

LA STANCHEZZA IN MEDICINA

ATTI CONVEGNO MANTOVA

18 Febbraio 2006

INDICE

L. MONESI Il saluto del Presidente	pag.	7
G. PASCAL Introduzione sul sintomo fativa	“	9
B. PRESCIUTTINI La stanchezza nelle urgenze	“	11
G. RICEVUTI La stanchezza nella diagnosi differenziali del medico internista	“	19
G. PICCOLO, E. TAVAZZI Stanchezza ed esauribilità in ambito neurologico	“	24
S. SPAZZAPAN, C. SIMONELLI, A. GIACALONE, A. BEARZ, U. TIRELLI La cancer-related fatigue	“	29
E. PIZZIGALLO Il substrato patogenetico della fatica	“	31
D. RACCIATI Inquadramento clinico diagnostico della C.F.S.	“	35
L. BAZZICHI, T. GIULIANO, C. GIACOMELLI, F. DE FEO Fibromialgia e sindrome della fatica cronica: diagnosi differenziale?	“	42
A. MAMBRINI, R. ARDINO Esperienze a confronto fra un paziente e un medico di medicina generale	“	48
E. CAPELLI, N. CARLO-STELLA, M. CUCCIA Chronic fatigue syndrome: prospettive per la ricerca	“	51

PREFAZIONE

È con piacere che pubblichiamo i contributi dei vari relatori che hanno partecipato al convegno di Mantova, contributi inerenti il sintomo stanchezza, di cui si è discusso nella mattinata, e sulla chronic fatigue sindrome (CFS), affrontata nella sessione pomeridiana.

Come è emerso dal convegno, la stanchezza è un sintomo diffuso ma poco conosciuto nei suoi aspetti fisiopatologici e questo è confermato dalle difficoltà che il medico ha quando affronta un paziente affetto da CFS dal punto di vista dell'iter diagnostico e terapeutico.

Il convegno ha tentato di dare delle risposte alle varie problematiche che circondano questo sintomo. Speriamo che l'incontro abbia soddisfatto le aspettative dei partecipanti, sia come relatori che come pubblico.

Siamo consapevoli che molto deve essere ancora fatto nell'ambito della diffusione delle conoscenze, specie fra gli addetti ai lavori in ambito sanitario e a livello istituzionale, perché la CFS venga riconosciuta dal punto di vista nosografico e per sopperire a carenze nell'erogazione di servizi, fra cui la creazione di centri di diagnosi e di terapia sul territorio nazionale.

Ben vengano analoghe iniziative perché permetteranno una maggiore sensibilizzazione e presa di coscienza sulla CFS, malattia che molti cercano di non affrontare per scarsa conoscenza e/o di rimuovere come pseudo-patologia. Ciò, nonostante da anni autorevoli istituzioni sanitarie internazionali e la "clinical evidence" confermino che la CFS è da ritenersi una sindrome con caratteristiche cliniche ben definite.

Non abbiamo parole per esprimere il nostro ringraziamento a tutti coloro che hanno partecipato al convegno. E' doveroso, comunque, ricordare il supporto e l'incoraggiamento dato dal Presidente dell'Ordine dei Medici-Chirurghi della Provincia di Mantova e dai suoi collaboratori, la Provincia di Pavia per il supporto economico, i soci volontari dell'Associazione Malati di CFS Onlus di Pavia.

Lorenzo Lorusso
Presidente dell'Associazione
Malati di CFS Onlus di Pavia

IL SALUTO DEL PRESIDENTE DELL'ORDINE

L. Monesi

*Presidente dell'Ordine dei Medici Chirurghi e Odontoiatri
della Provincia di Mantova*

Egredi ed illustri relatori, cari colleghi, cari partecipanti, porgo a voi tutti, a nome del C.D. dell'Ordine il più affettuoso e caro saluto, unito al più cordiale benvenuto nella nostra bella città.

Il primo dovere da assolvere è quello di esprimere sentimenti di gratitudine all'Associazione Malati CFS Onlus di Pavia e all'amico Prof. Giovanni Ricevuti autorevole docente dell'ateneo pavese, sia perché la primogenitura dell'idea di questo convegno è stata loro, sia perché si sono messi letteralmente sulle proprie spalle l'impegnativo fardello dell'organizzazione. Chiediamo scusa per il nostro modesto apporto. Ma ai sentimenti di gratitudine dobbiamo aggiungere il più vivo elogio per l'impostazione estremamente pratica, originale e di grande spessore scientifico assicurati a questo evento formativo.

È forse la prima volta che un sintomo come l'astenia viene focalizzato e sviscerato a trecento sessanta gradi, e via via inquadrato negli innumerevoli casi clinici di cui è parte integrante. Il fatto che tali quadri clinici vengano trattati in forma interdisciplinare, quindi in un circuito virtuoso di specialisti universitari, ospedalieri e medici di base, rappresenta il massimo in termini didattici. Ma il valore aggiunto di questo convegno è rappresentato dal fatto che si affronta in modo organico i vari aspetti dell'encefalomielite mialgica (Chronic fatigue syndrome), sindrome estremamente complessa.

Sussistono dunque cari Colleghi tutti i presupposti per cui questo incontro rappresenti un momento di crescita culturale e professionale per tutti noi. Grazie e buon lavoro.

Introduzione sul sintoma fatica

G. Pascal

Direttore Medicina Generale, Suzzara (MN)

In questa nostra civiltà produttiva ed efficiente il sintomo stanchezza o “astenia” non ha trovato una adeguata attenzione sebbene sia uno dei disagi più frequenti lamentati dalla popolazione.

Tre sono fondamentalmente i capitoli della clinica nei quali l’astenia è presente talora come sintomo dominante:

1) il gruppo delle malattie facilmente diagnosticabili o perlomeno ipotizzabili quali le anemie croniche, le neoplasie, le malattie del connettivo; le endocrinopatie quali l’ipotiroidismo, Addison e la sindrome di Shy-Drager; le cardiopatie in generale: pensate che una semplice aritmia atriale quasi asintomatica riduce la portata cardiaca del 20% o le malattie psichiatriche. Si tratta comunque di patologie in cui il sintomo astenia ha una sua ben precisa collocazione. In questi casi la cura della malattia di base può risolvere o ridurre il sintomo stesso.

2) Il gruppo dei pazienti in cui al sintomo astenia non sottendono patologie ben precise, quante volte si rivolgono a noi pazienti che sono genericamente stanchi e hanno tutte le indagini negative!

- A questi individui appartengono gli ipotesi costituzionali, i soggetti sottoposti a numerosi “stressor” cioè elementi provocativi di stress che se sufficientemente protratti conducono ad una fase di esaurimento caratterizzato oltre che dall’astenia anche da inappetenza, affaticamento muscolare, facilità a contrarre infezioni, herpes ricorrenti, ansia, irritabilità, insonnia e svogliatezza.
- I soggetti così detti, con un termine in voga nel secolo scorso, “neurastenici” nei quali l’ansia e la depressione si alternano associati a senso di angoscia, a non voglia di fare, e ad una importante sensazione di stanchezza, turbe del sonno e così via.
- Intolleranze di vario tipo ad alimenti, a sostanze volatili che aggiungono al sintomo astenia generalmente una digestopatia ipostenica iposecretiva che spesso conduce a turbe del sonno, incapacità alla concentrazione e così via.
- La stanchezza indotta dall’uso e spesso dall’abuso di farmaci stimolanti o tranquillanti e tutti noi sappiamo come l’uso generico di farmaci “per dormire” sia diffuso in Italia tanto che mi sento di affermare che così come nessuno si nega un Aulin quando ha mal di schiena è altrettanto vero che nessuno si nega un Tavor quando non dorme. Infine in così detto “vuoto di energia”, lo Xu-Lao della medicina cinese, capitolo nel quale rientra: la costituzione debole, il lavoro eccessivo, il parto, la psiche, etc.

Questo vasto capitolo comprende quasi l'80% delle sindromi asteniche.

3) Ultima ma non certo per importanza è la sindrome da affaticamento cronico una condizione che rimane stressante per i pazienti, lascia perplessa la scienza medica e spesso può condurre a quello che mi sento di definire il “disastro iatrogenico”.

Si tratta di una forma affascinante e misteriosa che riconosce ormai una clinica ben determinata ma una eziopatogenesi oscura passando dalla ipotesi del deficit dell'immunità con prevalenza dei Th2 proinfiammatori rispetto ai Th1 attivatori di macrofagi e Natural Killer, alla ipotesi “ormonale” che associa all'aumento della MMP 9 e alla drastica diminuzione di MSH e della leptina; le lesioni cerebrali simili a quelle delle forme demielinizzanti che si riscontrano in questi pazienti. Ma anche livelli di omega-3 con aumento degli omega-6 sono stati associati ai portatori di tale patologia per non citare l'ipotesi infettiva da CMV latente nelle cellule del midollo osseo o da malattie di Lyme cronica ed infine quella legata alle neurotossine quali la ciquatera.

Un quadro etiologico variegato talora fantasioso cui corrispondono le terapie più disparate dal mannitolo, all'amitriptilina, dagli immunomodulanti ai comportamenti cognitivi e al bio-feed-back, dalla colestiramina e i glitazonici all'insulina a basse dosi.

Per trattare in maniera organica questo capitolo abbiamo diviso la giornata in due sessioni:

la prima del mattino prevede l'inquadramento diagnostico e la disamina dei primi due gruppi di patologie e la seconda sessione dedicata esclusivamente alla sindrome da affaticamento cronico.

I relatori sono tutti ad altissimo livello ed alcuni sono tra i più grandi esperti internazionali dell'argomento.

Sarà una giornata dura ma spero talmente utile da insegnarci con umiltà a non sottovalutare il sintomo e alla fine a sbagliare di meno.

La Stanchezza nelle urgenze

B. Presciuttini

Pronto Soccorso, Medicina d'Urgenza

Azienda Ospedaliera "Carlo Poma" - Mantova

Nel linguaggio comune vari sono i termini che vengono usati come sinonimi per definire il sintomo stanchezza: debolezza, fatica, spossatezza, esaurimento e astenia. Dal punto di vista medico, la stanchezza o fatica andrebbe distinta dalla astenia: la vera astenia è una ridotta capacità motoria, una ridotta forza o vitalità muscolare di uno o più muscoli, con distribuzione regionale o generale; l'astenia è definita come l'incapacità ad eseguire un movimento desiderato con la normale energia a causa della riduzione di forza dei muscoli. La stanchezza o fatica o malessere o debolezza è invece una sensazione vaga, una riduzione di performance fisica o intellettuale, una sensazione di esaurimento che, se di breve durata (massimo poche settimane), risulta ricollegabile ad un evento preciso, può seguire, accompagnare o precedere sforzi fisici o intellettuali o una malattia sistemica acuta o un trauma. La fatica è, invece, ricorrente e ingravescente nel caso di miopatie, malattie neurologiche come morbo di Parkinson e sclerosi multipla, malattie infettive subacute, malattie cardiovascolari, anemie sideropeniche, sindrome di Cushing, sindrome ansioso-depressiva. L'ipokaliemia e l'iperkaliemia, l'ipersodiemia, l'ipocalcemia e l'ipercalemia, l'ipofosfatemia e l'iperpermagneemia, l'ipotiroidismo e l'ipertiroidismo, una malattia delle ghiandole surrenali e delle paratiroidi possono causare perdita di forza muscolare. Per es., la tireotossicosi dà ipokaliemia per aumento dell'attività della pompa Na/K ATP-asi, quindi astenia. (1,2)

La stanchezza è un sintomo aspecifico: soprattutto nei pazienti geriatrici, la stanchezza può essere il sintomo principale di un'ampia gamma di malattie, dallo scompenso cardiaco alle infezioni.

Il medico d'urgenza deve identificare velocemente i pazienti potenzialmente instabili, in particolare quelli con insufficienza respiratoria o collasso cardiocircolatorio incompleti. Il medico del Pronto Soccorso deve, quindi, avere un approccio sistematico per ridurre l'incertezza di fronte al sintomo stanchezza.

Le due componenti essenziali dell'approccio clinico sono l'anamnesi e l'esame obiettivo che devono essere approfonditi in modo da chiarire il caso, soprattutto quando un paziente si presenta con una sintomatologia aspecifica.

Parlare con il paziente e raccogliere la sua storia clinica rappresentano di solito la prima e spesso la più importante parte del processo di assistenza sanitaria. Si raccolgono le informazioni necessarie per formulare una diagnosi presuntiva e viene iniziato un rapporto con il paziente che lo aiuterà a confidarsi.

In sede anamnestica in Pronto Soccorso è opportuno prestare particolare attenzione ai seguenti punti:

- chiarire il sintomo (descrizione, distribuzione, decorso) ed i sintomi d'accompagnamento (quali dolore toracico, cardiopalmo, dispnea, dolore addominale, nausea, inappetenza, cefalea, tosse, vertigini), ovvero eseguire un'approfondita anamnesi patologica prossima;
- anamnesi patologica remota;
- eventuale terapia farmacologica in atto (compresi i farmaci da banco, assunti al bisogno, che i malati spesso non ritengono importanti).

Esame obiettivo: (ispezione – palpazione – percussione – auscultazione)

colorito cutaneo, temperatura corporea, livello di coscienza, stato mentale, peso corporeo; palpazione linfonodi, palpazione tiroide, ispezione cavo orale;

trofismo e tono muscolare, valutazione forza muscolare e riflessi tendinei, postura e attività motoria;

frequenza del polso radiale, eventuale aritmia, pressione arteriosa;

eupnea/dispnea, frequenza respiratoria;

toni cardiaci validi/parafonici, eventuali soffi o sfregamenti; edemi declivi;

esame obiettivo del torace (rumori patologici? versamento?);

esame obiettivo dell'addome (conformazione; peristalsi? dolorabilità alla palpazione superficiale? dolorabilità alla palpazione profonda? meteorismo? ascite? (per es., neoplasie addominali e cirrosi epatica danno stanchezza e ascite);

esplorazione rettale: melena? rettorragia?

Quando si valuta un paziente debole, se si sospetta una causa psichiatrica, il paziente può essere inviato al medico curante per l'ulteriore valutazione purchè siano state escluse patologie rapidamente deterioranti: la diagnosi di disturbo psico-somatico o indefinito è una diagnosi di esclusione, devono essere escluse le cause organiche. Se dall'esame obiettivo non emergono segni patologici e il paziente lamenta stanchezza, mancanza di forza, apatia, conviene indagare sulla sfera emotiva, sul tono dell'umore e chiedere espressamente se si sente depresso: questa domanda dà spesso il via a un racconto di difficoltà familiari o lavorative.

Si deve chiedere al paziente che accusa fatica di distinguere tra vera ipostenia e sintomi meno specifici quale la svogliatezza. Un paziente con malattia neuromuscolare può usare termini come intorpidimento, insensibilità, stanchezza, fatica, perdita di resistenza. Se il paziente non è in grado di svolgere una normale attività si dovrà pensare ad una vera ipostenia: per gli arti inferiori si tratterà di difficoltà nel rialzarsi da una sedia o nel fare le scale e una storia di cadute, di tendenza a inciampare; per il tronco si tratterà di difficoltà nel mettersi seduto a letto dalla posizione supina; per le braccia, difficoltà nel lavarsi i capelli o riporre degli oggetti su un ripiano.

Un modello comune dell'astenia simulata è un collasso improvviso degli arti dopo un normale sforzo. Tipicamente questo ha come conseguenza il collasso fasico, tipo ruota dentata, quando il muscolo viene esaminato, più comunemente il bicipite. La paraplegia isterica può essere distinta dalla vera emergenza del midollo spinale: può essere

sospettata se il paziente reagisce con notevole calma al suo grave deficit; il paziente può riuscire a girarsi e a muoversi nel letto; riflessi normali; se si riesce a convincerlo ad alzarsi, esibisce sforzi marcatamente esagerati per fare un passo. – diagnosi di simulazione o di disturbo psicosomatico.

Prime indagini in Pronto Soccorso:

stick glicemico

ECG

Emogas-analisi arteriosa (pH, pO₂, pCO₂, CO-Hb; + emoglobina, sodiemia, potassiemia)

Con i dati anamnestici e clinici e questi primi esami è possibile, in pochi minuti, diagnosticare alcune cause di stanchezza che richiedono un intervento terapeutico urgente già in P.S. o determinare se il paziente richiede un ricovero ospedaliero urgente per la terapia e gli esami di approfondimento.

La sequenza degli accertamenti successivi terrà conto del livello del malessere del paziente, della specificità e della sensibilità diagnostica delle indagini e del loro costo. Nel nostro P.S. è possibile richiedere d'urgenza alcuni esami ematici (emocromo, glicemia, funzionalità renale, funzionalità epatica, elettroliti – sodio, potassio, calcio-, marcatori cardiaci, proteina C reattiva), radiografie (per identificare focolai broncopneumonici, neoplasie polmonari, versamenti pleurici, segni di iniziale scompenso cardiaco - tutte cause di stanchezza; livelli idroaerei in addome), ecografia addominale (anche per ricerca aneurisma aorta addominale dissecante) e indagini TAC.

Casistica della Struttura di Pronto Soccorso, Medicina d'urgenza e Osservazione breve dell'Ospedale di Mantova

Breve DESCRIZIONE DELLA STRUTTURA: i pazienti si rivolgono agli infermieri del Triage del Pronto Soccorso (P.S.) dove espongono il proprio problema, vengono registrati e viene loro assegnato un codice colore di gravità (bianco-verde-giallo-rosso). Ci sono poi tre ambulatori medici, tutti attivi la mattina e nel tardo pomeriggio (dalle h. 18 alle 20); dalle h. 14 alle 18 e dalle 20 alle 24 ci sono due medici; dalle 24 alle 8 ne resta uno. Tra i due ambulatori principali c'è la sezione di Osservazione Breve (O.B.) con 1 infermiere e 4 letti di cui 2 dotati di monitor. Di facile accesso da tutte le sezioni del Pronto Soccorso è la sala di rianimazione con un defibrillatore e con l'apparecchiatura per intubare e ventilare i pazienti più gravi. In P.S. vi sono anche l'ambulatorio pediatrico, l'ambulatorio ortopedico e il radiologo. Accanto c'è il reparto Medicina d'Urgenza (M.D.U.) con 8 letti di cui 4 con monitor.

Attività nell'anno 2005:

<u>P.S. e O.B.</u>	
Totale Pazienti visitati in P.S.	48883 (134/die)
Totale Pazienti osservati in O.B.	3451 (7%)
Degenza media in O.B.	6.4 ore
Pazienti ricoverati in un reparto dall'O.B.	1331 (39%)
<u>M.D.U.</u>	
Totale Pazienti curati	1389
Totale ricoveri dal P.S.	1369
Giornate di degenza	2305
Durata media degenza	1.9 giorni
Trasferiti ad altri reparti	534 (39%)
Entrati e dimessi nello stesso giorno	69
Dimessi dalla stessa M.D.U.	849 (61%)

Obiettivi dello Studio: quantificare la frequenza del sintomo stanchezza e la gravità delle patologie associate.

Metodo:

Ho esaminato le schede dei Pazienti che si sono rivolti al nostro P.S. dal 1/10/2004 al 31/7/2005 (10 mesi di attività) – è stato, quindi, uno studio retrospettivo.

Ho esaminato i campi di testo “Motivo presenza in P.S.” e “Sintomi riferiti” (delle schede cliniche informatizzate) ovvero i problemi e i sintomi che i pazienti nella sala Triage hanno riferito agli Infermieri professionali che accolgono e registrano i pazienti, prestano le prime cure e attribuiscono un codice colore di gravità.

Ho quindi selezionato i pazienti che si sono rivolti al P.S. accusando stanchezza o astenia, associata o meno ad altri sintomi, ovvero i pazienti per i quali la stanchezza o l'astenia erano un sintomo importante.

Risultati:

Mesi di attività: 10. Totale Pazienti: 39737. Media giornaliera : 129.

Totale Pazienti che hanno riferito stanchezza o astenia in Triage: 648 (1.6%) di cui 157 solo astenia, 491 astenia e altri sintomi.

Età: 19-99 (età media: 64). Sesso: 307 maschi (47%), 341 femmine (53%).

Totale ricoverati: 253; + 15 che hanno rifiutato il ricovero = 268 (41%).

Totale dimessi: 380 (59%).

Quindi l'astenia è sintomo di malattia che richiede il ricovero ospedaliero nel 41 % dei

DIAGNOSI	N° casi	%
Anemia	43	6.6
Emorragia digestiva	16	2.5
Febbre, virusi, esiti di virusi, infezione vie urinarie, flogosi vie aeree sup.	55	8.5
Focolaio broncopneumonico	17	2.6
Fibrillazione atriale, extrasistolia, cardiopalmo, bradiaritmia	41	6.3
Sincope	33	5.1
Episodio pre-sincopale	24	3.7
Infarto del miocardio	5	0.8
Angina instabile	9	1.4
Dolore toracico aspecifico	18	2.8
Sindrome ansiosodepressiva, ansia, malessere *	84	13
Dolore addominale, dispepsia, gastrite, diverticolosi, calcolosi biliare	34	5.2
Gastroenterite acuta	16	2.5
Disidratazione	11	1.7
Insufficienza renale	14	2.2
Ictus cerebri, attacco ischemico transitorio, cause neurol. e neuro-muscolari	26	4.0
Abuso psicofarmaci	8	1.2
Ipo/iper-tiroidismo	6	0.9
Iperglicemia in diabete mellito	9	1.4
Ipoglicemia	2	0.3
Scompenso cardiaco	31	4.8
Neoplasia, cachessia neoplastica	21	3.2
Crisi ipertensiva	17	2.6
Sindrome vertiginosa	17	2.6
Ipotensione	6	0.9
Cefalea, emicrania	8	1.2
Trauma cranico	4	0.6
Intossicazione da monossido di carbonio	7	1.1

DIAGNOSI	N° casi	%
Altre tra cui ipokaliemia, abuso etilico, pericardite, emorragia sub-aracnoidea, subocclusione intestinale, astenia e dispnea da sforzo in gravidanza, morbo di Addison		

casi.

*A questo proposito sono interessanti i dati di uno studio di Boston pubblicato nel dicembre del 2004 (“A multicenter study of depression among emergency department patients.” di Kumar A et al., Acad Emerg Med 2004 Dec; 11(12): 1284-9): gli Autori hanno intervistato tutti i pazienti ricorsi al Pronto Soccorso in 48 ore esclusi quelli malati gravemente, quelli con disturbo emotivo evidente e le vittime di violenza sessuale. Il 30 % dei pazienti intervistati risultò essere depresso o d’esserlo stato nell’ultimo anno. Rispetto ai non-depressi, nei depressi risultò maggiore la frequenza di dipendenza dal fumo di sigaretta, di asma, di artralgie, di ansia, di fatica cronica e di problemi emotivi o familiari o lavorativi.

Conclusioni

Dalla casistica emerge come la stanchezza sia un sintomo aspecifico, essendo elevata la dispersione delle diagnosi, ma da non sottovalutare perché è comunque un sintomo che ha indotto il paziente a rivolgersi al P.S. e il medico ad approfondire il problema in molti casi e perché le malattie causali possono essere gravi e tali da richiedere un trattamento urgente.

Per sottolineare questo, vi cito un lavoro svedese (“Symptoms preceding sudden cardiac death in the young are common but often misinterpreted” di Wisten A, Messner T; Scand Cardiovasc J 2005 Jul; 39(3): 143-9) di analisi di 162 giovani adulti di 15-35 anni, deceduti per morte cardiaca improvvisa: è emerso che nel 22 % dei casi i sintomi premonitori erano stati solo “fatica, influenza, cefalea o incubi”.

Quindi, ricordando che il medico di P.S. deve riconoscere i pazienti potenzialmente instabili, **QUALI SONO LE CAUSE DI STANCHEZZA DA ESCLUDERE NELL'URGENZA?**

- Ipotensione arteriosa
- Aritmie
- Infarto miocardico silente
- Intossicazione da monossido di carbonio
- Anemia grav
- Emorragie in atto
- Disionie
- Scompenso cardiaco
- Tromboembolia polmonare, Valvulopatie, Mio-pericardite
- Depressione maggiore

Tra le ARITMIE che possono dare stanchezza come sintomo principale ricordo le bradiaritmie, la fibrillazione atriale (a bassa o ad alta risposta ventricolare) e l'extrasistolia (sopraventricolare o ventricolare). Classificazione delle aritmie:

Aritmie ipercinetiche:

- 1 – extrasistoli o battiti ectopici o prematuri;
- 2 – tachicardia sopraventricolare:
 - sinusale;
 - tachicardia atriale ectopica;
 - ritmo giunzionale accelerato;
 - sindromi da pre-eccitazione;
 - tachicardia parossistica sopraventricolare;
- 3 – tachiaritmie sopraventricolari:
 - flutter atriale;
 - fibrillazione atriale;
- 4 – tachicardie ventricolari.

Aritmie ipocinetiche:

- 1 – disfunzioni del nodo del seno (bradicardia sinusale; malattia del nodo del seno; ritmo giunzionale)
- 2 – blocco atrio-ventricolare:
 - 1° grado
 - 2° grado: tipo 1 o Mobitz 1 o fenomeno di Luciani-Wenckebach: la conduzione a livello del nodo a-v si allunga progressivamente fino al blocco completo;
 - tipo 2 o Mobitz 2: alcune volte l'impulso atriale raggiunge i ventricoli, altre volte no;
 - 3° grado: nessun impulso atriale viene condotto ai ventricoli – ritmo dissociato.

L'ANEMIA può essere acuta o cronica e di varia entità.

Classificazione patogenetica:

- 1 – anemia da diminuita produzione di emoglobina:
 - da distruzione o alterazione funzionale delle cellule staminali;
 - da distruzione dei precursori nel midollo con eritropoiesi inefficace;
 - da difetto di sintesi della globina o dell'eme;
- 2 – anemia da ridotta sopravvivenza dei globuli rossi:
 - da emorragie acute o croniche;
 - da emolisi.

Vi presento ora brevemente **alcuni casi** esemplificativi di quanto importante possa essere la patologia causale d'un sintomo così aspecifico quale la stanchezza.

Caso 1:

- Donna 72 anni, molto debole e pallida

- In Triage: PA 90/60 mmHg, FC 48/min, TC <37°C, stick glicemia 224 mg/dl
- Terapia: digitale, diuretici, ipoglicemizzante, antidolorifici
- Es. ob.: FC 36/min, edemi declivi e crepitazioni basi polmonari, esplorazione rettale negativa
- Prelievo ematico: Hb 4 g/dl

Caso 2:

- Uomo, 57 anni, da 2-3 ore molto fiacco , non riesce a lavorare.
- Triage: PA 110/70 mmHg, FC 88/min, TC<37°C, eupnoico, sudato, roseo, obeso;
- diabetico da anni e fumatore;
- la sera prima “digestione lenta”. Viene eseguito un ECG: infarto miocardio acuto (tratto ST sopraslivellato).

Caso 3:

- Uomo, 40 anni, molto debole e malessere generale.
- Triage: parametri vitali regolari, non sofferente. In attesa.
- Dopo mezz’ora riferisce comparsa cefalea.
- Anamnesi ed es. obiettivo : ndp.
- ECG e glicemia nella norma.
- EGA (riportata a fianco): intossicazione da CO.

Valori Gas Ematici			
pH	7,391		[7,350 - 7,450]
pCO ₂	40,0	mmHg	[32,0 - 48,0]
pO ₂	91,0	mmHg	[83,0 - 108]
Valori Ossimetrici			
cHb	15,6	g/dL	[- -]
sO ₂	98,7	%	[- -]
F _{O₂} Hb	84,1	%	[- -]
↑ F _{CO} Hb	14,0	%	[0,5 - 1,5]
F _H Hb	1,1	%	[- -]
F _{Met} Hb	0,8	%	[0,0 - 1,5]
Valori Elettroliti			
cK ⁺	3,8	meq/L	[3,4 - 4,5]
cNa ⁺	140	meq/L	[136 - 146]
cCa ²⁺	4,71	mg/dL	[3,50 - 5,50]
↑ cCl ⁻	107	meq/L	[98 - 106]
Valori Metaboliti			
↑ cGlu	124	mg/dL	[70 - 105]

BIBLIOGRAFIA

- 1) “Cecil Textbook of Medicine”, Bennett and Plum, 20th edition, Saunders Ed.
- 2) “Harrison’s Principles of Internal Medicine”, 12th edition, McGraw-Hill
- 3) Emergency Medicine Practice, Marzo 2003; anno 4, numero 3: “L’astenia: un approccio sistematico alle cause neurologiche e neuro-muscolari acute, non traumatiche”.
- 4) “A multicenter study of depression among emergency department patients”, Kumar A et al., Acad Emerg Med 2004 Dec; 11(12): 1284-9
- 5) “Symptoms preceding sudden cardiac death in the young are common but often misinterpreted”, Wisten A, Messner T; Scand Cardiovasc J 2005 Jul; 39(3): 143-9
- 6) Medicina interna sistematica, Rugarli C, 4^o edizione, Masson

La stanchezza nella diagnosi differenziale del medico internista

G. Ricevuti

Direttore Medicina S. Margherita, università di Pavia

In questa nostra civiltà produttiva ed efficiente il sintomo “stanchezza”, o astenia, non ha mai trovato un’adeguata attenzione, sebbene sia uno dei più frequenti disagi lamentati dai pazienti. Non esiste infatti una ben chiara “sindrome astenica” riconosciuta, cioè un insieme di sintomi e segni per cui si possa inquadrare la stanchezza come una vera e propria malattia. L’astenia infatti è un sintomo, talvolta unico e debilitante, che si presenta come segnale di allarme di diverse malattie oppure a sé stante, senza riferimento a una chiara causa organica.

L’astenia è generalmente definita come sensazione di mancanza di energia, che non coincide con la sonnolenza, ma può essere accompagnata dal desiderio di dormire. L’apatia è invece una sensazione di indifferenza che può presentarsi insieme alla stanchezza o esistere indipendentemente.

Se facciamo una ricerca su Pubmed usando come parola chiave “fatigue” e non poniamo limiti di soggetto o di tempo troviamo 35598 articoli, tra cui 4256 reviews; se limitiamo la ricerca ai lavori apparsi negli ultimi 5 anni in lingua inglese e che riguardavano soggetti umani troviamo 8748 articoli, di cui 1448 reviews.

La stanchezza è quindi un sintomo estremamente comune che può riguardare le più svariate patologie: infettive, nutrizionali, idroelettrolitiche, reumatologiche, cardiologiche, oncologiche, endocrinologiche, polmonari, gastrointestinali, ematologiche, ginecologiche, neurologiche, psicologiche ma anche essere secondaria ad alterazioni dell’esercizio fisico, a disturbi del sonno o a farmaci.

Diversi studi suggeriscono che fattori immunologici e neuroendocrini possano giocare un ruolo causale nello sviluppo della stanchezza. In particolare lo sviluppo della stanchezza in corso di diverse patologie è stata associata alla attivazione del network delle citochine. Le citochine sono un gruppo di polipeptidi di segnale intercellulare prodotte dalle cellule attivate da diversi stimoli; in particolare l’interleuchina 6, l’interleuchina 1 β , tumor necrosis factor α , l’interferon γ , il transforming growth factor sono prodotte durante l’infiammazione e sono in grado di stimolare la produzione delle proteine della fase acuta. Queste stesse molecole sono state anche implicate nella genesi delle alterazioni comportamentali che spesso accompagnano l’infiammazione, tra cui l’anorexia, la sonnolenza e la letargia.

In pazienti ospedalizzate per infarto miocardico, angioplastica percutanea o bypass aorto-coronarico di cui sono stati studiati sintomi depressivi, stanchezza, senso soggettivo di salute, livelli circolanti di proteina C reattiva ad alta sensibilità (hsCRP), livelli di interleuchina-6 (IL-6), e di antagonista del recettore dell'interleuchina-1 (IL-1ra) è stata trovata una correlazione statisticamente significativa tra i livelli di IL-6 e l'astenia mentre l'associazione tra hsCRP e astenia era borderline.

Le malattie infettive acute sono tipicamente accompagnate da sintomi non specifici come febbre, malessere, irritabilità e sonnolenza che solitamente si risolvono con la guarigione. Tuttavia in alcuni soggetti questi sintomi persistono e si sviluppa quella che è tipicamente chiamata "post-infective fatigue" (stanchezza post-infettiva). In uno studio pubblicato nel 2006 su *BMC Infectious Diseases* sono stati seguiti per un anno 5 soggetti con mononucleosi infettiva che in seguito hanno sviluppato "post-infective fatigue" della durata di più di 6 mesi e 5 controlli che sono guariti entro 3 mesi. I pazienti con "post-infective fatigue" avevano un profilo di espressione genica indicativo di una risposta immunitaria alterata durante la fase acuta, rispetto a coloro che sono guariti senza sequele. Diversi geni, tra cui ISG20 (interferon stimulated gene), DNAJB2 (DnaJ [Hsp40] homolog and CD99), CDK8 (cyclin-dependent kinase 8), E2F2 (E2F transcription factor 2), and ACTN2 (actinin, alpha 2), erano espressi in modo diverso rispetto ai controlli nei casi di "post-infective fatigue". Diversi dei geni espressi in modo differente controllano la funzione mitocondriale, compreso il metabolismo degli acidi grassi e il ciclo cellulare.

Un'altra condizione che va attentamente ricercata in pazienti astenici è la presenza di disturbi del sonno che possono andare dal sonno insufficiente per ragioni ludiche, all'alterazione del ritmo circadiano per necessità di lavoro a turni alla "obstructive sleep apnea" in cui il sonno notturno è fortemente disturbato a causa di microrisvegli causati dalla ostruzione periodica delle vie respiratorie durante il sonno e che può portare oltre ad una grave stanchezza diurna con sonnolenza fino all'insorgenza di "addormentamenti" durante la guida anche a gravi sequele neurologiche e cardiovascolari (4).

L'astenia psicofisica, ovvero la fatica correlata non solo a un minimo sforzo, ma anche alla sola idea di compierlo, è un'esperienza penosa e frustrante che il malato oncologico deve affrontare nel 50-80 per cento dei casi. Solo negli ultimi anni la stanchezza da cancro è stata riconosciuta come manifestazione non necessariamente dipendente dalla anorexia e cachessia neoplastica. La prima domanda che occorre porsi in questi casi è se ci si trova di fronte a un'astenia provocata, del tutto o in parte, da una condizione modificabile o spontaneamente reversibile oppure a una manifestazione sostenuta solo dalla neoplasia.

Vanno quindi primariamente ricercate in questi pazienti le cause di astenia potenzialmente reversibili:

- sovraffaticamento
- eccessiva inattività
- farmaci: antitumorali, oppiacei, benzodiazepine, neurolettici, baclofene, cimetidina, antipertensivi

- radioterapia
- ipercalcemia, ipopotassiemia, iposodiemia
- ipotiroidismo iatrogeno da radioterapia
- ipocorticosurrenalismo iatrogeno da sospensione brusca di steroidi o causato dalla neoplasia stessa
- anemia
- infezioni
- depressione, ansia
- anoressia e cachessia

In molti casi l'astenia non può essere ricondotta ad alcuna causa nota se non alla diretta azione della citochine prodotte dall'organismo in risposta alla presenza della neoplasia. Se il sintomo è fonte di esplicita sofferenza, sarà possibile ricorrere a un tentativo farmacologico, senza tralasciare peraltro di aiutare il paziente a gestire bene la poca energia residua. Gli steroidi sono gli unici farmaci, oltre al megestrolo, con un'attività sintomatica, pur se limitata.

Il work-up diagnostico nei casi di astenia deve innanzitutto contemplare un'anamnesi accurata che valuti:

- le caratteristiche della stanchezza (durata e qualità, impatto sulla attività quotidiana, andamento durante la giornata, la settimana, il mese, l'anno)
- lo stato emotivo del paziente e le fonti di stress percepito e non
- le caratteristiche del sonno
- la dieta e l'esercizio fisico
- eventuali sintomi associati (tabella)

Nella valutazione del paziente con astenia è fondamentale anche l'anamnesi farmacologica. Tra i farmaci più frequentemente implicati nello sviluppo di astenia ricordiamo beta bloccanti, calcio antagonisti, diuretici, ace-inibitori, antiaritmici, antidepressivi, antipsicotici, ansiolitici, narcotici, miorellassanti.

Il successivo esame obiettivo deve essere il più possibile approfondito e valutare:

- 3 Aspetto generale: idratazione, sanguificazione, temperatura, edema, mixedema, ittero, linfadenopatie, cianosi
- 3 Parametri vitali: frequenza cardiaca, pressione arteriosa e ricerca ipotensione ortostatica, frequenza respiratoria
- 3 Sistema nervoso: deficit di forza globali o segmentali, deficit di sensibilità, alterazioni dell'equilibrio
- 3 Apparato cardiovascolare: aritmie, soffi, rumori aggiunti, segni di stasi venosa, segni di ischemia cronica degli arti
- 3 Apparato respiratorio: riduzione del murmure vescicolare, ronchi, rantoli
- 3 Addome: epatomegalia, splenomegalia, masse palpabili, dolorabilità, ascite

3 Mammella: masse

Gli esami di primo livello che possono poi essere intrapresi anche in base all'apparenza clinica sono:

- 3 emocromo
- 3 ves, pcr
- 3 glicemia
- 3 funzionalità epatica
- 3 funzionalità renale
- 3 elettroliti
- 3 funzionalità tiroidea
- 3 ANA FR
- 3 test di gravidanza
- 3 test HIV
- 3 ECG
- 3 SaO2
- 3 RX torace
- 3 ecografia addome

In sintesi bisogna ricordare che la stanchezza è un sintomo spesso precoce di una innumerevole serie di patologie, che coinvolgono in pratica tutti gli organi e apparati. Sono necessari una anamnesi ed un esame obiettivo approfondito per poter indirizzare la successiva valutazione su un sospetto clinico fondato. Gli esami di primo livello sono utili per valutare le ipotesi più gravi (neoplasie, infezioni croniche, alcune endocrinopatie, malattie autoimmuni) ed indirizzare il successivo work up verso la puntualizzazione della patologia. I problemi psicologici devono essere considerati una diagnosi di esclusione.

Tabella: Sintomi da ricercare in un paziente con stanchezza cronica

febbre	nausea	impossibilità a salire le scale
vomito	sangue in urine o feci	alterazione di sete o diuresi
dispnea	stipsi	perdita o aumento di peso
crampi muscolari	tosse	masse palpabili alla mammella
ortopnea	diarrea	masse addominali
dolore	dolore toracico	dolori articolari
alterazioni mestruali	mialgie	variazioni dell'appetito

BIBLIOGRAFIA

- 1) Gabay C, Ushner IK. Acute-phase proteins and Other Systemic Responses to Inflammation. *New Engl J Med.* 1999 Feb; 340(6): 448-54.
- 2) Janszky I, Lekander M, Blom M, Georgiades A, Ahnve S. Self-rated health and vital exhaustion, but not depression, is related to inflammation in women with coronary heart disease. *Brain Behav Immun.* 2005 Nov; 19(6): 555-63.
- 3) Vernon SD et al. Preliminary evidence of mitochondrial dysfunction associated with post-infective fatigue after acute infection with Epstein Barr Virus. *BMC Infect Dis.* 2006 Jan 31; 6(1): 15
- 4) Flemons WW. Obstructive sleep apnea. *N Engl J Med.* 2002 Aug; 347 (7): 498-504.

Stanchezza ed esauribilità in ambito neurologico

G. Piccolo, E. Tavazzi,

IRCCS Fondazione Istituto Neurologico “C. Mondino”, Pavia

Il sintomo fatica in ambito neurologico ha un significato complesso, in cui è spesso difficile discriminare tra diverse componenti di tipo somatico, o psicocognitivo.

La fatica può essere comunemente definita come la percezione di carenza di energia fisica e mentale che interferisce con le usuali attività o una difficoltà nell'iniziare e nel sostenere attività volontarie.

Il concetto “somatico” è generalmente meglio definibile come “faticabilità muscolare” ovvero : riduzione della performance fisica durante un compito motorio prolungato. Diverso è il concetto di faticabilità “cognitiva” che può essere inteso come riduzione della performance durante un compito cognitivo prolungato o riduzione di una performance cognitiva dopo l'esecuzione di un compito di affaticamento. Più sottile è la differenza tra faticabilità cognitiva e psicologica, ove perlopiù si intende per quest'ultima una carenza di motivazione derivante da disagio psichico.

La genesi della fatica è multifattoriale e comprende almeno due categorie di fattori: quelli esogeni, o ambientali e i fattori endogeni, con cui si possono intendere sia meccanismi motivazionali integrati a livello del sistema limbico, che eventi regolati dal sistema nervoso autonomo e dal sistema endocrino. L'insieme di questi stimoli, su cui agiscono meccanismi di controllo a partenza corticale permettono l'esecuzione di un'attività, e soprattutto la modalità e l'intensità con cui questa attività viene percepita dal soggetto stesso.

Esistono numerosi metodi di valutazione e di quantificazione della fatica; tra quelli di più comune impiego ricordiamo la Fatigue Impact Scale (FIS), di semplice utilizzo e facilmente somministrabile (9 items con 7 livelli di risposta), la Fatigue Severity Scale (FSS), o altre tecniche di valutazione multidimensionale.

L'approccio sistematico al paziente che lamenta fatica comprende un'anamnesi accurata che indagli specificamente le caratteristiche qualitative e quantitative del sintomo, la presenza di sintomi associati, di patologie o elementi di diversa natura (iatrogeni), eventualmente imputabili come fattori eziologici; e l'esecuzione di un esame neurologico che valuti tutti i sistemi funzionali.

Per semplificare l'iter diagnostico del paziente che lamenta fatica in ambito neurologico è di fondamentale importanza la distinzione tra fatica periferica e centrale. Nel primo caso ci troviamo di fronte a un disturbo definibile come l'incapacità a sostenere uno sforzo, o a svolgere un lavoro muscolare. Le caratteristiche principali di questo tipo di fatica sono le seguenti:

- limitata al momento di esecuzione di un esercizio, o di un'attività fisica
- obiettivabile e quantificabile (tasso di riduzione del picco di forza generata durante una contrazione volontaria massimale)
- associabile preminentemente al concetto di fatica fisica
- presente in diverse forme di miopatie, neuropatie, difetti della trasmissione neuromuscolare (miastenia gravis), e patologie del II motoneurone
- simile alla fatica presente nei pazienti con disturbi circolatori periferici (malattia ischemica, insufficienza ventricolare sinistra).

Nella Miastenia Gravis, oltre alla fatica fisica, il sintomo cardine patognomonico è rappresentato dall'esauribilità muscolare, cioè da quel fenomeno per cui la contrazione muscolare diventa tanto più debole quanto più l'esercizio fisico viene ripetuto.

Numerosi studi in letteratura confermano la presenza di fatica periferica nei soggetti affetti da polineuropatie; in particolare, la fatica rappresenta uno dei sintomi più importanti e più invalidanti nelle polineuropatie immunomediate, e non correla significativamente con il grado di disabilità motoria o con l'entità del disturbo sensitivo provocati dalla malattia di base. Sulla base di queste evidenze, si può affermare che, nonostante un buon recupero funzionale, la presenza della fatica può essere interpretata come un disturbo strettamente correlato alla patologia polineuropatica, persistente anche a lungo termine e di tale entità da configurare un quadro di "sindrome da fatica malattia-relata".

Le miopatie metaboliche in cui è presente fatica possono essere così classificate:

- Disturbi del metabolismo del glicogeno:
 - Glicogenosi di tipo V, VII, X
- Disturbi del metabolismo lipidico:
 - Deficit di carnitina-palmitoil transferasi
- Miopatie da accumulo lipidico con deficit di carnitina primitivo o secondario (difetti della beta-ossidazione)
- Deficit di mioadenilatodeaminasi

Tutte queste forme sono caratterizzate da un diverso grado di intolleranza all'esercizio fisico, che può essere associato a crampi o contratture e a mioglobinuria. Le patologie sopra elencate possono essere distinguibili sul piano clinico in relazione alla modalità e alla latenza con cui insorge l'affaticabilità: nelle glicogenosi è presente un'intolleranza all'esercizio strenuo e di breve durata, con possibilità di adattamento allo sforzo se si supera senza danno la fase iniziale (fenomeno "second wind" per supplenza del metabolismo energetico lipidico); al contrario, nei difetti del metabolismo lipidico è tipica un'intolleranza allo sforzo prolungato, la cui insorgenza è facilitata da basse temperature ambientali e da condizioni di digiuno.

Infine, il deficit di mioadenilatodemianasi, che implica una disfunzione del metabolismo delle purine, è una condizione molto diffusa caratterizzata da mialgie e affaticabilità aspecifiche. Il dato clinico in queste patologie è comunque sostanzialmente insufficiente a permettere una definizione diagnostica, per cui ci si avvale di valutazioni stru-

mentali e laboratoristiche, tra cui ricordiamo il dosaggio di creatinfosfochinasi, la determinazione del lattato ed ammonio basali e dopo sforzo ischemico, lo studio elettromiografico e bioptico.

Le caratteristiche della fatica centrale sono molto diverse, e così riassumibili:

- Persistente sensazione soggettiva di stanchezza
- Difficoltà/impossibilità ad iniziare o a portare a termine task attentivi (fatica mentale) o attività fisiche (fatica fisica) che richiedano una motivazione personale
- Assenza di deficit di forza o decadimento cognitivo clinicamente evidenti
- Può essere presente, transitoriamente, in condizioni di stress emotivo, carenza di sonno, durante un'infezione virale acuta e nelle donne in menopausa
- I pazienti con fatica centrale hanno meno difficoltà ad eseguire compiti se ricevono stimoli provenienti dall'ambiente esterno
- Esiste una discrepanza tra l'entità dello sforzo fisico o mentale effettuato e la percezione interna dello sforzo stesso? l'attività viene "vissuta" come molto più impegnativa di quanto realmente è

La gravità della fatica centrale non è correlata alla natura o alla gravità della malattia di base; può essere una sensazione diffusa (sensazione di fatica generalizzata, un tempo definita "neurastenia") o focale (fatica nella visione in un occhio, o fatica localizzata ad un arto; fatica nello svolgere un compito specifico). Si associa frequentemente ad altri sintomi, quali malessere generale, dolore, disturbi del sonno, cefalea quotidiana.

Non esiste in questo caso un test diagnostico specifico; generalmente i disturbi neurologici nei quali è possibile rilevare fatica centrale sono molto numerosi, e accanto a quelli idiopatici (il cui prototipo è la sindrome da fatica cronica), troviamo diverse patologie sintomatiche, quali la fatica post-stroke, nei disordini cerebrovascolari cronici (ecnfefaloptai muitliinfartuale), le malattie degenerative, la sclerosi multipla e disturbi sonno-relati.

L'insorgenza di fatica dopo uno stroke ischemico è ormai confermata da numerosissimi dati di letteratura, e la correlazione tra evento ischemico ed insorgenza di fatica sembra essere particolarmente stretta quando la sede dell'insulto vascolare è a livello di talamo o delle strutture troncoencefaliche. In quest'ultimo caso si può ipotizzare che la fatica sia causata da un danno a livello del sistema reticolare attivatore, e cioè a quel sistema neuronale che contribuisce al mantenimento di un livello "tonico" di attenzione nei confronti degli stimoli ambientali circostanti. Anche nelle cerebrovasculopatie croniche la fatica non è rilevabile unicamente nei soggetti con sequele neurologiche, ma può coesistere ad una condizione di buon recupero funzionale, configurando quindi nuovamente un quadro di "malattia fatica-relata". Nelle patologie coinvolgenti i gangli della base, prima fra tutte il morbo di Parkinson, la fatica sembra legata all'interruzione della connessione tra corteccia prefrontale e talamo, o ad un difetto di integrazione degli input a livello limbico; a volte non solo accompagna, ma addirittura precede la comparsa della sintomatologia neurologica vera e propria di alcuni mesi.

Nell'elenco delle patologie associate a fatica centrale non può mancare la sclerosi multipla, in cui la fatica è presente in un'elevatissima percentuale di soggetti, e spesso rappre-

senta uno dei tre sintomi più disabilitanti riferiti dal paziente. Alcuni Autori hanno dimostrato la presenza di una ridotta resintesi di fosfocreatina a livello muscolare nei pazienti affetti da Sclerosi Multipla. Altri studi con tecniche avanzate di risonanza magnetica hanno evidenziato un ipometabolismo a livello corticale, della sostanza bianca prefrontale, del putamen e dell'area supplementare motoria, e un ipermetabolismo del verme cerebellare e cingolo, correlati all'entità della fatica quantificata con la FSS; l'analisi dei pazienti con Sclerosi Multipla mediante risonanza magnetica funzionale ha permesso di evidenziare un differente pattern di attivazione da movimento tra pazienti con e senza fatica e di correlare in maniera significativa il punteggio ottenuto alla FSS e il pattern di attivazione talamica, parietale controlaterale e rolandica ipsilaterale. Queste varie evidenze permettono di concludere che fatica e faticabilità muscolare sono fenomeni che caratterizzano pazienti affetti da sclerosi multipla, ma i due fenomeni non sono tra loro strettamente associati. Entrambi sono stati correlati prevalentemente a disfunzioni intracorticali. La faticabilità muscolare è misurabile con test biomeccanici/neurofisiologici, mentre sono poco indagati i correlati morfofunzionali.

Da ultimo ricordiamo l'affaticabilità conseguente a disturbi respiratori sonno-relati (sindrome delle apnee morfeiche) e riportiamo di seguito la vasta schiera di farmaci potenzialmente responsabili di fatica iatrogena.

- Antiipertensivi
 - Atenololo (+++), Benzapril (+), Clonidina (+++), Diltiazem (+), Doxazocina (++) , Labetalolo (+), Metoprololo (++) , Nifedipina (++) , Perindopril (+), Prazosina (+)
- Antiinfiammatori
 - Ketoralac (+), Naprossene (+)
- Antipsicotici
 - Clozapina (+++), Olanzapina (++) , Risperidone (++)
- Antiasmatici
 - Fluticasone (+++), Terbutalina (++)
- Analgesici
 - Butalbital (f), Fentanil (++) , Morfina (f), Tramadolo (++)
- Anticonvulsivi
 - Carbamazepina (mf), Felbamato (+++), Valproato (+++), Gabapentin (+++), Lamotrigina (++) ,
- Antidepressivi
 - Clomipramina (+++), Fluoxetina (++) , Fluvoxamina (++) , Mirtazapina (+++), Paroxetina (++) , Sertralina (++) , Venlafaxina (+++)
- Antiistaminici
 - Cetirizina (++) , Azelastina (++) , Terfenadina (+)
- Cardiologici
 - Atenololo (+++), Benzapril (+), Clonidina (+++), Diltiazem (+), Doxazocina (++) , Labetalolo (+), Metoprololo (++) , Nifedipina (++) , Chininoil (+)

- Antidiabetici
 - Glipizide (+)
- Gastrointestinali
 - Granisetron (++), Metoclopramide (+)
- Urologici
 - Terazosina (++)
- Endocrinologici
 - Progestinici (+)

Legenda: f =frequente; mf= molto f.;+= 5-10%; ++= 10-25%; +++=25-50%;
++++ > 50%

BIBLIOGRAFIA

- 1) Chaudhuri A, Behan PO. Fatigue in neurological disorders. *Lancet*. 2004 Mar 20;363(9413):978-88.
- 2) Keesey JC. Clinical evaluation and management of myasthenia gravis. *Muscle Nerve*. 2004 Apr;29(4):484-505.
- 3) Merkies IS, Schmitz PI, et al. Fatigue in immune-mediated polyneuropathies. European Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment (INCAT) Group. *Neurology*. 1999 Nov 10;53(8):1648-54.
- 4) Miller RG. Role of fatigue in limiting physical activities in humans with neuromuscular diseases. *Am J Phys Med Rehabil*. 2002 Nov;81(11 Suppl):S99-107.
- 5) De Groot MH, Phillips SJ, et al. Fatigue associated with stroke and other neurologic conditions: Implications for stroke rehabilitation. *Arch Phys Med Rehabil*. 2003 Nov;84(11):1714-20.
- 6) Friedman JH, Chou KL. Sleep and fatigue in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2004 May;10 Suppl 1:S27-35.
- 7) Kent-Braun JA, Sharma KR, et al. Postexercise phosphocreatine resynthesis is slowed in multiple sclerosis. *Muscle Nerve*. 1994 Aug;17(8):835-41.
- 8) Filippi M, Rocca MA, Functional magnetic resonance imaging correlates of fatigue in multiple sclerosis. *Neuroimage*. 2002 Mar;15(3):559-67.
- 9) Fatigue and Multiple Sclerosis MS council for Clinical Practice Guidelines PVA 1998.

La cancer-related fatigue

S. Spazzapan, C. Simonelli, A. Giacalone, A. Bearz, U. Tirelli
Oncologia Medica, Aviano (PN)

In questi ultimi anni la cancer-related fatigue (CRF) ha ricevuto grande attenzione da parte dei ricercatori a causa della sua elevata frequenza tra i pazienti oncologici. Secondo molti autori, la *fatigue* è il sintomo cronico più frequente in pazienti malati di cancro. Ashbury ha studiato 913 pazienti che avevano ricevuto un trattamento antitumorale nei precedenti 2 anni: la *fatigue* veniva segnalata dal 78% dei pazienti ed il 71% di questi ultimi riferiva che essa interferiva con le normali attività della vita quotidiana. Hopwood, 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 del 80% dei pazienti. In pazienti con malattia metastatica, l'astenia superava il 75%. La *fatigue* coinvolge pertanto tutte le fasi della malattia ed è presente anche diversi mesi dopo la fine delle cure e a notevole distanza di tempo dall'avvenuta guarigione. Tale elemento l'accomuna a una altra forma di astenia patologica: la sindrome da stanchezza cronica (CFS). La CRF comporta un peggioramento della qualità di vita dei pazienti, può essere una delle cause di interruzione dei trattamenti e può far aumentare i costi di gestione da parte del servizio sanitario. Spesso però è scarsamente considerata dal clinico, la cui attenzione rimane per lo più focalizzata sul sintomo dolore e sulla sopravvivenza libera da malattia, nonostante il notevole impatto della *fatigue* sulla qualità della vita del paziente. Nei pazienti con età >70 la *fatigue* è presente nel 70-99% dei casi. Ciò nonostante, pochi studi hanno valutato la CRF nella popolazione oncologica anziana.

L'ipotesi patogenetiche sono molteplici.

Secondo l'ipotesi vagale, il rilascio di citochine neuroattive come la serotonina (5-HT), l'interleuchina-1, e il TNF· attiva una popolazione di fibre vagali afferenti (soprattutto dalle sedi viscerali) che convogliano i segnali dalla periferia a livello cerebrale coinvolgendo i motoneuroni. Essi provocano una riduzione del tono muscolare e conseguente sensazione di astenia. Inoltre va segnalato che le stesse citochine IL-1 e TNF· inducono una più breve sopravvivenza dei globuli rossi contribuendo all'anemia e all'astenia.

L'ipotesi del metabolismo muscolare sostiene che la neoplasia e/o il trattamento antitumorale possono portare a una alterazione del meccanismo di rigenerazione dell'ATP a livello muscolare scheletrico. Ciò provoca modifiche nell'interazione tra actina e miosina riducendone la forza muscolare e comportando una successiva sensazione di astenia.

Andrews et coll. ipotizzano che alti livelli di 5-HT in specifiche regioni cerebrali provochino una riduzione della conduzione dei motoneuroni con una minore capacità a svolgere attività fisiche.

Anche l'asse ipotalamo-ipofisario sembra essere coinvolto nella genesi della *fatigue*. È di comune riscontro che la *fatigue* può insorgere dopo un qualsiasi trattamento

antineoplastico sia esso un trattamento chirurgico, radioterapico, chemioterapico o immunologico.

È stato dimostrato che l'insorgenza e la gravità della fatigue in pazienti sottoposti a chirurgia possono dipendere dal tipo di anestesia e dall'aggressività dell'intervento.

Circa il 70-80% di pazienti trattati con radioterapia riferisce presenza di CRF. La fatigue può essere presente già dal primo giorno di radioterapia e in genere aumenta con la continuazione del trattamento. Il plateau viene raggiunto tra la seconda e la quarta settimana. Alla fine della radioterapia l'astenia gradualmente si attenua fino a scomparire, nella maggior parte dei casi nell'arco dei primi 3-6 mesi. L'astenia provocata dalla chemioterapia può essere correlata all'anemia indotta dai farmaci stessi, all'accumulo di prodotti di distruzione cellulari o all'effetto diretto di alcuni antitumorali. Secondo Greene et al. la fatigue compare 24 – 48 ore dopo il trattamento e migliora prima del ciclo seguente. Essa è spesso dose-correlata.

Un'altra causa spesso correlata alla CRF è l'anemia. Liao e coll. hanno dimostrato una correlazione inversa tra i livelli di emoglobina e gravità della fatigue in pazienti affetti da cancro di età >60 anni. In questo contesto, il 66% dei pazienti con Hb <12 g/dl e il 34% di quelli con Hb \geq 12 g/dl segnalavano una difficoltà nelle attività quotidiane. L'emoglobina media nei pazienti che riportavano una fatigue di 1-3 (di una scala da 0 a 10) era 11.9 g/dl; 10.8 g/dl per quelli che riportavano una fatigue di 4-6 e 10.0 g/dl di emoglobina per quelli che riportavano un punteggio >6. Anche lo studio di Cella va in questa direzione. L'autore, infatti, ha rilevato che il 25% dei pazienti affetti da tumore con valori di emoglobina \leq 12 g/dl riportava una fatigue tale da renderli inabili al lavoro rispetto al 8% dei pazienti con emoglobina \geq 12 g/dl

Leziologia, spesso multifattoriale, richiede un trattamento impostato sulla corretta valutazione del sintomo fatigue e delle possibili concause della CRF (anemia; disturbi endocrini, metabolici; alterazioni del tono dell'umore).

Tra le terapie farmacologiche un recente studio dimostra che il methyphenidato somministrato per os (max 20 mg/die) per 7 giorni può alleviare la CRF, anche quella indotta da farmaci oppioidi utilizzati a scopo analgesico. Anche la carnitina ed il bupropione si sono dimostrati efficaci nel ridurre la fatigue.

Alcuni clinici utilizzano con successo il prednisone a bassi dosaggi. Esso sembra ridurre la fatigue soprattutto in pazienti affetti da neoplasia prostatica.

Naturalmente la correzione dell'anemia con eritropoietina alfa o darbopoietina alfa ha dimostrato in molti studi, anche randomizzati, di ridurre in maniera significativa il numero di emotrasfusioni e di migliorare significativamente il sintomo della fatigue. La correzione dell'anemia deve includere naturalmente anche la correzione delle sue cause (sanguinamento, carenza di ferro, carenza di folati e vitamina B12).

L'astenia, al pari degli altri sintomi che possono essere espressione sia del distress emozionale che dei trattamenti antineoplastici effettuati, merita da parte del medico oncologo e non, la massima attenzione, e impone la necessità di approntare gli strumenti necessari per definirla e trattarla in maniera scientificamente ineccepibile e clinicamente efficace.

Il substrato patogenetico della fatica

E. Pizzigallo

Clinica delle Malattie Infettive, Università “G. D’Annunzio”- Chieti

Una stanchezza spontanea è indice di malattia (*Ippocrate-Aforismi II.v*).

La *fatica* è uno dei principali sintomi, se non il principale, che determina il peggioramento della qualità della vita nei pazienti con malattie neurologiche croniche o con neoplasie^{1,4}.

Uno stato di astenia o di affaticamento è al primo posto, anche come intensità, tra i principali sintomi che affliggono i pazienti con infezione da HIV⁵ e la sua prevalenza varia dal 37,8% al 56,8% in rapporto allo stadio clinico della malattia³. La fatica rappresenta inoltre la manifestazione extraepatica più frequente ad osservarsi nei pazienti con epatite cronica C (prevalenza: 50-67%)¹³. Essa contribuisce al peggioramento della qualità della vita in molte altre condizioni patologiche nelle quali tuttavia gli score QoL rilevati sono comunque sempre al di sopra di quelli osservati nella cosiddetta “Sindrome da fatica cronica” (CFS) in cui si attesterebbero intorno ai valori di $12,57 \pm 4,97^2$.

La percezione della fatica è 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*⁶.

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 metaboliche, dell'ipotiroidismo, delle miopatie mitocondriali, ecc.

La caratteristica della fatica centrale è una sensazione di costante esaurimento. La sua severità è indipendente dalla natura e dalla severità della malattia di base che la sostiene (es.: sclerosi multipla, m. 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 SNC e dell'apparato endocrino (in particolare dell'asse ipotalamo-ipofisorenale). 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 e eziologia, non ultima la depressione primaria, la fatica ha ricevuto più recentemente 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 caso⁶ in sostituzione di quella elaborata dagli stessi CDC nel 1988⁸. Essa ha riscosso un consenso pressochè universale che ne ha permesso un migliore inquadramento nell’ambito delle altre forme di fatica cronica (secondarie o “idiopatiche”). Gli studi fino ad ora effettuati, compresi 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 multifattoriale: esse potrebbe anche includere patologie diverse da un punto di vista eziopatogenetico ma che si manifestano con gli stessi sintomi¹⁴.

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 paziente¹². Essi sono: infezioni latenti e/o croniche, disfunzioni immunitarie e/o neuroendocrine, tossici ambientali e/o alimentari, fattori psicologici e comportamentali.

Tra gli eventi scatenanti, in soggetti probabilmente 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. Queste ultime, facilitando il riattivarsi di infezioni latenti, potrebbero a loro volta mantenere il circolo vizioso che, attraverso un’attivazione cronica del sistema immunitario, ha costituito per lungo tempo uno dei più accreditati substrati patogenetici per il mantenimento di uno stato di affaticamento cronico e degli altri sintomi correlati.

Rimandando alle numerose rassegne sintetiche sull’argomento per la disamina dei numerosi agenti infettivi implicati, mi preme qui solo sottolineare come la cosiddetta “sindrome da fatica cronica post-infettiva o post-virale” ha ormai una sua precisa collocazione nosografica e trova sempre più frequenti riscontri nella pratica clinica in molti pazienti con CFS in cui la sequenza temporale tra evento infettivo ed insorgenza del complesso sindromico è così evidente e ben documentabile che risulta difficile non riconoscere al primo un ruolo scatenante del secondo. Ciò vale soprattutto per l’infezione da virus di Epstein-Barr e per altri virus erpetici (HHV6 ed HVZ in particolare), ma anche per numerosi agenti di altre infezioni persistenti e croniche che sembrano essere implicati¹².

I casi di CFS post-infettiva rappresentano tuttavia solo una parte (46,8% nella casistica dell’Università di Chieti) delle sindromi che rientrano nella definizione di caso dei CDC del 1994. Nei casi di CFS non post-infettiva è possibile tuttavia individuare fattori tossici, neuroendocrini e perfino psichiatrici che potrebbero agire da fattori scatenanti. Benché quelli psichiatrici non sono stati fatti rientrare giustamente nella definizione di caso di CFS, meritano tuttavia di essere studiati, magari separatamente, in quanto potrebbero confluire anch’essi in un unico meccanismo patogenetico.

Infatti le alterazioni immunologiche indotte dalla depressione primaria sono abbastanza simili a quelle riscontrate in corso di CFS, con la sola eccezione, riscontrata dal nostro gruppo¹¹, della significativa riduzione di endorfine in quest'ultima sindrome sia rispetto ai controlli che rispetto ai pazienti con depressione primaria; questi ultimi hanno presentato livelli di endorfine significativamente più elevati rispetto ai controlli.

Nell'ambito degli studi volti ad individuare il substrato patogenetico fondamentale della fatica (periferica e/o centrale), un ruolo determinante è stato attribuito, in questi ultimi anni, al danno ossidativo che, secondo l'ipotesi avanzata da Pall¹⁰, deriverebbe dal rilascio di citochine proinfiammatorie 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, era già stato evidenziato in passato nel muscolo scheletrico di pazienti affetti da CFS. Più recentemente ricerche del nostro gruppo hanno individuato nella CFS, a livello muscolare, alterazioni del metabolismo ossidativo, con accumulo dei radicali liberi e conseguente alterazione dei lipidi di membrana⁷.

Inoltre è stata evidenziata una chiara correlazione tra i sintomi muscolo-scheletrici dei pazienti con CFS ed i marcatori dello stress ossidativo nel sangue¹⁶ confermando per altro un'osservazione analoga di ricercatori australiani¹⁵.

Lo stress ossidativo potrebbe quindi rappresentare l'elemento unificante che collega tra di loro le varie ipotesi patogenetiche della fatica. Esso permette di allargare il discorso della CFS alle altre numerose patologie croniche in cui la fatica rappresenta spesso il sintomo più rilevante. Tra queste le infezioni da HIV ed HCV possono rappresentare, proprio perché ben definite da un punto di vista eziologico, un terreno fertile per gli approfondimenti di ordine patogenetico prima e per gli sviluppi di ordine terapeutico poi.

Peraltro la produzione di ROS a livello mitocondriale sembra avere un ruolo anche nella patogenesi del danno epatico in corso di epatite C⁹.

Rimane comunque da identificare il livello in cui si esplica il danno che è alla base della "fatica": a livello centrale (SNC, apparato neuroendocrino, citochine, ecc.), a livello periferico (trasmissione neuromuscolare, fibra nervosa, fibra muscolare, ecc.) o ad entrambi i livelli.

Per le forme di fatica post-infettive o para-infettive vi è poi da stabilire se il danno è diretto (es.: virus-indotto) o immunomediato. Su questi punti la discussione è ancora estremamente aperta ed anche per questo lo studio di sindromi caratterizzate da fatica cronica, ma da eziologia ben definita, potrebbe contribuire a chiarirne molti aspetti.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Ahlberg K., Elkman T., Gaston-Johansson F., Mock V. Assessment and management of cancer-related fatigue in adults. *Lancet* 2003; 362: 640-50.

- 2) Andersson J.S., Ferrans C.E. The quality of life of persons with chronic fatigue syndrome. *J Nerv Ment Dis* 1997; 185: 359-67.
- 3) Breitbart W., McDonald M.V., Rosenfeld B., Monkman N.D., Passik S. Fatigue in ambulatory AIDS patient. *J Pain Symptom Manage* 1998; 15: 159-67.
- 4) Chaudhuri A., Behan P.O. Fatigue in neurological disorders. *Lancet* 2004; 363: 978-88.
- 5) Fantoni M., Ricci F., Del Borgo C., Izzi I., Damiano F., Moscati A.M., Marasca G., Bevilacqua N., Del Forno A. Multicentre study on the prevalence of symptoms and symptomatic treatment in HIV infection. Central Italy PRESINT Group. *J Palliat Care* 1997; 13: 9-13.
- 6) Fukuda K., Straus S.E., Hickie I., Sharpe M.C., Dobbins J.G., Komaroff A.L., and the International Chronic Fatigue Syndrome Study Group. The chronic fatigue syndrome: a comprehensive approach to its definition and study. *Ann Intern Med* 1994; 121: 953-9.
- 7) Fulle S., Mecocci P., Fanò G., Vecchini A., Racciatti D. et al. Specific oxidative alterations in vastus lateralis muscle in patients with the diagnosis of chronic fatigue syndrome. *Free Rad Biol Med* 2000; 29: 1252-9.
- 8) Holmes G.P., Kaplan J.E., Gantz N.M., Komaroff A.L., Schonberger L.B., Straus S.E., Jones J.F., DuBois R.E., Cunningham-Rundles C., Pahwa S., Tosato G., Zegans L.S., Purtilo D.T., Brown N., Schooley R.T., Brus I. Chronic Fatigue Syndrome: A Working Case Definition. *Ann Intern Med* 1988; 108: 387-9.
- 9) Okuda M., Li K., Beard M.R., Showalter L.A., Scholle F., Lemon S.M., Weinman S.A. Mitochondrial injury, oxidative stress, and antioxidant gene expression are induced by hepatitis C virus core protein. *Gastroenterol* 2002; 122: 366-75.
- 10) Pall M.L. Elevated, substained perossinitrite levels as the cause of chronic fatigue syndrome. *Med Hypotheses* 2000; 54: 115-25.
- 11) Panerai A., Vecchiet J., Panzeri P., Meroni P.L., Scarone S., Pizzigallo E. et al. Peripheral blood mononuclear cell beta-endorphin concentration is decreased in chronic fatigue syndrome and fibromyalgia but non in depression: preliminary report. *Clin J Pain* 2002; 18: 270-3.
- 12) Pizzigallo E. 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, 2003: 35-70.
- 13) Poynard T., Cacoun P., Ratziu V., Myers R.P., Dezailles M.H., Mercadier A. et al. Fatigue in patients with chronic hepatitis C. *J Viral Hepatitis* 2002; 9: 295-303.
- 14) Racciatti D., Barberio A., Vecchiet J., Pizzigallo E. Clinical and Pathogenetical Characterization of 238 Patients of a Chronic Fatigue Syndrome Italian Center. *J Chronic Fatigue Syndrome* 1999 ; 5: 61-70.
- 15) Richards R.S., Roberts T.K., McGregor N.R., Dunstan R.H., Butt H.L. Blood parameters indicative of oxidative stress are associated with symptom expression in chronic fatigue syndrome. *Redox Rep* 2000; 5: 35-41.
- 16) Vecchiet J., Cipollone F., Falasca K., Mezzetti A., Pizzigallo E., Bucciarelli T. et al. Relationship between musculoskeletal symptoms and blood markers of oxidative stress in patients with chronic fatigue syndrome. *Neurosci Lett* 2003; 335: 151-4.

Inquadramento clinico diagnostico della C.F.S.

D. Racciatti

Clinica delle Malattie Infettive, Università “G. D’Annunzio” - Chieti

La Sindrome da Fatica Cronica (CFS) costituisce il sottogruppo più significativo di una patologia assai diffusa nella popolazione generale, in associazione ad altri sottogruppi che includono la “fatica prolungata”, ossia una fatica persistente da almeno un mese, e la “fatica cronica idiopatica” che si distingue dalla CFS per la non rispondenza dei criteri di carattere diagnostico⁹. Attualmente non esistono test diagnostici specifici per la CFS e le indagini laboratoristico-strumentali hanno solamente lo scopo di escludere altre patologie note che possano giustificare la sintomatologia riferita da tali pazienti. Inoltre, non sono disponibili al momento terapie specifiche e mirate, dato che la eziopatogenesi della sindrome rimane ancora in parte non chiarita e pertanto vengono impiegate solo terapie sintomatiche, quali magnesio solfato, acidi grassi poliinsaturi, farmaci antiossidanti, carnitina, antidepressivi.

Sebbene alcune forme di CFS siano riconducibili a cause ben precise, come quelle dovute ad esposizione a tossici ambientali e/o alimentari^{2, 5, 11, 13, 20}, nella maggioranza dei casi l’eziologia non è ancora ben definita. Tuttavia, dagli studi eziopatogenetici condotti fino ad ora può delinarsi un quadro, ove la CFS viene a collocarsi in un crocevia nel quale si incontrano meccanismi patogenetici più svariati, non tutti del resto necessariamente presenti in ogni singolo paziente ma tutti comunque in grado di interagire in qualche modo tra di loro: infezioni virali latenti e/o croniche, disfunzioni immunologiche e neuroendocrine, fattori psicologici, ambientali e comportamentali^{15, 16}. Rimane tuttavia da capire se ognuno dei diversi momenti patogenetici è responsabile di un certo numero di sintomi, e quindi di un sottogruppo di pazienti con CFS, o se tutti contribuiscono, in varia misura, al determinismo della malattia.

Dal 1° gennaio 1992, presso la Clinica delle Malattie Infettive dell’Università “G. D’Annunzio” di Chieti è stato attivato un Centro di Riferimento Nazionale per lo Studio della CFS da parte del Laboratorio di Epidemiologia e di Statistica dell’Istituto Superiore di Sanità. Obiettivi del nostro Centro sono: stabilire le dimensioni del fenomeno CFS in Italia; analizzarne le caratteristiche demografiche, cliniche e di laboratorio; e soprattutto individuarne gli eventuali parametri anamnestici, clinici e laboratoristico-strumentali che consentano di differenziare i casi di CFS da altre patologie, organiche e non, ben definite, in particolare dalle sindromi psichiatriche maggiori, prime fra tutte la depressione maggiore. Per l’esattezza, l’intento delle indagini effettuate presso il nostro Centro è quello di individuare esami eventualmente dotati di una specificità selettiva per la CFS, tanto da poterli considerare marcatori diagnostici per questa sindrome.

A tale scopo, i pazienti afferenti al nostro Centro vengono avviati ad un iter diagnostico da noi man mano delineato alla luce dell'esperienza sulla CFS accumulata nel corso degli anni. Per formulare e/o escludere la diagnosi di CFS viene utilizzata la definizione di caso operativa, elaborata nel 1994 dai CDC statunitensi, con relativo score⁹. Inoltre, abbiamo collaborato con l'Istituto Superiore di Sanità ad un'indagine epidemiologica volta proprio a valutare la validità della revisione di caso operata dai CDC Americani nel 1994, comparando le due definizioni di caso, rispettivamente del 1988 e del 1994.

Nei pazienti con CFS confermata vengono effettuati poi esami di laboratorio volti principalmente ad escludere alterazioni indicative di patologie organiche ben definite, ma nello stesso tempo con l'intento di individuare eventuali anomalie peculiari della CFS.

Il secondo passaggio dell'approccio metodologico ai pazienti con sospetta CFS prevede una valutazione del profilo psichiatrico di questi pazienti da parte dei Colleghi della Cattedra di Psichiatria. Essa consta di un'intervista psichiatrica da parte dello specialista e di una batteria di tests psicometrici, ove figurano il Minnesota Multiphasic Personality Inventory (M.M.P.I), ed il test di Hamilton con lo score per l'ansia e per la depressione. Al termine, la diagnosi psichiatrica viene redatta con l'ausilio delle informazioni ricavate dai dati neuropsicologici e psicopatologici, in conformità con il DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - Fourth Edition).

I pazienti che dopo queste prime valutazioni generali possono essere inquadrati in una diagnosi presunta di CFS vengono avviati ad una serie di indagini più mirate per lo studio della sindrome, ed in particolare: studio delle sottopopolazioni linfocitarie (CD4+, CD8+, CD56+); valutazione del ritmo circadiano di cortisolo (CS), prolattina (PRL), ormone tireotropo (TSH), ormone adrenocorticotropo (ACTH) e deidroepiandrosterone (DHEA-S); test da stimolo al buspirone con determinazione delle concentrazioni basali e al picco di prolattina e GH, esprimendo tali differenze come percentuale di massimo incremento; valutazione estesiologica parietale, attraverso la misurazione delle soglie del dolore alla stimolazione pressoria ed elettrica dei tessuti cutaneo, sottocutaneo e muscolare mediante algometro di Fischer⁸; ricerca di un'eventuale disfunzione del sistema nervoso autonomo (S.N.A.) mediante tilt table test; valutazione ortottica, con studio della funzione oculomotoria (analisi dei movimenti extraoculari, della convergenza oculare, e della capacità di fusione dell'immagine per vicino e per lontano) e di altri parametri di funzionalità oculare (test di Shirmer e tempo di rottura del film lacrimale); valutazione otorinolaringoiatrica con decay-test prolungato e potenziali evocati uditivi (ABR).

Venendo ai risultati, i dieci anni e più che il nostro Centro ha dedicato e continua a dedicare allo studio della CFS ci consentono, sia pure con ancora diverse problematiche "aperte", di trarre alcune brevi ma importanti conclusioni con l'intento di soddisfare almeno una parte degli obiettivi prefissati.

Nonostante il considerevole bacino d'utenza di pazienti con sospetta CFS che affierisce regolarmente presso il nostro Centro, è difficile avere un'idea delle esatte dimensioni di questo fenomeno morboso in Italia, e ancor più se volessimo considerare il tasso di prevalenza di CFS nella nostra regione, dal momento che molti dei pazienti arruolati nel nostro studio provengono da altre regioni italiane.

Il fatto che solo il 40% circa dei pazienti da noi valutati abbia ricevuto una diagnosi certa di “Sindrome da Fatica Cronica” indica inoltre che occorrerebbe una più accurata selezione a monte, con coinvolgimento e maggiore sensibilizzazione dei medici di base. Ciò si potrebbe riflettere su una più concreta acquisizione delle dimensioni del fenomeno CFS in Italia e, ancor prima, dell’impatto epidemiologico del sintomo “fatica” nel territorio nazionale.

Le caratteristiche demografiche e clinico-epidemiologiche dei nostri pazienti ci inducono ad affermare che anche in Italia, come in altri Paesi, prevale l’interessamento del sesso femminile (66.2%) e di un’età media relativamente giovanile (37.7 ± 11.2 aa), mentre all’esordio i fattori “trigger” possono essere svariati: patologie infettive in 113 pazienti, peraltro per lo più aspecifiche, di tipo simil-influenzale; fattori tossici in 7 casi; fattori stressanti in 81 pazienti. In 33 casi peraltro non è stato possibile identificare uno specifico agente causale.

Lo studio della prevalenza dei sintomi riferiti dai nostri pazienti non ha evidenziato peculiarità degne di nota, fatta eccezione per una pressochè costante presenza di sintomi neuropsicologici (soprattutto difficoltà di concentrazione e disturbi della memoria a breve termine), a conferma, assieme con i dati della SPET cerebrale che alcuni dei nostri pazienti hanno effettuato, che il sistema nervoso centrale costituisce uno dei principali bersagli che la noxa patogena, quale essa sia, finisce con il colpire.

Gli esami di laboratorio anche se da un lato continuano ad offrirci uno scarso ausilio nella caratterizzazione dei pazienti con CFS, dall’altro rivestono una considerevole importanza perlomeno nell’escludere altre patologie accomunate dagli stessi sintomi. Indubbiamente, il problema di identificare marcatori di laboratorio specifici per la CFS è sentito ampiamente, e ciò giustifica le svariate ricerche che sono state condotte in questo senso in svariati Paesi^{6, 21}.

Più interessanti sembrano essere i risultati ottenuti dagli studi immunologici e neuroendocrini. Lo studio dell’assetto immunitario dei pazienti con CFS, comparato con quello di soggetti sani di controllo, ha infatti mostrato anomalie a nostro parere peculiari della sindrome, e che comunque concordano con i dati della letteratura^{12, 18}. In particolare, il significativo decremento delle cellule T CD8+, con relativo incremento del rapporto CD4/CD8, potrebbe svolgere un ruolo chiave nell’indurre un cronico e persistente stato di attivazione immunitaria, se da ulteriori tipizzazioni linfocitarie che ci siamo prefissi di effettuare verrà confermato quanto già riportato in letteratura, ossia di un prevalente coinvolgimento delle cellule T CD8+ “suppressor” (CD8+CD11b+) che, in quanto deficitarie, non “arginerebbero” più la risposta fisiologica del sistema immunitario comunemente osservata ogni qualvolta si venga a contatto con tutto ciò che viene definito “non-self”. Inoltre il significativo decremento delle cellule NK CD56+ in corso di CFS potrebbe contribuire nel determinismo di ricorrenti episodi infettivi osservati in almeno un sottogruppo di pazienti, visto il ruolo di “sentinella” svolto da queste cellule, impegnate nella prima fase, aspecifica, di riconoscimento e quindi di aggressione del “non-self”.

Il profilo del ritmo circadiano ormonale dei nostri pazienti è risultato preservato, ma ciò non ci consente di escludere un coinvolgimento dell’ipotalamo nella patogenesi del-

la sindrome se si considerano le innumerevoli funzioni svolte da questa ghiandola. Ciò che però sembra assai interessante, e che quindi merita di essere sottolineato, è l'andamento cronobiologico della prolattina nei diversi gruppi di pazienti esaminati: i valori del mesor di PRL più elevati nei pazienti con CFS rispetto ai pazienti con depressione maggiore "pura" supportano l'ipotesi di una sovraregolazione dei recettori serotoninergici in corso di CFS. Inoltre, questa osservazione è altamente suggestiva per ipotizzare che alla base della sintomatologia depressiva pur riferita dai pazienti con CFS, vi sia un meccanismo fisiopatologico ben distinto rispetto a quello che interviene nel corso della depressione "pura".

Infine il test al bupirone effettuato nei nostri pazienti ha confermato l'esistenza di una sovraregolazione dei recettori 5HT_{1A} ipotalamici in corso di CFS come segnalato dalla letteratura¹, ma soprattutto ha evidenziato un incremento di prolattina più marcato nei pazienti con CFS se confrontato con quello osservato nei pazienti con depressione "pura". Per tale motivo, esso è stato individuato come test utile nella diagnostica differenziale tra CFS e depressione maggiore.

I risultati dell'esame estesiologico nei pazienti con CFS hanno evidenziato uno stato di iperalgesia generalizzata solamente a livello muscolare. Ciò indica innanzitutto una diversificazione netta della sindrome nei confronti della fibromialgia e della sindrome miofasciale, e consente pertanto di proporre l'esame estesiologico come test di routine in aiuto alla diagnosi differenziale in caso di dolore/fatica muscolo-scheletrici cronici di incerto inquadramento. Inoltre, il riscontro di iperalgesia muscolare diffusa ma selettiva non consentirebbe di per sé di escludere una genesi tutta centrale dei sintomi: i neuroni che elaborano il segnale muscolare non sono necessariamente gli stessi che elaborano il segnale cutaneo/sottocutaneo. Il fatto però che all'iperalgesia siano costantemente associate alterazioni locali muscolari, sia strutturali che funzionali, è a nostro parere fortemente indicativo di un significativo contributo periferico alle manifestazioni cliniche di dolore e/o fatica muscolo-scheletrica nei pazienti con CFS²², come anche dimostrato dalle indagini oculistiche e otorinolaringoiatriche: la ridotta capacità dinamica della muscolatura addetta alla funzione oculomotoria e i dati emersi dall'analisi del Decay Test Prolungato (DTP) tendono a confermare l'esistenza di anomalie per lo meno funzionali della fibra muscolare dei pazienti affetti da CFS.

Va però aggiunto che l'indagine otoneurologica è stata poi approfondita con lo studio dei potenziali evocati acustici (ABR) per valutare eventuali alterazioni della sostanza bianca encefalica e/o della giunzione cito-neurale dell'organo del Corti: in metà dei pazienti esaminati è stata documentata l'assenza della I e della III onda. In definitiva le alterazioni osservate con la metodica del DTP e quelle documentate dall'esame ABR contribuiscono a suggerire l'esistenza di almeno due tipi di anomalie: una propriamente miogena, e altre più probabilmente neurogene centrali.

Tuttavia, quale sia la genesi dei sintomi muscolo-scheletrici in corso di CFS rimane a tutt'oggi un argomento assai dibattuto: alcuni Autori sostengono che la sintomatologia muscolare della CFS sia di origine centrale sulla base del fatto che non hanno riscontrato anomalie significative all'esame biotico del tessuto muscolare nei pazienti con CFS⁷. Altri Autori invece hanno trovato modificazioni biotiche^{3, 10} che avvalorerebbero

l'ipotesi di un'origine periferica della fatica. In particolare, i risultati ottenuti presso il nostro Centro confermano l'esistenza di un danno del metabolismo ossidativo a livello muscolare: incremento dei markers di danno ossidativo a carico del muscolo (8idrossi-2-deossiguanosina, e MDA), incremento dell'attività di enzimi del sistema anti-ossidante (in particolar modo della perossidasi)¹⁰. Assai ancora più interessanti appaiono questi ultimi dati, se si considera la straordinaria analogia che essi mostrano con i dati ricavati da studiosi australiani e dal nostro gruppo di studio su campioni di plasma di pazienti con CFS^{17, 23}. Pertanto, non è certamente azzardato assimilare, almeno una quota consistente di casi di CFS, proprio alle miopatie mitocondriali, che, anche se congenite, possono manifestarsi in età adulta e sono spesso precipitate da infezioni virali o, ad esempio, da deficit di mioadenilato-deaminasi.

I risultati che abbiamo ricavato dallo studio del sistema nervoso autonomo mediante applicazione del tilt table test, concordano con i risultati riportati da altri Autori^{4, 19}. Tuttavia, occorre sottolineare che la positività del tilt table test non riveste un significato patologico, ma serve solamente ad identificare quei soggetti che possiedono la predisposizione a sviluppare una condizione di ipotensione neurologicamente mediata (INM). Alla luce di queste osservazioni, appare pertanto importante effettuare ulteriori studi in questo settore per così individuare gli eventuali meccanismi fisiopatologici che sono coinvolti nello sviluppo di una condizione di INM in corso di CFS. L'importanza di queste ricerche è ancora più evidente se si considera che da tali ricerche si potrebbe arrivare ad identificare un particolare sottogruppo di pazienti CFS potenzialmente eleggibili ad un trattamento risolutivo¹⁹.

In conclusione, a tutt'oggi restano da approfondire svariati aspetti fisiopatologici del fenomeno morboso costituito dalla CFS che, almeno in Italia, continua spesso ad essere sottovalutato dalla classe medica, o comunque troppo sbrigativamente etichettato come disturbo psichiatrico. Indubbiamente, momento fondamentale nell'inquadramento del paziente che si rivolge al medico per il persistere per un periodo più o meno protratto del sintomo "fatica" rimane l'approccio clinico-semeiologico, affiancato dal colloquio di tipo più specialistico di pertinenza psichiatrica.

Il risultato forse più positivo per la maggior parte dei pazienti da noi seguiti è stato quello di aver trovato da parte nostra attenzione. Il nostro contributo allo studio della CFS si può infatti definire come un tentativo di identificare un substrato organico che possa giustificare quella profonda convinzione di essere ammalati che emerge dal colloquio con i pazienti esaminati. In tal senso certamente appare promettente lo studio di quelle forme ad eziologia più o meno conosciuta (es.: forme ad esordio susseguente l'esposizione a fattori tossici) che possono rappresentare un modello patogenetico su cui approfondire la ricerca di altre cause che, seppur completamente diverse, agiscano con analogo meccanismo. Tra queste è evidente che un ruolo importante potrebbero avere le infezioni latenti e/o croniche di cui quelle da virus erpetici rappresentano il prototipo (HHV6 ed EBV), senza dimenticare lo stesso HIV: senza dubbio quest'ultima infezione, soprattutto dopo l'avvento della terapia HAART, rappresenta un ottimo e valido modello di patologia cronica ove viene riportata un'elevata prevalenza del sintomo fatica. Come nel caso specifico dell'HIV, così in ogni forma di patologia cronica caratterizzata dalla persistenza del sintomo fatica si

rende necessario approfondire ogni aspetto socio-economico e poi più strettamente medico relativo al paziente che ci troviamo di fronte: è infatti quanto suggerito in corso di infezione da HIV¹⁴, proprio per valutare di conseguenza anche approcci interventistici di un qualche reale beneficio sul management delle attività quotidiane svolte usualmente dai pazienti, al fine di contribuire ad alleviare questo aspecifico ma assai fastidioso problema dell'astenia, qualunque sia la causa scatenante.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Bakheit A.M.O., Behan P.O., Dinan T.G., Gray C.E., O'Keane V. Possible upregulation of hypothalamic 5-hydroxytryptamine receptors in patients with postviral fatigue syndrome. *Brit Med J* 1992; 304: 1010-12.
- 2) Behan P.O., Haniffah B.A.G. Chronic Fatigue Syndrome: A Possible Delayed Hazard of Pesticide Exposure. *Clin Infect Dis* 1994; 18 (Suppl. 1): S54.
- 3) Behan W.M.H., More A.R., Downie I., Gow J.W. Mitochondrial studies in the Chronic Fatigue Syndrome. *EOS - J Immunol Immunopharmacol* 1995; 15: 36-9.
- 4) Bou-Holaigah I., Rowe P.C., Kan J., Calkins H. The relationship between neurally mediated hypotension and the chronic fatigue syndrome. *JAMA* 1995; 274: 961-7.
- 5) Chester A.C., Levine P.H. The natural history of concurrent sick building syndrome and chronic fatigue syndrome. *J Psychiatr Res* 1997; 31 (1): 45-50.
- 6) Dunstan R.H., McGregor N.R., Roberts T.K., Butt H., Taylor W.G., Carter A. The development of laboratory-based tests in chronic pain and fatigue: essential fatty acids and cholesterol. *Proceedings First World Congress on Chronic Fatigue Syndrome and Related Disorders, Brussels 9-12 September 1999*, pag. 13.
- 7) Edwards R.H.T., Newham D.J., Peters T.J. Muscle biochemistry and pathophysiology in postviral fatigue syndrome. *Br Med Bull* 1991; 47: 826-37.
- 8) Fischer A.A. Application of pressure algometry in manual medicine. *J Man Med* 1990; 5: 145-150.
- 9) Fukuda K., Straus S.E., Hickie I., Sharpe M.C., Dobbins J.G., Komaroff A.L., and the International Chronic Fatigue Syndrome Study Group. The chronic fatigue syndrome: a comprehensive approach to its definition and study. *Ann Intern Med* 1994; 121: 953-9.
- 10) Fulle S., Mecocci P., Fanò G., Vecchini A., Racciatti D. et al. Specific oxidative alterations in vastus lateralis muscle in patients with the diagnosis of chronic fatigue syndrome. *Free Rad Biol Med* 2000; 29: 1252-9.
- 11) Gillespie N.C., Lewis R.J., Pearn J.H. Ciguatera in Australia. Occurrence, clinical features, pathophysiology and management. *Med J Aust* 1986; 145: 584-90.
- 12) Klimas N.G., Salvato F.R., Morgan R., Fletcher M.A. Immunologic Abnormalities in Chronic Fatigue Syndrome. *J Clin Microbiol* 1990; 28: 1403-10.
- 13) Landrigan P.J. Illness in Gulf War Veterans. Causes and Consequences. *JAMA* 1997; 277 (3) : 259-61.
- 14) Lee K.A., Portillo C.J., Miramontes H. The fatigue experience for women with human immunodeficiency virus. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 1999; 28: 193-200.

- 15) Pizzigallo E. 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, 2003: 35-70.
- 16) Racciatti D., Barberio A., Vecchiet J., Pizzigallo E. Clinical and Pathogenetical Characterization of 238 Patients of a Chronic Fatigue Syndrome Italian Center. *J Chronic Fatigue Syndrome* 1999; 5 : 61-70.
- 17) Richards R.S., Roberts T.K., McGregor N.R., Dunstan R.H., Butt H.L. Blood parameters indicative of oxidative stress are associated with symptom expression in chronic fatigue syndrome. *Redox Rep* 2000; 5: 35-41.
- 18) Robertson M.J., Schacterle R.S., Mackin G.A. et al. *Clin Exp Immunol* 2005; 141: 326-332.
- 19) Rowe P.C., Bou-Holaigah I., Kan J.S., Calkins H. Is neurally mediated hypotension an unrecognised cause of chronic fatigue?. *Lancet* 1995; 345: 623-4.
- 20) Shefer A., Dobbins J.G., Fukuda K., Steele L., Koo D., Nisembaun R., Rutherford G.W. Fatiguing illness among employees in three large state office buildings, California, 1993 : was there an outbreak?. *J Psychiatr Res* 1997 ; 31: 31-44.
- 21) Suhadolnik R.J., Peterson D.L., O'Brien K., Cheney P.R., Herst C.V., Reichenbach N.L., Kon N., Horvath S.E., Iacono K.T., Adelson M.E., De Meirleir K., De Becker P., Charubala R., Pfleiderer W. Biochemical evidence for a novel low molecular weight 2-5A-dependent Rnase L in chronic fatigue syndrome. *J Interferon Cytokine Res* 1997; 17: 377-85.
- 22) Vecchiet L., Montanari G., Pizzigallo E., Iezzi S., de Bigontina P., Dragani L., Vecchiet J., Giamberardino M.A. Sensory characterization of somatic parietal tissues in humans with chronic fatigue syndrome. *Neurosci Lett* 1996; 208: 1-4.
- 23) Vecchiet J., Cipollone F., Falasca K., Mezzetti A., Pizzigallo E., Bucciarelli T. Relationship between musculoskeletal symptoms and blood markers of oxidative stress in patients with chronic fatigue syndrome. *Neurosci Lett* 2003; 335: 151-4.

Fibromialgia e sindrome della fatica cronica: diagnosi differenziale?

L. Bazzichi, T. Giuliano, C. Giacomelli, F. De Feo**

*Dipartimento di Medicina Interna, U.O. Reumatologia, Università di Pisa; *Dipartimento di Psichiatria, Neurobiologia, Farmacologia e Biotecnologie, Università di Pisa*

La Fibromialgia (FMS) e la Sindrome da Fatica Cronica (CFS) sono due malattie che presentano caratteristiche comuni, sia per la tipologia di pazienti (sono prevalentemente donne giovani adulte, che denunciano disabilità) sia per altre caratteristiche (eziologia sconosciuta, cronicità, test di laboratorio normali).

La FMS può essere definita come uno stato di sofferenza muscolo-scheletrica cronica diffusa caratterizzata da dolore e rigidità assiale della durata di almeno tre mesi, associata ad astenia, fatica, disturbi del sonno influenzata da fattori climatici (clima freddo-umido), attività fisica, stress psicofisici, ed alla presenza di dolore evocabile alla palpazione in punti elettivi di dolorabilità, fondamentali per la diagnosi, detti “tender points”. (Wolfe et al., 1990). Sono tipicamente assenti alterazioni biochimiche o elettromiografiche documentabili con le normali indagini di routine, a meno che non siano presenti altre patologie.

Si distinguono 4 forme cliniche di FMS:

FMS primitiva: ha un andamento tipicamente cronico, ed è accompagnata da carenza quali-quantitativa del sonno e da una personalità particolare

FMS secondaria (o concomitante): ha le stesse caratteristiche della primaria, ma appare secondaria ad un'altra patologia

FMS reattiva: ha esordio acuto legato ad uno stress psicofisico; è reversibile nell'arco di settimane o al massimo di mesi

FMS localizzata o dolore miofasciale: è caratterizzata da dolorabilità regionale a carico di specifici distretti muscolari, spesso di origine post-traumatica.

La CFS è un'affezione caratterizzata da sensazione di fatica altamente invalidante presente da più di 6 mesi associata a sintomi tra cui intolleranza allo sforzo, non inquadrabile in un definito disordine di tipo medico o psichiatrico (*Straus S.E., 1994*).

FMS e CFS sono malattie che non vanno interpretate come variazione dello stesso tema anche se con simile eziologia e sintomi a comune (tab.1).

Tabella 1

Caratteristiche fondamentali della FMS (* <i>sintomi comuni a FMS e CFS</i>)	*Stanchezza e facile affaticabilità
	↑Tensione muscolare diffusa e rigidità muscolare →Lavoro contro resistenza
	*Disturbi del sonno
	*Dolore diffuso in tutto il corpo ed in punti elettivi
Sintomi associati	ansia e depressione
	*Cefalea
	urgenza menzionale, dismenorrea
	Parestesie
	vertigine e difficoltà all'accomodamento
	Tachicardia
	Vaginismo
	Alterazioni della temperatura corporea
	Crampi
	dispepsia e colon irritabile
	*Testa confusa (fibrofog)
	dolore temporo mandibolare

Oltre alla FMS e CFS, altre malattie condividono gli stessi sintomi (la Sensibilità Chimica Multipla, la Sindrome della Guerra del Golfo, il Disturbo posttraumatico da stress). Per la overlap dei sintomi, la diagnosi di queste malattie dipende spesso dal medico che osserva la patologia: la diagnosi di CFS viene formulata preferibilmente da un internista, infettivologo o oncologo, mentre la diagnosi di FMS è di competenza del reumatologo; certamente un sintomo che accomuna tali patologie è la fatica e l'astenia. Di aiuto per la diagnosi sono i criteri per la FMS e per la CFS.

DIAGNOSI

I criteri per la diagnosi di FMS sono: dolore diffuso da almeno 3 mesi (eccessiva tensione muscolare che può arrivare alla contrattura e che interessa soprattutto gli sternocleidomastoidei, i muscoli del collo e quelli paravertebrali), positività bilaterale di almeno 11 dei 18 "tender points" (tab.2). Si osserva subito che nella FMS sintomi rilevanti sono il dolore diffuso e la presenza di punti elettivi del dolore alla palpazione.

Tabella 2

TENDER POINTS	
1. Inserzione suboccipitale del trapezio	
2. Parte inferiore dello sternocleidomastoideo	
3. Fascio medio del trapezio	
4. Sovraspinato	
5. Seconda giunzione costocondrale	
6. Epicondilo	
7. Quadrante superoesterno della regione glutea	
8. Regione retrotrocanterica	
9. Area mediale del ginocchio sopra la linea articolare	

Nella CFS criteri di diagnosi sono: la presenza di fatica da almeno 6 mesi, persistente o remittente, senza una causa evidente, con una precisa epoca di comparsa, che non sia il risultato di uno sforzo prolungato, non alleviata in maniera sostanziale dal riposo, con notevole riduzione del precedente livello delle attività lavorative, scolastiche, sociali e personali; la presenza di almeno 4 sintomi su 8 tra: riduzione della memoria a breve termine o della capacità di concentrazione, mal di gola, linfonodi cervicali o ascellari dolenti, dolori muscolari, dolore a più articolazioni (senza gonfiore né eritema), insorgenza di cefalea eventualmente con caratteristiche diverse rispetto al passato, disturbi del sonno (sonno non ristoratore), malessere per almeno 24 ore dopo esercizio fisico.

Fukuda K et al. (1994) suddividono i criteri diagnostici della CFS in 2 criteri maggiori ed 8 criteri minori (tab.3).

Tabella 3

CRITERI MAGGIORI	insorgenza recente di fatica che perdura da più di 6 mesi con riduzione delle attività quotidiane di almeno il 50%
	esclusione di qualsiasi condizione clinica e psichiatrica
CRITERI MINORI	deterioramento della memoria a breve termine, tale da determinare una riduzione degli standard precedenti nelle attività lavorative, scolastiche, sociali o personali
	faringodinia ricorrente
	linfadenopatia cervicale/ascellare
	dolore muscolare
	dolore poliarticolare senza tumefazione o arrossamento
	cefalee con caratteristiche nuove o di gravità diversa
	sonno non ristoratore
	malessere prolungato dopo sforzo che dura più di 24 ore

Osservando questi sintomi si vede che possono essere comuni anche nei pazienti con FMS: fatica inspiegabile, mialgie, disturbi della concentrazione, faringodinia, alterazioni del sonno.

Quando si fa una diagnosi di FMS bisogna valutare i fattori che costituiscono un criterio di esclusione per la FMS e per la CFS (malattie oncologiche, malattie autoimmuni reumatologiche, infezioni incluso HIV ed epatiti croniche, patologie psichiatriche, patologie infiammatorie croniche, malattie neuromuscolari, patologie endocrine, tossicodipendenza, patologie croniche)

ed i criteri di comorbidità quali ansia/depressione non psicotica, neurastenia, sensibilità chimica multipla.

Anche a livello di eziopatogenesi ci sono molte similitudini, a livello degli studi sul muscolo sulle funzioni motorie e sulle alterazioni neuroendocrine.

Il 70% dei pazienti con CFS soddisfa i criteri ACR per la FMS, ma il sintomo fatica sembra dominare la CFS così come il dolore muscolare è dominante nella FMS.

Quali allora le sostanziali differenze?

SINTOMI

Fatica: è presente quasi sempre nel fibromialgico ma ha oscillazioni giornaliere e difficilmente è invalidante come nella CFS, ed è influenzata dal clima.

Entrambe queste affezioni presentano disturbi del sonno: sonno non ristoratore, frequenti risvegli notturni, nei pazienti con FMS si è evidenziata un'alterazione del sonno NON-REM, che è collegato alla produzione di GH e regolato dalla serotonina. Anche i disturbi del sonno sembrano gli stessi ma la necessità di riposo appare più evidente nella CFS.

Dolore: ci sono differenze anche nel dolore, sia nella FMS che nella CFS c'è un'alterazione neuronale della percezione del dolore sulle afferenze sensoriali; nella FMS c'è una ipereccitabilità dei recettori spinali del NMDA che aumentano la trasmissione sensoriale ascendente al cervello con aumento della percezione del dolore con fenomeni di allodinia (percezione del dolore in risposta a stimoli normalmente non dolorosi), dolore riferito (dolore in zone non sottoposte allo stimolo), ed iperalgesia primitiva e secondaria (abnorme aumento della sensibilità dolorifica). Viceversa pazienti con CFS lamentano dolore muscolo-scheletrico ma non hanno esagerata sensibilità agli stimoli pressori anche innocui e soprattutto non in zone elettive (tender points).

Altri sintomi: nella CFS la linfadenomegalia, la faringodinia e la febbre evidenziano che il ruolo infettivo potrebbe essere predominante rispetto alla FMS. Goldenberg (1989) ha confrontato i sintomi di tipo virali di pazienti con CFS e con FMS confermando che questi sono virtualmente gli stessi nei due gruppi: faringodinia 54%, rash 47%, tosse cronica 40%, linfadenomegalia 33% e febbre ricorrente nel 28% dei pazienti, sottolineando il link tra FMS e virus quali HIV, HCV, coxachie, parvovirus, virus enterici e micoplasmi.

Russel (1994) viceversa non conferma tali percentuali, ed asserisce che il rapporto con le infezioni sembra essere un aspetto predominante nella CFS in confronto alla FMS.

EZIOLOGIA

Nella eziologia vi sono ulteriori differenze nella CFS, fattori infettivi concomitanti e precedenti affezioni appaiono più rilevanti rispetto alla FMS, senza tuttavia un chiaro rapporto causa-effetto. I virus maggiormente implicati nella CFS sono frequentemente quelli che causano affezioni delle vie respiratorie superiori, infatti, nell'anamnesi c'è frequentemente un aumento percentuale dell'interessamento delle vie respiratorie da micoplasma (fino al 70% dei casi) con aumento dei fattori di clivaggio di RNAsi; infatti il micoplasma presenta espressione di endonucleasi apoptotic-like che agisce sulla forma nucleare delle cellule ospiti con aumento dell' RNAsi monomeric, che potrebbe spiegare alcuni sintomi della CFS. Tali fattori di clivaggio sono presenti in piccola percentuale anche in pazienti con FMS che presentano depressione (Suhadolnik et al., 1997).

Anche per quanto riguarda la capacità di concentrazione, come asserisce Bsted (2001), sembra che nel paziente con CFS ci sia una disfunzione cognitiva più importante che nella FMS, dovuta ad una un'alterazione della barriera ematoencefalica (BEE), per penetrazioni di sostanze tossiche, (infezioni virali, attivazione di alcune citochine, 5-idrossitriptamina, perossinitriti, stress da ossido nitrico, deplezione del glutatione, deficienza di acidi grassi essenziali, overattività di N-metil-D-aspartato) che comporta una serie di effetti che a loro volta conducono ad una conseguente disfunzione cellulare e distruzione delle connessioni neuronali, a tipo stato tossico.

Un esempio tipico di questa ipotesi è la Sindrome della Guerra del Golfo, GWS (tab.4). Questa sindrome ha colpito 100000 veterani impegnati nella Guerra del Golfo del 1991. Questi soldati erano stati esposti a diversi agenti tossici chimici (compreso l'Uranio Impoverito), biologici, a trattamenti sanitari preventivi (cocktail di vaccini e antidoti sperimentali) associati ad un evidente stress psicofisico.

Tabella 4

Sintomi della GWS	Fatica cronica
	Segni e sintomi di interessamento cutaneo
	Cefalea
	Mialgie
	Segni e sintomi neurologici
	Segni e sintomi che interessano le vie aeree superiori ed inferiori
	Disturbi del sonno
	Segni e sintomi che includono diarrea e costipazione
	Disturbi cardiovascolari
	Disordini mestruali

TERAPIA

Altre differenze si riscontrano nella risposta al trattamento, infatti gli esercizi aerobici appaiono essere molto utili per i pazienti con FMS ma non sempre per quelli con CFS. Farmaci che agiscono direttamente sul sistema immunitario, appaiono più efficaci nella CFS.

SINDROME DELLA FATICA CRONICA *idem* FIBROMIALGIA?

La fatica e la mancata resistenza allo sforzo sembrano i sintomi dominanti e più frequenti di entrambe le patologie.

Le differenze possono sembrare scarse, ma sono significative ed importanti nelle scelte terapeutiche.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Basted AC, et al. Chronic fatigue syndrome: neurological findings may be related to blood—brain barrier permeability. *Med Hypotheses*. 2001 Aug;57(2):231-7.
- 2) Fukuda K, et al. A. The chronic fatigue syndrome: a comprehensive approach to its definition and study. International Chronic Fatigue Syndrome Study Group. *Ann Intern Med*. 1994 Dec 15;121(12):953-9.
- 3) Goldenberg D. Fibromyalgia and its relationship to chronic fatigue syndrome, viral illness and immune abnormalities. *Journal of Rheumatology* 1989;16(S19): 92
- 4) Russell I. Biochemical abnormalities in FMS. In: 1994 Pillimer S (ed) *The fibromyalgia syndrome*. Haworth Medical Press, Binghampton, New York.
- 5) Straus S. Chronic fatigue syndrome. In: 1994 Pillimer S (ed) *The fibromyalgia syndrome*. Haworth Medical Press, Binghampton, New York.
- 6) Suhadolnik RJ et al. Biochemical evidence for a novel low molecular weight 2-5A-dependent RNase L in chronic fatigue syndrome. *J Interferon Cytokine Res*. 1997 Jul;17(7):377-85.
- 7) Wolfe F, et al. The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis Rheum*. 1990;33:160-172.

Esperienze a confronto fra un paziente e un medico di medicina generale

*A. Mambrini**, *R. Ardino***

** Medico di Medicina Generale, ASL Mantova*

*** Associazione Malati CFS onlus di Pavia*

Ringrazio i relatori presenti, a nome mio e di tutti i soci dell'associazione malati di CFS onlus che rappresento, per essere intervenuti perché è la prima volta che i maggiori esponenti italiani si riuniscono per dare informazione ai medici di base sulla CFS. Il mio compito è quello di far comprendere ai medici di base le difficoltà che incontrano i malati di CFS nell'instaurare un rapporto con il proprio medico. Il paziente affetto da CFS si presenta al medico di base elencando una serie di sintomi, difficili da valutare, e sostenendo di essere "stanco", anche se questo termine sminuisce parecchio la situazione in quanto solitamente questo paziente spesso non riesce più a lavorare o studiare con lo stesso ritmo di prima. Oltre a dover vivere questa condizione già di per sé difficile da sostenere, si trova a fronteggiare lo stress causato dalla "fatica" di dover dimostrare quanto realmente sta male e di non essere depresso, come molto spesso viene definito. Questa situazione è estremamente deleteria in quanto comporta un notevole dispendio di energie, peggiorato dal fatto che nel frattempo il paziente cerca in tutti i modi di mantenere lo stile di vita precedente l'insorgere della malattia. Non va trascurato anche l'aspetto economico perché, se è vero che la diagnosi di CFS viene fatta per esclusione e quindi deve essere supportata da una moltitudine di esami atti ad escludere altre cause, è anche vero che si rischia di sostenere esami e visite anche inutili o comunque superflue. Spesso poi si ricorre al privato perché si deve combattere anche con le liste d'attesa della ASL. Il malato si trova praticamente allo sbaraglio perché molto spesso il medico di base non sa neppure dove indirizzarlo perché nella maggior parte dei casi non conosce neppure l'esistenza dei centri di riferimento per la diagnosi della CFS. Il tempo passa, ricordiamo che molti pazienti sono arrivati alla diagnosi dopo 10/15 anni, e la situazione diventa sempre più drammatica quando, una volta spese anche le energie residue si arriva ad un "blocco totale", alla perdita del lavoro e finalmente alla diagnosi. Molti malati a questo punto non sono neppure in grado di acquistare gli integratori che se non risolvono la situazione possono comunque tenerla sotto controllo e dare un minimo di sollievo. Anche l'aspetto psicologico non va sottovalutato: quando un familiare sta male non è che non gli si crede a priori, ma se alla lunga questi malesseri e disagi non vengono riconosciuti e confermati dal medico, in molti casi, spesso troppi, i rapporti cambiano e diventano più difficili. Ovviamente vivere in queste condizioni porta a un peggioramento della malattia..

Il raggiungimento della diagnosi poi non è la soluzione dei problemi del malato in quanto sappiamo che ancora non si conoscono le cause dell'insorgenza della CFS e tanto

meno non c'è una cura risolutiva ma solo sintomatica e palliativa. Il malato si trova poi anche a fare i conti con i problemi cognitivi che sono veramente devastanti: pensiamo a cosa si prova nel rendersi conto di non riuscire più a leggere, a contare o a trovare “la parola giusta” durante una conversazione. Il fatto di non riuscire più ad andare a lavorare o a scuola non è divertente, perché il malato non si trova a vivere un periodo di vacanza, ma non è più in grado di far fronte alle proprie occupazioni. Le relazioni sociali si allentano sempre più fino al raggiungimento dell'isolamento sociale con le sue ripercussioni psicologiche.

È importante che il medico di base conosca questa patologia in quanto è il primo referente del malato e la persona che dovrebbe conoscerlo meglio. La figura del medico di base è importante anche per la gestione del quotidiano in quanto per la diagnosi e la terapia i pazienti si rivolgono ai centri di riferimento così come per i controlli periodici, ma per i problemi di ogni giorno ci si dovrebbe poter rivolgere al proprio medico sia per la conoscenza che per la fiducia che si instaurano, sia per la vicinanza. Per questi motivi è prioritaria la divulgazione presso i medici di base e poterli fornire degli strumenti e conoscenze adeguate per una diagnosi precoce è uno degli obiettivi principali dell'associazione malati di CFS onlus. Se è vero che ancora non si conoscono le cause dell'insorgenza e non esiste una cura definitiva, è anche vero che una diagnosi tempestiva può sicuramente. Una caratteristica importante della Sindrome da fatica cronica (CFS) è il ritardo (anche di molti anni) con cui viene fatta la diagnosi (1,2). Questo aspetto della malattia viene sovente lamentato dai pazienti che riferiscono di incomprensioni da parte della classe medica che non riesce a identificarne gli aspetti peculiari a cominciare dalla profonda e duratura stanchezza spesso malinterpretata come depressione. Il medico di famiglia potrebbe trovarsi nella posizione ideale per identificare precocemente e seguire lo svolgersi del processo morboso in quanto l'assoluta aspecificità dei sintomi e il loro variare nel tempo, assieme alla mancanza di markers biochimici o fisiopatologici, rendono spesso impossibile per il medico specialista porre la diagnosi con certezza. È tuttavia importante che il Medico di Famiglia ne riconosca l'esistenza. Uno studio recente (3) ha dimostrato che purtroppo non è così. Attraverso un gruppo di discussione strutturato, è stato valutato l'atteggiamento di un gruppo di generalisti nei confronti dei pazienti sofferenti di CFS ed è stato paragonato il loro giudizio rapportandolo a quello su altri pazienti sofferenti di una condizione cronica: il colon irritabile. Ne è emerso un quadro abbastanza sconcertante. In pratica, essi ritenevano che i pazienti con CFS avessero un tratto di personalità che li predisponesse ad ammalare di questa sindrome; inoltre che fossero persone che trasgredivano all'etica del lavoro la quale impone a chi è ammalato di cercare di recuperare più in fretta possibile le migliori condizioni. Il gruppo di Medici di Famiglia britannici giudicava invece molto diversamente chi soffre di colon irritabile. In questo caso la precisa localizzazione anatomica del disturbo (al contrario dei pazienti con CFS che non forniscono localizzazione precisa) fa sì che più facilmente vengano considerati malati veri. Inoltre veniva sottolineato che raramente i malati di colon irritabile sono debilitati, ma anzi sono persone combattive che si sforzano di superare il loro problema.

In un altro recente studio realizzato mediante questionari strutturati inviati rispettivamente a pazienti CFS e Medici di famiglia (4) si sono volute studiare le convinzioni

di questi ultimi riguardo l'esistenza della sindrome. È interessante sottolineare in questo caso, che sia il gruppo di pazienti che quello dei medici erano nelle vicinanze di un centro di riferimento secondario per la CFS sebbene di due distretti diversi. Dei medici rispondenti un po' più della metà ha rilevato che la CFS esiste come entità nosografia distinta e di questi quasi il 70% era stato in grado di diagnosticarla nei propri pazienti. I pazienti, tutti noti al centro di riferimento e con diagnosi confermata, riferivano di aver avuto la diagnosi dal loro Medico di famiglia nel 51% dei casi.

In conclusione, dai dati esposti si può affermare che il Medico di Famiglia si trova in una situazione privilegiata per l'individuazione della CFS nei propri pazienti posto che sia stato correttamente sensibilizzato e formato. In quest'ambito i Centri di Riferimento hanno un compito importate di educazione non solo dei pazienti ma anche dei medici per evitare ai primi se non la sofferenza almeno l'incomprensione e l'isolamento.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Jason L.A. et al.: A community based study of chronic fatigue syndrome. Arch. Int. Med., 1999, 159:2129.
- 2) Reyes M. Et al.: Prevalence and incidence of chronic fatigue syndrome in Wichita, Kansas. Arch. Int. Med., 2003, 163 : 1530
- 3) Raine R. et al. : General Practitioners' perception of chronic fatigue syndrome and beliefs about its management, compared with irritable bowel syndrome: qualitative study. BMJ, 2004,328: 1354
- 4) Thomas M. Et al. : Primary heathcare provision and chronic fatigue syndrome : a survey of patients' and General Practitioners' beliefs. BMC Family Practice, 2005,6: 49.

Chronic fatigue syndrome: prospettive per la ricerca

E. Capelli, N. Carlo-Stella, M. Cuccia

Dipartimento di Genetica e Microbiologia, Università degli Studi di Pavia

La Sindrome da Fatica Cronica (Chronic Fatigue Syndrome, CFS) è una condizione patologica accompagnata spesso da sintomi di natura reumatica, infettiva e alterazioni di tipo neurologico. Le cause sono inspiegabili nonostante sia evidente il coinvolgimento del sistema immune: all'esordio la sindrome si manifesta spesso con una sintomatologia di tipo influenzale che, in seguito, evolve in una cronicizzazione dello stato di prostrazione che continua per almeno sei mesi con diversi livelli di gravità nei diversi soggetti.

La sindrome fu inizialmente denominata CFIDS: "Chronic fatigue and immune dysfunction syndrome" proprio perchè si è sempre pensato che alla base vi fosse un'alterazione di qualche meccanismo immunitario. Tuttavia i tentativi di individuare alterazioni significative nei parametri normalmente utilizzati per la caratterizzazione di malattie con base immunologia (sia quelli della routine clinica, che quelli indagati a scopo di ricerca) hanno sempre dato risultati non convincenti. Uno studio comparativo sui dati pubblicati fino al 2002 ha evidenziato come spesso i diversi gruppi di ricerca riportavano dati conflittuali o non sufficientemente significativi (1). Soltanto l'attività NK si evidenziava sempre ridotta rispetto alla popolazione di controllo e la presenza di anticorpi antinucleo veniva riscontrata con una frequenza significativa in circa il 15% dei pazienti, senza però che fosse possibile associare a questo dato presenza di altri marcatori e sintomi riferibili ad una condizione di autoimmunità. Nella valutazione critica di questi risultati è necessario però tenere presente la grande eterogeneità dei pazienti e la difficoltà oggettiva di diagnosticare la malattia. La conclusione di questo lavoro di comparazione è che comunque sia necessario condurre altre ricerche di tipo immunologico, perché la situazione clinica dei pazienti dimostra una incapacità del sistema immune di contrastare efficacemente lo sviluppo delle malattie infettive e sottolinea che bisogna porre molta attenzione alla metodologia di indagine. Infatti è necessario rendere più omogenei i gruppi di pazienti suddividendoli ad esempio in sottogruppi, in secondo luogo bisogna ridurre l'eterogeneità tra pazienti e controlli individuando gruppi di controllo della stessa popolazione e dello stesso ambiente sociale e tenendo presente lo status psicofisico anche dei controlli per evitare dati falsati da condizionamenti comportamentali indipendenti dalla CFS. È necessario inoltre condurre indagini sperimentali multicentriche per valutare la riproducibilità dei risultati.

È indubbio che i primi dati prodotti dai ricercatori sono stati dei tentativi pionieristici, condotti con lo scopo di comprendere le cause della sindrome e per ricercare marcatori diagnostici specifici, senza il supporto di finanziamenti dedicati e senza che la malattia avesse un riconoscimento ufficiale. Un altro ostacolo è stata finora la mancata formazione dei medici di base che non sono quindi in grado, se non in pochi casi, di far fronte alle richieste di aiuto avanzate dai pazienti.

Attualmente la situazione sta cambiando: si è accumulata un'esperienza da parte di quei gruppi che hanno per primi, in modo spontaneo, cercato di studiare la malattia; le associazioni dei pazienti si sono organizzate per ottenere una maggiore visibilità, per promuovere azioni di sostegno nei confronti dei pazienti con difficoltà economiche e per raccogliere fondi da destinare alla ricerca, per poter essere partecipi delle scelte operative.

In questo contesto è nata a Pavia la nuova associazione Malati di CFS-onlus da poco più di un anno (dicembre 2004). È importante sottolineare che l'associazione è gestita da un comitato direttivo in cui pazienti e familiari di pazienti hanno un ruolo di primo piano e comprende anche medici e ricercatori. Uno dei primi obiettivi dell'associazione è stata la creazione di una banca biologica. Lo scopo è quello di raccogliere, aliquotare, conservare il materiale biologico dei pazienti per un uso razionale di tutto il materiale raccolto e per renderlo disponibile per tutti i ricercatori interessati a chiarire le cause di questa malattia.

La banca del materiale raccolto (DNA, mRNA, siero, globuli rossi) è attualmente organizzata e conservata presso il Laboratorio di Immunogenetica (responsabile Prof. M. Cuccia) del Dipartimento di Genetica e Microbiologia dell'Università di Pavia.

La raccolta dei campioni di sangue e dei dati clinici dei pazienti (tutti con diagnosi scritta dei due Centri Italiani di riferimento: Aviano e Chieti) è stata curata dalla Dott. Nicoletta Carlo-Stella ed effettuata dopo l'approvazione del Comitato Etico dell'Università di Pavia.

Per la conservazione e la cura del materiale biologico sono stati stabiliti precisi accordi tra l'Associazione e la struttura ospitante.

Presso il Laboratorio di Immunogenetica è stata condotta una ricerca sulla CFS finalizzata a identificare marcatori immunogenetici della malattia e ad evidenziare una eventuale eterogeneità a livello genomico. Il razionale di questa scelta consiste nel fatto che un approccio di questo tipo è indubbiamente meno soggetto a variabilità sperimentale e, inoltre, pochi sono finora gli studi sul coinvolgimento genetico in questa malattia. I pochi dati clinici ottenuti da famiglie e gemelli monozigoti indicano che l'aggregazione familiare è importante, indipendentemente dall'ambiente (2, 3). La ricerca che è stata condotta ha riguardato in particolare lo studio di polimorfismi di geni che mappano nella regione MHC, con particolare attenzione ai geni DRB e RAGE (4). È stata dedicata particolare attenzione allo studio dei polimorfismi dei promotori di numerose citochine che sembrano implicate nell'aspetto infiammatorio della patologia (5). Attualmente il gruppo si sta dedicando allo studio dei recettori KIR delle cellule NK dei pazienti e alla analisi dell'apoptosi in sottopopolazioni leucocitarie.

Uno studio recente (6) condotto con l'ausilio di microarrays, ha individuato sequenze geniche differenzialmente espresse nei malati. Alcuni dei geni coinvolti sono impor-

tanti nella risposta immune in generale (PRKCL1) nell'attivazione dei linfociti T (CD2BP2, IL-10RA) e nell'apoptosi (PDCD2). Questi dati costituiscono una recente importante novità: si conferma il coinvolgimento del sistema immunitario e vi sono delle indicazioni precise sui parametri da indagare. Questo è stato reso possibile dalle nuove tecnologie ma anche da una maggiore sensibilizzazione dei ricercatori e, di conseguenza, da una maggiore considerazione della malattia. Le associazioni dei pazienti sono fondamentali per il proseguimento delle ricerche: costituiscono un prezioso aiuto non solo per il sostegno dei pazienti in difficoltà, ma anche per i medici che si trovano a dover affrontare una realtà non ancora ben conosciuta. La volontà di costituire una banca biologica per lo studio della malattia è una importante testimonianza del fatto che i pazienti e i loro familiari hanno fiducia nella ricerca, sono convinti che se il problema verrà affrontato in maniera organizzata e continuata, con il necessario sostegno, con la collaborazione di clinici e ricercatori sarà possibile arrivare ad individuare delle strategie mirate di intervento terapeutico. Ci sembra doveroso rivolgere un ringraziamento particolare a tutti i pazienti che hanno collaborato e che stanno collaborando alla costituzione della banca: solo grazie al loro slancio e alla loro generosità è possibile continuare nella ricerca per la comprensione della fisiopatologia della malattia.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Natelson B.H., Haghghi M.H., Ponzio N.M.. Evidence for the presence of immune dysfunction in chronic fatigue syndrome. *Clinical and diagnostic immunology* 9: 747-752, 2002.
- 2) Walsh CM, Zainal NZ, Middleton SJ et al. A family history of chronic fatigue syndrome. *Psych Gen* 11: 123-28, 2001.
- 3) Hickie I, Kirk K, Martin N et al. Unique genetic and environmental determinants of prolonged fatigue: a twin study. *Psychol Med* 29: 259-68, 1999.
- 4) Carlo-Stella N, Pizzochero C, De Silvestri A, Martinetti M, Salvaneschi L, Cuccia M. MHC class II and RAGE polymorphisms in CHronic Fatigue Syndrome. Manoscritto in preparazione.
- 5) Carlo-Stella N, Badulli C, De Silvestri A, Martinetti M, Salvaneschi L, Cuccia M. Positive association of TNF -857 and IFN- γ 874 less frequent alleles with Chronic Fatigue Syndrome. *Clin Exp Rheumatol* in stampa, 2006.
- 6) Kaushik N., Fear D., Richiardi S.C.M., McDermott C.R., Nuwaysir E.F., Kellam P., Harrison T.J., Wilkinson R.J., Tyrrell D.A.J., Holgate S.T., Kerr J.R. Gene expression in peripheral blood mononuclear cells from patients with chronic fatigue syndrome. *J Clin Pathol* 58: 826-832, 2005.