni autori¹¹, una valutazione rapida, per esempio con la parte introduttiva dell'intervista MINI (MINI screen) e la HADS può consentire al clinico di avere in pochi minuti indicazioni su eventuali patologie psichiatriche da approfondire.

CFS/ME e disturbi depressivi

In letteratura internazionale viene riportato un tasso molto alto di Disturbi Depressivi e Disturbi d'Ansia nei pazienti CFS¹².

Per quanto riguarda i Disturbi Depressivi, il tasso di comorbidità aumenta considerevolmente se, oltre alle patologie clinicamente rilevanti, si tengono in considerazione anche i sintomi depressivi sottosoglia¹³. Esso diminuisce se però si fa attenzione ad escludere dalla valutazione della depressione tutti gli item somatici, che quindi risulterebbero positivi anche in persone affette da malattie organiche¹⁴.

Ci sono ipotesi diverse per giustificare l'alto tasso di comorbidità tra depressione e CFS. La depressione potrebbe essere una reazione emotiva a una condizione fisica disabilitante, come osservato in altre patologie mediche a decorso cronico^{15,16}.

Depressione e CFS potrebbero condividere gli stessi fattori di rischio¹⁷. In particolare, alterazioni comuni a livello di recettori neurotrasmettitori ali, ad esempio una riduzione dei recettori 5HT1A a livello cerebrale^{18,19} oppure le stesse alterazioni a livello di sistemi ossidativi e infiammatori²⁰. Una recente review di Maes²¹ postula che la frequente comorbidità tra depressione e disturbi a prevalente espressione somatica, tra cui la CFS, possa essere conseguenza di un alterato funzionamento dei sistemi proinfiammatori e che controllano lo stress ossidativo e nitrico, sia a livello periferico (infiammazione cellulo-mediata) che centrale (microglia). Di conseguenza, si osserverebbe una riduzione nelle capacità di neurogenesi e un aumento dell'apoptosi cellulare.

CFS/ME e Disturbi d'Ansia

L'alta prevalenza di Disturbi d'Ansia nella CFS/ME è ampiamente documentata. In una metanalisi condotta da Henningsen et al¹⁴ si evidenzia un'alta percentuale di Disturbi d'Ansia in CFS e altre patologie funzionali, come la sindrome del colon irritabile (Irritable bowel Syndrome, IBS).

Gli autori osservano che i livelli di ansia e depressione nelle patologie come la CFS/ME sono superiori a quelli di pazienti affetti da patologie croniche organiche, per cui non si può considerare che esse siano una conseguenza psicologica della sofferenza fisica. D'altro canto, molte sindromi funzionali non sono accompagnate da ansia e depressione, per cui non si può semplicemente considerarle un'amplificazione di sensazioni somatiche dovuta a cause psichiche.

I sintomi fisici medicalmente inspiegabili andrebbero quindi meglio descritti come una costellazione intermedia tra sofferenza mentale e sofferenza fisica.

L'influenza degli eventuali disturbi psichiatrici in comorbidità sul decorso a lungo termine della CFS/ME è un argomento

fortemente dibattuto in letteratura. Alcuni autori riportano una correlazione significativa tra fatica, sintomi depressivi e riduzione della qualità di vita in pazienti con CFS/ME^{22,23}. Diversi studi hanno evidenziato una associazione tra presenza di patologie psichiatriche ed esito negativo della CFS/ME²⁴⁻²⁷.

Kerr e colleghi²⁸ hanno suggerito l'ipotesi che la CFS/ME possa essere suddivisa in 7 sottotipi sulla base della diversa espressione genica. I diversi sottotipi genici sono associati a fenotipi clinici differenti, alcuni dei quali ad alta prevalenza di sintomi psichiatrici. Secondo gli autori, proprio i sottotipi con alta prevalenza di sintomatologia psichiatrica sono quelli con più gravi manifestazioni somatiche. Tuttavia, altre ricerche non hanno trovato associazioni significative tra presenza di sintomi psichiatrici ed esito e gravità della CFS/ME^{6,29}.

CFS/ME e Disturbi di Personalità

Un aspetto molto controverso è quello della personalità nei pazienti affetti da CFS/ME.

La personalità può essere studiata utilizzando strumenti categoriali, come la Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis II Disorders (SCID-II)³⁰, che consente la diagnosi di Disturbi di Personalità, codificati sull'Asse II del DSM IV. In alternativa, si possono utilizzare strumenti dimensionali per lo studio della personalità, per esempio l'Eysenck Personality Questionnaire (EPQ)³¹, il Temperament and Character Inventory (TCI)³² oppure il NEO Five-Factor Inventory (NEO-FFI)³³. Gli studi in cui si utilizza la diagnosi categoriale di Asse II DSM IV sono pochi, probabilmente perché la diagnosi di Asse II è di per sé spesso criticata in letteratura, visto l'alta sovrapposizione tra diversi disturbi di Asse II e la controversa relazione con disturbi di Asse I.

Un recente studio di Nater e colleghi³⁴ ha utilizzato entrambi gli approcci diagnostici. La personalità di un ampio campione di soggetti con CFS è stata studiata utilizzando sia criteri categoriali (Diagnosi DSM IV di Disturbo di Personalità) che dimensionali (utilizzando il questionario NEO-FFI). Dal punto di vista categoriale, si è osservato che i pazienti CFS avevano una percentuale di disturbi di personalità significativamente più alta di quella dei controlli sani (28% versus 7%), con un'alta prevalenza di disturbi di personalità paranoidea, schizoide, evitante, ossessivo compulsivo e depressivo. Dal punto di vista dimensionale, i risultati del NEO-FFI hanno mostrato che, rispetto ai controlli sani, i pazienti presentavano un'aumentato livello di neuroticismo, definito come la "tendenza ad esperire emozioni negative ed instabilità affettiva". La presenza di tratti mal adattativi di personalità influenza negativamente l'espressione clinica della CFS, associandosi a livelli più elevati di fatica e di sintomi depressivi³⁵⁻³⁶. Recenti sviluppi della ricerca in ambito di medicina psicosomatica suggeriscono che i fattori di personalità non siano causa diretta di patologie somatiche, ma che ne possano modulare significativamente il decorso e l'esito³⁷. Pertanto, lo studio dell'assetto personologico dei pazienti con CFS/ME potrebbe migliorare la comprensione dei bisogni e delle risorse dei singoli individui. In tal modo, le terapie potrebbero essere personalizzate e si potrebbe ottenere un contributo positivo per la compliance al trattamento e per la costruzione di un miglior rapporto medico/paziente.

CFS/ME, comorbidità psichiatrica ed effetto gender

La CFS/ME può essere considerata una patologia di genere, vista la maggiore prevalenza nel sesso femminile, osservabile sia in studi epidemiologici su larga scala che su campioni clinici, in ambito specialistico o di medicina generale³⁸⁻³⁹ in quanto la percentuale di femmine affette è sempre superiore al 50% e negli ultimi lavori il rapporto femmine/maschi è intorno a 2. Uno studio condotto da Kato e colleghi⁴⁰ su una corte di oltre 19000

persone, ha selezionato circa 1000 soggetti con CFS, di cui oltre 800 (> del 70%) di sesso femminile (F/M ratio=2.63). Se oltre alla CFS/ME si considerano anche altre patologie funzionali, in primis la fibromialgia, la percentuale di donne si alza ancora di più. Per quanto riguarda invece la gravità dei sintomi della CFS/ME, sembra che non vi sia alcuna significativa influenza del sesso, come evidenziato in un recente lavoro di Cella and Chalder (41) sull'intensità del sintomo "fatica".

Nonostante sia la CFS/ME che i Disturbi Depressivi ed Ansiosi siano più frequenti nella popolazione femminile, negli studi svolti su pazienti CFS/ME la percentuale di patologie psichiatriche associate appare sostanzialmente la stessa nei due sessi^{35,42}.

Trattamento della comorbidità psichiatrica in pazienti con CFS/ME

Nonostante non vi siano chiare linee guida, i risultati dei più recenti studi clinici suggeriscono che qualora un paziente affetto da CFS/ME presenti contemporaneamente un disturbo psichiatrico di Asse I, esso debba essere trattato, per migliorare la prognosi a lungo termine e la qualità della vita⁴³. In particolare, i Disturbi Depressivi necessitano di una diagnosi e di una terapia corretta e personalizzata, visto l'alto rischio di condotte autolesive durante le fasi acute di deflessione dell'umore⁴⁴. I Disturbi d'Ansia, invece, necessitano di trattamento soprattutto per l'influenza negativa che essi hanno sul funzionamento sociale e lavorativo dei pazienti con CFS/ME: essi sono stati associati a un più alto grado di disabilità in termini di l'attività lavorativa, mansioni domestiche e relazioni interpersonali⁴⁵. Il trattamento della comorbidità psichiatrica in pazienti con CFS/ME comprende sia strumenti farmacologici che non farmacologici.

Terapie psicofarmacologiche

Gli inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRI) sono attualmente considerati la prima scelta di trattamento per i Disturbi Depressivi⁴⁶ e per i Disturbi d'Ansia⁴⁷ nella popolazione generale. Pertanto essi possono essere utilizzati per ridurre la componente ansiosa e depressiva nei pazienti con CFS, anche se studi specifici su questa particolare popolazione medica sono pochissimi. Uno studio di Amsterdam et al⁴², ad esempio, ha evidenziato una buona risposta al trattamento con S-citalopram in un gruppo di pazienti affetti da CFS e Depressione Maggiore.

Per quanto riguarda i triciclici, essi associano all'azione antidepressiva anche una azione antinfiammatoria, probabilmente legate alle mast cellule⁴⁸. Questo potrebbe spiegare il frequente utilizzo di bassi dosaggi di amitriptilina in pazienti con CFS, non tanto per trattare i sintomi depressivi, quanto quelli somatici (soprattutto fatica, dolori muscolari ed insonnia)⁴⁹. Tuttavia, i triciclici, per la maggiore incidenza di effetti collaterali ed interazioni con altri farmaci, sono generalmente meno tollerati e da considerare una seconda scelta. L'utilizzo di antidepressivi atipici, come il bupropione, un bloccante centrale delle catecolamine, è stato riportato solo in osservazioni aneddotiche, come terapia aggiuntiva agli SSRI, in casi di CFS/ME associati a Depressione Maggiore⁵⁰.

Trattamenti psicoterapici

Attualmente, vi è un solo studio pubblicato che valuta l'utilizzo di trattamenti psicoterapici in pazienti CFS/ME con comorbidità psichiatrica: Prins e colleghi⁵¹ hanno utilizzato un trattamento di tipo cognitivo comportamentale (CBT) e dimostrato un miglioramento delle condizioni psichiche dei pazienti indipendentemente dalla presenza o meno di patologie psichiatriche associate. Nessun effetto è stato invece osservato in termini di influenza sulla sintomatologia somatica.

Key Messages

- I pazienti affetti da CFS/ME presentano un'alta prevalenza di disturbi psichiatrici in comorbidità.
- Il legame tra CFS/ME e patologie psichiatriche non può essere spiegato come un semplice rapporto di causa/effetto: componenti somatiche e aspetti psicologici si embricano in maniera complessa.
- Molte patologie psichiatriche vengono non diagnosticate, oppure diagnosticate in maniera errata.
- Utilizzare strumenti diagnostici standardizzati, come le interviste psichiatriche o i test psicometrici, migliora la percentuale di diagnosi corrette.
- Diagnosticare correttamente i disturbi psichiatrici nei pazienti CFS/ME è fondamentale per comprendere i reali bisogni dell'individuo, migliorando così il rapporto medico/paziente e assicurando un trattamento ottimale e personalizzato.
- Il trattamento dei disturbi psichiatrici in comorbidità nei pazienti CFS/ME si giova degli stessi strumenti, farmacologici e non farmacologici, utilizzati nella popolazione generale, adeguando modalità e dosaggi alle condizioni mediche individuali.

Bibliografia

1. Sharpe M (2011) Chronic fatigue syndrome: Neurological, mental or both. *J Psychosom Res* 70:498-9
2. Kral VA (1958) Masked depression in middle aged men. *Can Med Assoc J* 79:1-5
3. López Ibor JJ. Masked depression (1972) *Br J Psychiatry* 120:245-58
4. David AS, Wessely S, Pelosi AJ (1988) Postviral fatigue syndrome: time for a new approach. *BMJ* 296: 696–99
5. Fukuda K, Straus SE, Hickie I, et al. (1994) The chronic fatigue syndrome: a comprehensive approach to its definition and study. International Chronic Fatigue Syndrome Study Group. *Ann Intern Med* 121:953-9
6. Matsuda Y, Matsui T, Kataoka K, et al. (2009) A two-year follow-up study of chronic fatigue syndrome comorbid with psychiatric disorders. *Psychiatry Clin Neurosci* 63:365-73
7. Lawn T, Kumar P, Knight B, et al. (2010) Psychiatric misdiagnoses in patients with chronic fatigue syndrome. *JRSM Short Rep* 1:28
8. Sheehan DV, Lecrubier Y, Janavs J, et al. (1994) Mini International Neuropsychiatric Interview MINI. University of South Florida Institute for research in psychiatry, Tampa, Florida and INSERM-Hôpital de la Salpêtrière, Paris, France
9. First M, Spitzer RL, Gibbon M, and W, Janet BW. Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I

- Disorders, Clinician Version (SCID-CV). Washington, D.C.: American Psychiatric Press Inc. 1996
10. Zigmond AS, Snaith RP (1983) The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand* 67:361-70
 11. Deale A, Wessely S (2000) Diagnosis of psychiatric disorder in clinical evaluation of chronic fatigue syndrome. *J R Soc Med* 93:310-2
 12. Afari N, Buchwald D (2003) Chronic fatigue syndrome: a review. *Am J Psychiatry* 160:221-36
 13. Neu D, Hoffmann G, Moutrier R, et al. (2008) Are patients with chronic fatigue syndrome just 'tired' or also 'sleepy'? *J Sleep Res* 17:427-31
 14. Henningsen P, Zimmermann T, Sattel H. Medically unexplained physical symptoms, anxiety, and depression: a meta-analytic review. *Psychosom Med*. 2003 Jul-Aug;65(4):528-33
 15. Janal MN, Ciccone DS, Natelson BH (2006) Sub-typing CFS patients on the basis of 'minor' symptoms. *Biol Psychol* 73:124-31
 16. Siegert RJ, Abernethy DA (2005) Depression in multiple sclerosis: A review. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 76:469-475
 17. Skapinakis P, Lewis G, Mavreas V (2004) Temporal relations between unexplained fatigue and depression: longitudinal data from an international study in primary care. *Psychosom Med* 66:330-5
 18. Sargent PA, Kjaer KH, Bench CJ, et al. (2000) Brain serotonin1A receptor binding measured by positron

- emission tomography with [11C]WAY-100635: effects of depression and antidepressant treatment. *Arch. Gen. Psychiatry* 57:174–80
19. Cleare AJ, Messa C, Rabiner EA, Grasby PM (2005) Brain 5-HT1A receptor binding in chronic fatigue syndrome measured using positron emission tomography and [11C]WAY-100635. *Biol. Psychiatry* 57: 239–246
 20. Pariante CM (2009) Chronic fatigue syndrome and the immune system: “findings in search of meanings”. *Brain Behav Immun* 23:325-6
 21. Maes M, Kubera M, Obuchowiczwa E, et al. (2011) Depression’s multiple comorbidities explained by (neuro) inflammatory and oxidative & nitrosative stress pathways. *Neuro Endocrinol Lett* 32:7-24
 22. Anderson JS, Ferrans CE (1997) The quality of life of persons with chronic fatigue syndrome. *J Nerv Ment Dis* 185:359-67
 23. Schmaling KB, Fiedelak JI, Katon WJ, et al. (2003) Prospective study of the prognosis of unexplained chronic fatigue in a clinic-based cohort. *Psychosom Med* 65:1047-54
 24. Avellaneda Fernández A, Pérez Martín A, Izquierdo Martínez M, et al. (2009) Chronic fatigue syndrome: aetiology, diagnosis and treatment. *BMC Psychiatry* 23;9 Suppl 1:S1
 25. Joyce J, Hotopf M, Wessely S (1997) The prognosis of chronic fatigue and chronic fatigue syndrome: A systematic review. *QJM* 90: 223–233

26. Cairns R, Hotopf M (2005) A systematic review describing the prognosis of chronic fatigue syndrome. *Occup Med (Lond)* 55:20-31
27. Kempke S, Goossens L, Luyten P, et al. (2010) Predictors of outcome in a multi-component treatment program for chronic fatigue syndrome. *J Affect Disord* 26:174-9
28. Kerr JR, Burke B, Petty R, et al. (2008) Seven genomic subtypes of chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis: a detailed analysis of gene networks and clinical phenotypes. *J Clin Pathol* 61:730-9
29. Hill NF, Tiersky LA, Scavalla VR, et al. (1999) Natural history of severe chronic fatigue syndrome. *Arch. Phys. Med. Rehabil* 80: 1090–1094
30. First MB, Gibbon M, Spitzer RL, et al. *Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis II Personality Disorders, (SCID-II)*. Washington, D.C.: American Psychiatric Press, Inc., 1997
31. Eysenck HJ and Sybil B. G. Eysenck SBG (1975). *Manual of the Eysenck Personality Questionnaire*. London: Hodder and Stoughton
32. Cloninger CR (1994). *The temperament and character inventory (TCI): A guide to its development and use*. St. Louis, MO: Center for Psychobiology of Personality, Washington University
33. Costa PT Jr, McCrae RR (1992) *NEO PI-R professional manual*. Odessa, Psychological Assessment Resources, Inc.

34. Nater UM, Jones JF, Lin JM, et al. (2010) Personality features and personality disorders in chronic fatigue syndrome: a population-based study. *Psychother Psychosom* 79:312-8
35. Fukuda S, Kuratsune H, Tajima S, et al. (2010) Premorbid personality in chronic fatigue syndrome as determined by the Temperament and Character Inventory. *Compr Psychiatry* 51:78-85
36. Luyten P, Kempke S, Van Wambeke P, et al. (2011) Self-critical perfectionism, stress generation, and stress sensitivity in patients with chronic fatigue syndrome: relationship with severity of depression. *Psychiatry* 74:21-30
37. Cosci F (2012) Assessment of personality in psychosomatic medicine: current concepts. *Adv Psychosom Med* 32:133-59
38. Jason LA, Richman JA, Rademaker AW, et al. (1999) A community-based study of chronic fatigue syndrome. *Arch Intern Med* 159:2129-37
39. Reyes M, Nisenbaum R, Hoaglin DC, et al. (2003) Prevalence and incidence of chronic fatigue syndrome in Wichita, Kansas. *Arch Intern Med* 163:1530-6
40. Kato K, Sullivan PF, Evengård B, Pedersen NL (2006) Premorbid predictors of chronic fatigue. *Arch Gen Psychiatry* 63:1267-72
41. Cella M, Chalder T (2010) Measuring fatigue in clinical and community settings. *J Psychosom Res* 69:17-22
42. Amsterdam JD, Shults J, Rutherford N (2008) Open-label study of s-citalopram therapy of chronic fatigue syndrome and co-morbid major depressive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 32:100-6

43. Van Houdenhove B, Pae CU, Luyten P (2010) Chronic fatigue syndrome: is there a role for non-antidepressant pharmacotherapy? *Expert Opin Pharmacother* 11:215-23
44. Smith WR, Noonan C, Buchwald D (2006) Mortality in a cohort of chronically fatigued patients. *Psychol Med* 36:1301-6
45. Cella M, Sharpe M, Chalder T (2011) Measuring disability in patients with chronic fatigue syndrome: reliability and validity of the Work and Social Adjustment Scale. *J Psychosom Res* 71:124-8
46. Lam RW, Kennedy SH, Grigoriadis S, et al. (2009) Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT). *J Affect Disord* 117 Suppl 1:S26-43
47. Baldwin DS (2008) Room for improvement in the pharmacological treatment of anxiety disorders. *Curr Pharm Des* 14:3482-91
48. Clemons A, Vasiadi M, Kempuraj D, et al. (2011) Amitriptyline and Prochlorperazine Inhibit Proinflammatory Mediator Release From Human Mast Cells: Possible Relevance to Chronic Fatigue Syndrome. *J Clin Psychopharmacol* 31:385-387
49. Frost J, Okun S, Vaughan T, et al. (2011) Patient-reported outcomes as a source of evidence in off-label prescribing: analysis of data from PatientsLikeMe. *J Med Internet Res* 13:e6
50. Schönfeldt-Lecuona C, Connemann BJ, Wolf RC, et al. Bupropion augmentation in the treatment of chronic fatigue syndrome with coexistent major depression episode. *Pharmacopsychiatry*. 2006 Jul;39(4):152-4.

51. Prins J, Bleijenberg G, Rouweler EK, van der Meer J (2005) Effect of psychiatric disorders on outcome of cognitive-behavioural therapy for chronic fatigue syndrome. *Br J Psychiatry* 187:184-5

TERAPIA 13

Non esiste al momento un trattamento efficace per la sindrome della stanchezza cronica. La maggior parte delle terapie somministrate ha avuto un effetto palliativo. L'approccio terapeutico dipende dalla fase clinica della malattia e ha lo scopo di alleviare i vari sintomi, in particolare la fatica (Tabelle 1c-d). L'approccio nella maggior parte dei casi è personalizzato e basato su esperienze aneddotiche senza far ricorso a raccomandazioni basate sulla letteratura scientifica. Recentemente vi sono studi interessanti che possono consentire un approccio su base scientifica. I diversi interventi possono essere senza l'utilizzo di farmaci o di natura farmacologica. I cardini di questi approcci terapeutici restano il sostegno emotivo del malato, la riduzione della sintomatologia e il miglioramento funzionale (qualità della vita)¹.

L'intervento di tipo non farmacologico, secondo studi controllati randomizzati, sarebbe in grado di procurare un beneficio. Quest'approccio è diviso in cognitivo comportamentale e riabilitativo^{2,3}. La terapia cognitivo-comportamentale è impiegata con un discreto successo per aumentare l'attività dei pazienti e per insegnare loro strategie di adattamento efficaci. L'intervento

riabilitativo è basato sull'esercizio aerobico graduato. Questi interventi sono prolungati nel tempo e migliorano la qualità della vita nei pazienti, specie se sono applicati precocemente⁴. Questo tipo di intervento è efficace nelle donne affette da CFS/ME. Non vi sono molti studi ad hoc nel periodo della gravidanza e post-partum e i pochi studi, di scarsa consistenza, confermano che l'approccio cognitivo comportamentale può essere di aiuto per evitare facili ricadute cliniche, in particolare dopo la gravidanza dovute alle modifiche ormonali^{2,5,6}. Deve essere limitato l'approccio riabilitativo che ha lo scopo di poter gestire la fatica, e quello della terapia fisica che ha l'obiettivo di praticare esercizi aerobici per migliorare la capacità dell'organismo di consumare ossigeno in modo efficiente. Infine, risulta di una certa importanza la terapia occupazionale che permette di utilizzare strategie di risparmio energetico per mantenere uno stile di vita soddisfacente e una certa autonomia per riuscire a svolgere le diverse attività quotidiane⁷. L'esercizio fisico, che ha anche lo scopo di permettere che i pazienti con CFS/ME possano mantenere una certa integrazione sociale, non è sicuro un beneficio sul lungo tempo nelle donne in stato di gravidanza e non, per una ridotta capacità di sostenere l'attività fisica per anomalie metaboliche e disfunzioni disautonomiche. Non è indicata attività fisica dopo il parto per almeno sei mesi⁶⁻⁸.

I trattamenti farmacologici comprendono l'uso di immunomodulanti (immunoglobuline), psicofarmaci (ansiolitici, antidepressivi), antivirali, steroidi, ampligen (un intercalante del RNA). L'approccio farmacologico ha diversi obiettivi:

1. *il controllo della componente infiammatoria e/o immunologica e sull'agente eziologico infettivo, di probabile natura virale;*
2. *la riduzione del sintomo fatica.* Per il controllo dell'alterazione immunologica sono state utilizzate immunoglobuline, ampligen, azatioprina come agenti immunomodulanti (Tabella 16).

I cortisonici sono utilizzati per il controllo dell'infiammazione con effetti transitori e scarsi. Recentemente nuovi farmaci sembrano

essere promettenti per il controllo delle alterazioni immunologiche come il rituximab agendo sul controllo della popolazione linfocitaria di tipo B⁹. La diminuzione dei linfociti B è un indice di miglioramento del quadro clinico, perché indica una riduzione degli autoanticorpi circolanti responsabile dell'automantenimento della patologia, come confermato dall'uso dell'anticorpo monoclonale rituximab e degli antivirali valacyclovir e valganciclovir¹⁰⁻¹¹ (Tabella 16).

Tabella 16 *Terapia immunologica*

Molecola	Meccanismo d'azione	Commenti
Ampligen	Stimola il sistema immune	Somministrato in pazienti con infezione da herpes virus con nessuna differenza nella risposta rispetto ai controlli ¹
Immunoglobuline	Controllo Immunologico con IgG	Vari studi in cieco hanno mostrato risultati contraddittori. Conclusione: IgG non è indicata la somministrazione in pazienti adulti affetti da CFS/ME ^{2,3,4,5,6}
Interferone	Agisce sui linfociti Natural Killer (NK) e stimola la proliferazione dei linfociti	La funzione dei NK aumenta significativamente (p<0.05) nel gruppo trattato ma non in quello di controllo. Non vi sono differenze in % NPL, CD4 o CD8 ^{7,8}
Rituximab	Anticorpo monoclonale che agisce sui linfociti B	Uno studio in doppio cieco ha mostrato un miglioramento clinico in 2/3 dei pazienti (80% donne) rispetto al placebo, dopo circa 2-7 mesi dall'inizio della terapia con una durata di 12 mesi ^{9,10}

¹Strayer DR et al. Clin Infect Dis 18 Sup 1 : S88-95, 1994 ; ²Lloyd A et al. Am J Med 89 : 561-8, 1990; ³Peterson PK et al. Am J Med 89 :554-60, 1990; ⁴Rowe KS et al. J Psychiatr Res 31 : 133-47, 1997 ; ⁵Volmer-Conna J et al. Am J Med 103 : 38-43, 1997; ⁶Kerr JR et al. Clin Jnf Dis 36 : 100-6, 2003; ⁷Brook MG et al. J Infect Dis 168 : 791-2, 1993; ⁸See DM et al. Immunol Invest 25 : 153-64, 1996; ⁹Fluge Ø e Mella O BMC Neurol 9 :28 2009 ; ¹⁰Fluge Ø et al. Plos one 10 : e26358, 2011

La terapia steroidea è indicata nelle donne, anche per la contemporanea comparsa dell'ipotensione arteriosa, utilizzando cortisoni fluorinati che sono utili anche durante la gravidanza perché sono considerati sicuri perché simili al cortisone e non sono associati a rischi per il nascituro⁶ (Tabella 19). La terapia steroidea è importante in gravidanza per l'instaurarsi di una diminuzione del cortisolo materno sulla crescita fetale¹². La sintomatologia in gravidanza tende comunque a migliorare per l'instaurarsi di cambiamenti immunologici e ormonali^{13,14}. Utile è l'idratazione durante e dopo la gravidanza⁶.

L'uso della terapia antivirale, valacyclovir o della valgancyclovir, in pazienti con elevati titoli anticorpali per l'EBV, CMV e HHV6 in studi aperti e randomizzati controllati per 36 mesi hanno fornito dei risultati incoraggianti^{15,16} (Tabella 17).

Tabella 17 *Terapia antivirale*

Farmaco	Risultati
Acyclovir	Risultati controversi in un piccolo studio ¹
Gancyclovir	Severi effetti collaterali sul cuore senza differenze frai due gruppi ²
Valacyclovir	Uno studio mostra un miglioramento dei sintomi per circa 30 mesi ^{3,4}
Valganciclovir	Miglioramento dei sintomi in pazienti con infezione da herpes ed Epstein-Barr in fase attiva ⁵

¹Straus SE et al. N Eng J Med 319: 1692-8, 1988; ²Lerner AM et al. Clin Infect Dis 32: 1657-8, 2001; ³ Lerner AM et al. Drugs Today 38: 549-61, 2002; ⁴Lerner AM et al. 21:707-13, In Vivo 2007; ⁵Lerner AM et al. 2:47-57, Virus adaptation and treatment 2010

Infine, per il sintomo fatica sono state utilizzate diverse molecole fra cui l'amantadina, un antivirale che aumenta il rilascio di dopamina e di endorfine, che procura un'efficacia del 20-40% ma transitorio. L'acetilcarnitina, in uno studio randomizzato in doppio cieco, ha mostrato un certo beneficio¹⁷ (Tabella 18).

Tabella 18 *Trattamento sintomatico della fatica*

Molecola	Meccanismo d'azione	Commenti
Amantadina	Antivirale aumenta il rilascio di dopamina e di beta-endorfina	Effetti transitori ^{1,2}
L-acetil carnitina e propionil carnitina	Carenza di L-acetil carnitina	L-acetil carnitina migliora le funzioni cognitive (p<0.015), la propionil carnitina migliora la fatica (p<0.004) ³
Modafinil	Agonista centrale adrenergico con effetti sull'ipotalamo	Somministrato per la fatica e per migliorare le funzioni cognitive, con risultati controversi ^{4,5}
Nicotinamide adenina dinucleotide orale (NADH)	NADH facilita la produzione di ATP, che è carente nei pazienti affetti da CFS/ME	Un significativo miglioramento nel gruppo trattato (p<0.05) ^{6,7}

¹Plioplys AV e Pliopys S *Neuropsychobiology* 35: 16-23, 1997; ²Bowman MA et al. *Arch Int Med* 157:1264-5, 1997; ³Vermeulen RC e Scholte HR *Psychosom Med* 66:276-82, 2004; ⁴Randall DC et al. *J Psychopharmacol* 19: 647-60, 2005; ⁵Kumar R *Drugs* 68:1803-39, 2008; ⁶Forsyth LM et al. *Am Allergy Asthma Immunol* 82:185-91, 1999; ⁷Santaella ML et al. *P R Health Sci J* 23:89-93, 2004

Tabella 19 *Trattamento di altri sintomi*

Sintomi	Farmaci
Insonnia and tenderness	Basso dosaggio dei triciclici (amitriptilina), melatonina, sodio osibato ^{1,2,3}
Dolore e febbre	Farmaci anti-infiammatori non steroidei (Ibuprofene, Naproxene, Piroxicam) ^{4,5}
Anti-ipertensivi	Fludrocortisone, Idrocortisone ^{6,7,8}
Antiallergici	Astemizol, Loratadine ⁴
Ansiolitici	Alprazolam, Clonazepam, Lorazepam ⁴

¹Reid S et al. *BMJ* 320:292-6, 2000; ²Williams G et al. *Eur J Clin Invest* 32:831-7, 2002; ³Spitzer AR, Broadman M. *Pain Pract* 10:54-9, 2010; ⁴Afari N, Buchwald D. *Am J Psych* 160: 221-36, 2003; ⁵Boneva RS et al. *Health Qua Life Outcomes* 7: 67-78, 2009; ⁶McKenzie R et al. *JAMA* 280:1061-6, 1998; ⁷Rowe PC et al. *JAMA* 285: 52-59, 2001; ⁸Blockmans D et al. *JAMA* 114:736-4, 2003

I diversi lavori rilevano che non vi sono farmaci specifici per i vari aspetti della malattia. L'approccio migliore è quello globale tramite la combinazione farmacologica e quella che non utilizza farmaci unita a un opportuno stile di vita che permette di aiutare il paziente a convivere con la malattia.

Key messages

- Non vi è un trattamento efficace per la CFS/ME, l'approccio è essenzialmente aneddótico e basato sull'esperienza personale;
- I cardini dell'approccio terapeutico rimangono il sostegno emotivo del malato, la riduzione della sintomatologia e il miglioramento funzionale (qualità della vita);
- Recentemente vi sono due indirizzi di intervento: farmacologico e non che devono integrarsi.
- L'approccio non farmacologico più efficace, in base a studi randomizzati, è quello cognitivo-comportamentale e riabilitativo (per entrambi il livello di raccomandazione è di tipo C). Questo intervento sembra essere più efficace nelle pazienti affette da CFS/ME e in particolare nella fase post-partum.
- Il trattamento farmacologico utilizza diversi farmaci che possono agire a livello del sistema immunitario, contrastando l'azione delle infezioni virali, riducendo il sintomo principale cioè la fatica e su altri sintomi lamentati frequentemente dai pazienti. I livelli di raccomandazione sono variabili dipendendo dal farmaco preso in esame.

Bibliografia

1. Klonoff DC (1992) Chronic fatigue syndrome. *Clin Infect Dis* 15: 812-23
2. Chambers D, Bagnall A-M, Hempel S et al (2006) Interventions for the treatment, management and rehabilitation of patients with chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis: an updated systematic review. *J Royal Soc Med* 99: 506-20
3. Lopez C, Antoni M, Penedo F et al (2011) A pilot study of cognitive behavioral stress management effects on stress, quality of life, and symptoms in person with chronic fatigue syndrome. *J Psychosom Res* 70: 328-334
4. Fernández AA, Martín AP, Martínez MI et al (2009) Chronic fatigue syndrome: aetiology, diagnosis and treatment. *BMC Psych* 9 (suppl) S1-S11
5. Schacterle R, Komaroff (2004) A comparison of pregnancies that occur before and after the onset of chronic fatigue syndrome. *Arch Intern Med* 164: 401-4
6. Allen PR (2008) Chronic fatigue syndrome: implications for women and their health care providers during the childbearing years. *J Midwifery Women's Health* 53:289-301
7. Underhill R (2006) Pregnancy in women with chronic fatigue syndrome fact sheet. In: *Chronic Fatigue Syndrome Association America*
8. VanNess JM, Stevens SR, Bateman L et al. (2010) Postexertional malaise in women with chronic fatigue syndrome *J Women's Health* 19: 239-244

9. Fluge Ø, Mella O (2009) Clinical impact of B-cell depletion with anti-CD20 antibody rituximab in chronic fatigue syndrome, a preliminary case series. *BMC Neurol* 9:28
10. Fluge Ø, Bruland O, Risa K et al. (2011) Benefit from B-lymphocyte depletion using anti-CD20 antibody Rituximab in Chronic Fatigue Syndrome. A double-blind and placebo-controlled study. *Plos One* 10: e26358
11. Kogelnik AM, Loomsi K, Hoegh-Peterson M et al. (2006) Use of valganciclovir in patients with elevated antibody titers against Human Herpesvirus-6 (HHV-6) and Epstein-Barr virus (EBV) who were experiencing central nervous system dysfunction including long-standing fatigue. *J Clin Virol* 37 Sup 1:S33-38
12. Baschetti R (2004) Chronic fatigue syndrome, pregnancy, and Addison disease. *Arch Inter Med* 164: 2065
13. Harlow BL, Signorello LB (1998) Reproductive correlate of chronic fatigue syndrome. *Am J Med* 108: S94
14. Lapp C. Childbearing and CFIDS: making a difficult decision. *The CFIDS Chronicle* 2000, summer
15. Lerner AM, Beqai SH et al. (2007) Valacyclovir treatment in Epstein-Barr virus are subset chronic fatigue syndrome: thirty-six months follow-up. *In Vivo* 21: 707-713
16. Lerner AM, Beqai SH et al. (2010) Subset directed anti-viral treatment of 142 herpes virus patients with chronic fatigue syndrome. *Virus Adaptions and Treatment* 2: 47-57
17. Chronic fatigue syndrome/Myalgic encephalomyelitis: NICE guideline. Issue: August 2007. www.nice.org.uk

CONCLUSIONI 14

Alla fine della lettura di questo documento molte domande rimarranno senza risposte. L'obiettivo, come accennato nell'introduzione, è fornire delle informazioni di base per meglio comprendere i vari aspetti della malattia nel sesso femminile. Il documento non è esaustivo sui vari aspetti della malattia, e non era nelle intenzioni dei vari autori perché siamo consci che la ricerca è così rapida nelle varie scoperte che annulla o stravolge conoscenze scientifiche del momento. La CFS/ME è sempre stata oggetto di dibattiti e discussioni vivaci, in molti casi anche polemiche, e intuiamo che anche il presente lavoro non sarà scevro da critiche, che saranno recepite come suggerimenti per migliorare le nostre conoscenze e/o il nostro approccio nei confronti della malattia e in particolare verso le ammalate.

A livello europeo altre istituzioni sanitarie hanno elaborato documenti con l'intento di affrontare la malattia su parametri più scientifici possibile come quello prodotto dal National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), con aggiornamenti

annuali. La CFS/ME ha un maggior impatto sui servizi sanitari del centro e del nord dell'Europa, e apparentemente, sembra che nei paesi mediterranei non incida in modo rilevante. Non abbiamo elementi per affermare se ciò può dipendere da dati insufficienti conseguenti a uno scarso interesse per la patologia o alla rarità della patologia nel sud dell'Europa. È un punto essenziale che in futuro si dovrà affrontare per avere dei dati quantitativi sulla malattia. Un altro aspetto è una maggiore conoscenza sulle varie forme cliniche, o sottogruppi della malattia e il suo andamento che permetterebbe di formulare un'appropriata diagnosi e prognosi e i successivi interventi terapeutici. Infine, sono necessari studi sull'aspetto di genere della malattia e i riflessi socio-economici. È importante la diagnosi della malattia, che si presta a diverse interpretazioni, perché può mascherare o simulare altre patologie come quelle psichiatriche o in certi casi anche di natura oncologica. La raccomandazione è di prestare attenzione all'esordio e alla sua evoluzione clinica, per evitare anche disagi o frustrazioni al paziente nella ricerca di un clinico che possa formulare il corretto inquadramento diagnostico. Non è da sottovalutare, come si comprende dai vari interventi, l'importanza della sistematica ricerca scientifica per conoscere quali possono essere i meccanismi fisiopatologici della malattia. Al momento, sembra che l'alterazione immunologica sia il meccanismo patogenico più importante come conseguenza di diverse cause, le più accreditate sono quelle infettive (su una predisposizione genetica) che procurerebbero una serie di alterazioni su altri apparati con la conseguente varietà e variabilità delle manifestazioni cliniche. In breve, molti aspetti richiederanno approfondimenti nei vari settori della ricerca biomedica e in quella clinica e terapeutica. Noi abbiamo cercato di fornire degli elementi base per iniziare a comprendere questi sviluppi futuri.

Per la stesura di questo documento sulla patologia di genere relativa alla CFS/ME hanno collaborato i seguenti esperti :

Tomas Ardino	Associazione Malati di CFS Onlus;
Laura Bazzichi	U.O.di Reumatologia dell'Università degli Studi di Pisa (diagnosi differenziale, disfunzioni del sistema neuroendocrino e disturbi cognitivi);
Stefano Bombardieri	U.O. di Reumatologia dell'Università degli Studi di Pisa (diagnosi differenziale);
Enrica Capelli	Dipartimento di Scienze della Terra e dell'Ambiente, responsabile del Laboratorio di Immunologia dell'Università degli Studi di Pavia (aspetti genetici);
Consensi Arianna	U.O.di Reumatologia dell'Università degli Studi di Pisa (diagnosi differenziale);
Camillo Giacomelli	U.O.di Reumatologia dell'Università degli Studi di Pisa (disfunzioni del sistema neuroendocrino);
Valeria Gorgoretti	U.O. di Malattie Infettive, Università degli Studi di Chieti (forme post-esposizione a tossici ambientali e/o alimentari, forma post-infettiva);
Lorenzo Lorusso	U.O. di Neurologia dell'A.O. Mellino Mellini, Chiari (Brescia) (fattori epidemiologici, fattori socio-culturali, fattori immunologici, terapia);

Raffaella Michieli	responsabile Area Salute della Donna della Società Italiana di Medicina Generale (fattori socio-culturali);
Eligio Pizzigallo	U. O. di Malattie Infettive, Università degli Studi di Chieti (forme post-esposizione a tossici ambientali e/o alimentari, forma post-infettiva);
Delia Racciatti	U.O. di Malattie Infettive dell'Università degli Studi di Chieti (forme post-esposizione a tossici ambientali e/o alimentari, forma post-infettiva);
Pietro Scarpellini	U.O. di Reumatologia dell'Università degli Studi di Pisa (disturbi cognitivi);
Gianna Sepede	Cattedra di Psichiatria, Dipartimento di Neuroscienze ed Imaging dell'Università degli Studi di Chieti (CFS/ME le problematiche psichiatriche);
Francesca Sernissi	U.O. di Reumatologia dell'Università degli Studi di Pisa (disfunzioni del sistema neuroendocrino e disturbi cognitivi);
Umberto Tirelli	Dipartimento di Oncologia Medica dell'Istituto Nazionale Tumori di Aviano (definizione di caso, fatica correlata ai tumori).



Sezione ROB - Centro Stampa

Via Puglie 23, 00187 – Roma .

Tel. 06.427491 – fax. 06.42749488

www.agenas.it e-mail info@agenas.it

