



Università degli Studi
di Pavia



I Convegno Nazionale dell'Associazione Malati di CFS (Chronic Fatigue Syndrome)

4 dicembre 2004
Università degli Studi di Pavia
Aula Scarpa

Perché organizzare un convegno sull'encefalomielite mialgica?

Lorenzo Lorusso

Presidente dell'Associazione Malati di CFS - Pavia

L'encefalomielite mialgica (EM), più nota come sindrome della stanchezza cronica, è una malattia misconosciuta in ambiente medico e presso la pubblica opinione.

La scarsa conoscenza sulla malattia ha una grossa ripercussione sui malati perché non ricevono un preciso inquadramento diagnostico e quindi sono costretti a peregrinare, presso diversi centri clinici e/o specialisti, con dispendio di tempo, per l'approccio terapeutico, ed anche finanziario a carico degli ammalati ma anche della collettività.

La frustrazione maggiore a cui sono sottoposti i malati di EM, anche dopo che si è giunti ad una corretta diagnosi, è la scarsa considerazione della maggior parte della comunità scientifica nonostante vi siano pubblicazioni scientifiche sulla malattia da parte delle più serie riviste mediche.

Le evidenze scientifiche hanno mostrato che la malattia presenta una sua organicità caratterizzata, essenzialmente, da alterazioni immunologiche. Le ultime linee guida, compresa quella canadese del 2004, hanno cercato minimizzare gli aspetti psichiatrici che erano enfatizzati, in passato, dalla maggior parte dei medici. La conferma di questa "revisione scientifica" della malattia è data anche dalla costituzione di centri di assistenza nelle più importanti istituzioni sanitarie internazionali come per esempio negli Stati Uniti presso il National Institute of Health di Bethesda e le maggiori università americane. In Europa la malattia ha una maggiore considerazione nei paesi del Nord come in Olanda dove è stato condotto uno dei pochi studi epidemiologici internazionali in "primary care", l'accesso dei pazienti presso gli ambulatori dei medici di famiglia, e in Gran Bretagna dove recentemente, nel marzo 2004, il governo inglese ha stanziato un finanziamento di 8,5 milioni di sterline per la creazione di nuovi centri per la diagnosi e la cura dell'EM.

In base a questi elementi i tempi sono maturi perché anche in Italia vi sia una presa di coscienza sulla malattia e quindi l'humus per un movimento di sensibilizzazione. La costituzione di un'associazione per i malati è il primo passo di un lungo cammino che è costellato da diverse tappe. Si è cercato, nella formulazione dello statuto dell'associazione, di prevedere quali sono le tappe più importanti di questo cammino. Quindi abbiamo cercato di scrivere una "guida e/o programma" per l'associazione. In questa "guida" abbiamo ritenuto che fossero importanti i seguenti aspetti:

- a) Fornire ai pazienti e ai loro familiari informazioni e documentazione in merito alla malattia;
- b) Diffondere la conoscenza della EM presso le istituzioni mediche e le istituzioni pubbliche competenti in tema di sanità; Promuovere politiche di tutela dei malati presso le istituzioni competenti della provincia e della regione;
- d) Promuovere la raccolta di fondi necessari per lo sviluppo della ricerca sull'EM;
- e) Stimolare l'interesse da parte delle istituzioni mediche e Università allo studio e la ricerca dell'EM;

Prima dell'inizio di questo viaggio abbiamo cercato di conoscere coloro che fossero disponibili a collaborare e sostenerci condividendo gli obiettivi che ci siamo prefissati. Abbiamo quindi organizzato un convegno per conoscere i compagni di questo lungo cammino. Il programma del viaggio che stiamo per intraprendere, ricalcando lo spirito dell'associazione, è il seguente:

- 1) riunire i pazienti affetti dalla malattia per conoscere le loro problematiche e quindi le relative esigenze;
- 2) diffusione sulle recenti acquisizioni e linee guida sull'EM nell'ambiente scientifico per un riconoscimento, a livello ministeriale, per la codifica della malattia da parte del servizio sanitario nazionale;
- 3) cercare di creare nuovi centri per la diagnosi e la cura dei pazienti;
- 4) stimolare la ricerca multidisciplinare sia di progetti di base che applicativi (clinico-terapeutici).

E' molto importante, per raggiungere i diversi scopi, far tesoro dell' esperienza maturata in altri paesi come in Gran Bretagna dove il governo inglese si è interessato alla malattia dopo che diversi specialisti hanno formulato due reports rispettivamente nel 1996 e nel 1998 (Royal College Report and National task force on CFS/ME);

In Olanda per conoscere l'entità del problema EM hanno svolto un'indagine epidemiologica e quindi hanno creato una rete di assistenza adeguata.

In Australia, in Canada e negli Stati Uniti sono state formulate linee guida per una diagnosi più precisa e quindi attuare un approccio terapeutico mirato e plurispecialistico.

L'aspetto comune dei differenti approcci al problema, da parte delle diverse nazioni, è la diffusione della malattia. In base alle diverse indagini epidemiologiche la malattia non è considerata rara con stime di prevalenza che superano i criteri richiesti dai diversi organismi che si interessano delle patologie cosiddette "orfane". La definizione di malattia rara varia a seconda dei continenti: in Europa è considerata rara con una prevalenza di 5 su 10.000, in Giappone è più restrittiva di 4 su 10.000 mentre negli Stati Uniti è di 7 su 10.000. Nei paesi che si affacciano sul Mediterraneo non vi sono, per diverse ragioni, dati statistici e quindi si ritiene che sia rara.

Per cercare di ovviare, in parte, ad una carenza dei dati epidemiologici abbiamo formulato un questionario per contarci, in modo approssimativo, ma anche conoscere le problematiche degli ammalati di EM.

Le risposte dei vari questionari saranno utilizzate per impostare le richieste rivolte alle istituzioni nazionali ed europee, in primis una lettera indirizzata al Ministero della Salute. La lettera ha l'obiettivo di convincere le varie istituzioni pubbliche del servizio sanitario nazionale, dell'importanza del riconoscimento e della relativa codifica della malattia.

Per superare le perplessità che sono state manifestate in occasione di diverse interrogazioni parlamentari daremo maggiori indicazioni scientifiche pubblicate dalle varie riviste scientifiche internazionali. Tali evidenze dovrebbero dirimere i dubbi espressi dai rappresentanti del governo a proposito dell'EM.

Le risposte date, in due occasioni, sul riconoscimento della malattia, da parte delle istituzioni pubbliche sanitarie, presentavano un aspetto in comune: la carenza di elementi obiettivi nell'inquadramento diagnostico, basato essenzialmente, su descrizioni di tipo soggettivo.

Queste perplessità, ripeto, sono state superate ultimamente dalle diverse recenti linee guida. Dobbiamo però riconoscere che vi sono molti perchè su vari aspetti, soprattutto scientifici, della malattia come per esempio: quali sono le cause, i meccanismi biologici e come intervenire dal punto di vista terapeutico, solo per citarne alcuni. Quindi è importante la ricerca perchè questa potrà darci ulteriori indicazioni per meglio affrontare i vari problemi che affliggono i nostri soci, che rappresentano il principale obiettivo della nostra associazione.

Referenze:

- 1) Chronic fatigue syndromes. www.evidence.org
- 2) A report of the CFS/ME Working Group. Report to the Chief Medical Officer of an independent working group. London: Department of Health, 2001. www.dh.gov.uk/cmo/cfsmereport/index.htm
- 3) The Royal Australasian College of Physicians. Clinical practice guidelines –2002. www.mja.com.au/public/guides/cfs/cfs2.html
- 4) Planning and funding investment for people with CFS/ME. www.dh.gov.uk/PolicyAndGuidance/OrganizationPolicy/FinanceAndPlanning
- 5) ME awareness week – the Government announces £ 8.5 million for CFS/ME services. www.dh.gov.uk/PublicationsAndStatistics/PressReleases
- 6) N. Carlo-Stella, L.Lorusso, SM Candura, S. M. Cuccia. La sindrome della stanchezza cronica. *Rec Prog Med* 95: 546-52, 2004

APPROCCIO IMMUNOGENETICO ALLA SINDROME DA STANCHEZZA CRONICA

Dott. Nicoletta Carlo-Stella
Dottorato di ricerca in Sanità Pubblica, Sc. Sanitarie e Formative
Laboratorio di Immunogenetica
Dipartimento di Genetica e Microbiologia
Università di Pavia

Introduzione

Si possono considerare due ordini di fattori di rischio per molte malattie: da una parte l'ambiente e dall'altra uno o più geni di suscettibilità. Questi fattori si possono schematicamente rappresentare lungo un asse del quale a un'estremità ci siano le cause ambientali (ad esempio il fumo di sigaretta e l'inquinamento atmosferico per le malattie polmonari); all'estremità opposta ci sia la predisposizione genetica (come ad esempio una patologia polmonare monogenica come la fibrosi cistica). Esiste una zona intermedia dove rappresentare quelle malattie in cui fattori ambientali e la predisposizione genetica sono entrambe importanti. La sola predisposizione genetica o i soli fattori ambientali non sono in grado di provocare patologia: ci sono molti esempi di patologie a patogenesi multifattoriale (ad esempio l'ipertensione arteriosa o il diabete mellito); si può ipotizzare che anche la sindrome da stanchezza cronica appartenga a questa categoria.

La sindrome da stanchezza cronica

Banca Biologica

Una banca biologica è stata creata dal laboratorio di Immunogenetica (responsabile Prof. M Cuccia) del Dipartimento di Genetica e Microbiologia dell'Università di Pavia ed è nata dalla raccolta di sangue dai pazienti. E' estremamente importante per diversi motivi. Innanzitutto congelare il sangue o meglio le sue varie componenti permette un notevole risparmio di risorse sia per il paziente che non deve continuamente fare prelievi sia per lo studio di laboratorio. Costituisce una risorsa di materiale genetico di scambio, disponibile per altri laboratori che vogliano collaborare nello studio di questa malattia. Permette nel tempo di studiare quali potrebbero essere le cause e i meccanismi con i quali s'instaura la malattia; essendo la diagnosi della malattia essenzialmente clinica, trovare un marcatore biologico diventerebbe utile come sostegno alla diagnosi; lo studio di più geni permetterebbe di capire l'eterogeneità fenotipica della malattia; infine qualora ci fosse disponibile una terapia efficace, lo studio dei geni potrebbe spiegare una migliore o peggiore risposta alla terapia stessa.

Dal sangue vengono recuperate le cellule nucleate da cui viene estratto il DNA; viene recuperato l'RNA che servirà per lo studio dell'espressione dei geni; le proteine sieriche e i globuli rossi. Per ulteriori informazioni sull'attività del laboratorio di Immunogenetica, si può consultare il sito:

<http://ipvgen.unipv.it/docs/projects/cuccia.html>

Epidemiologia

E' di fondamentale importanza lo studio dell'epidemiologia delle malattie cioè l'analisi della frequenza nelle popolazioni. L'analisi epidemiologica permette di capire meglio l'interazione ambiente-genetica e di pesare un eventuale marcatore genetico associato alla patologia.

Studiare l'epidemiologia di una malattia è fondamentale per la diagnosi (più è frequente maggiore è la probabilità che davanti a un paziente con una costellazione di sintomi si pensi subito a quella patologia) e per l'organizzazione sul territorio di centri di assistenza e di cura basati su una corretta impostazione diagnostica. L'epidemiologia della CFS non è nota in Italia; la sua prevalenza sembra alta nei paesi anglosassoni (negli Stati-Uniti è stata stimata al 0,42% della popolazione; in Gran Bretagna al 0,5% della popolazione) e meno frequente in Olanda (112 casi per 100000 abitanti) e in Australia (37,1 casi per 100000 abitanti). Non è dato di sapere se queste diversità siano dovute a una maggior attenzione diagnostica verso la malattia o se rappresentino un dato di rilevanza etnica. In genere gli studi sono concordi nel rilevare una maggior frequenza tra la popolazione femminile in soggetti di età tra i 18 e i 50 anni (anche se esistono casi pediatrici) e in persone con discreta scolarizzazione. In Italia fino ad oggi non è stato svolto alcun studio epidemiologico sulla prevalenza e incidenza nella popolazione.

Genetica

Un coinvolgimento genetico nella CFS è sostenuto da studi diversi, alcuni di genetica classica, come gli studi sui gemelli e gli studi su famiglie in cui più membri sono affetti da CFS, e altri più sofisticati come quelle condotte con le tecniche del DNA microarray. Studi sulla associazione con marcatori della regione genomica HLA (sesto cromosoma braccio corto) non hanno dato risultati univoci.

Eziologia

Molte sono le ipotesi proposte per l'eziologia e la patogenesi della CFS. Tra queste riteniamo che le più attendibili siano l'ipotesi infettiva, l'ipotesi immunitaria e quella neurologica. L'ipotesi infettiva propone la presenza e la persistenza di un agente infettivo quale causa della sindrome e in effetti la prima definizione della CFS negli anni 80 nasce dalla constatazione della persistenza di titoli anticorpali elevati del virus di Epstein-Barr, agente eziologico della mononucleosi infettiva. Esclusa questa ipotesi per tutti i pazienti che si presentavano con CFS si sono cercati altri agenti infettivi possibilmente responsabili (tra cui HIV-1, HIV-2, HTLV, Human Herpes virus 6, Enterovirus, Virus della rosolia, Candida albicans, Mycoplasma spp. Bornavirus) ma con risultati discordanti.

L'ipotesi neurologica è sostenuta dalla sintomatologia: l'ipotesi più accreditata coinvolge l'asse ipotalamo-ipofisi-surrene il quale si attiverebbe in condizioni di stress fisico/psichico aumentando la sua produzione di cortisolo. Alcuni studi hanno evidenziato dei livelli ridotti di cortisolo

circolante nei pazienti con CFS; sono livelli però ai limiti inferiori della norma e pertanto non possono essere usati come test diagnostici per la sindrome.

L'ipotesi immunitaria presenta alcuni aspetti interessanti benché non si siano evidenziati alterazioni macroscopiche di parametri immunologici. I dati di laboratorio alterati nei pazienti con CFS consistono in un difetto dell'attività delle cellule NK e in un'aumentata attivazione linfocitaria. Questi pazienti non presentano nè malattie autoimmuni nè immunodeficienze, e manifestano patologie allergiche con una frequenza doppia rispetto alla popolazione normale. Un altro parametro immunologico alterato nei pazienti con CFS è uno squilibrio nella secrezione di citochine: sono queste proteine coinvolte nella comunicazione cellulare e nell'infiammazione.

E' molto probabile che queste ipotesi si complimentano, un deficit del sistema immunitario potrebbe rendere un soggetto suscettibile a dei processi infettivi che non riescono ad essere eliminati completamente.

Lo studio dell'Immunogenetica ci porterà ad analizzare a livello genico strutturale e di espressione, proprio quelle strutture coinvolte nella risposta immune che sembrano in qualche modo compromesse nella CFS.

1. Fukuda K, Straus SE, Hickie I, Sharpe MC, Dobbins JG, Komaroff A. The chronic fatigue syndrome: a comprehensive approach to its definition and study. International Chronic Fatigue Syndrome Study Group. *Ann Intern Med* 1994;121:953-9
2. De Meirleir K, Peterson DL, De Becker P et al . Chapter 10 : From Laboratory to Patient Care. In: *Chronic fatigue Syndrome: A Biological Approach*. Boca Raton, CRC Press LLC 2002
3. Reeves WC, Lloyd A, Vernon SD et al. Identification of ambiguities in the 1994 chronic fatigue syndrome research case definition and recommendations for resolution. *BMC Health Serv Res* 2003; 3:25
4. Natelson BH, Haghghi MH, Ponzio NM. Evidence for the presence of immune dysfunction in chronic fatigue syndrome. *Clin Diagn Lab Immunol* 2002;9:747-52
5. Patarca R. Cytokines and chronic fatigue syndrome. *Ann N Y Acad Sci* 2001;933:185-200
6. Skowera A, Stewart E, Davis ET, Cleare AJ, Unwin C, Hull L, et al. Antinuclear autoantibodies (ANA) in Gulf War-related illness and chronic fatigue syndrome (CFS) patients. *Clin Exp Immunol* 2002;129:354-8
7. Gupta S, Vayuvegula B. A comprehensive immunological analysis in chronic fatigue syndrome. *Scand J Immunol* 1991;33:319-27.
8. Dantzer R. Innate immunity at the forefront of psychoneuroimmunology. *Brain Behav Immun.* 2004 Jan;18(1):1-6.
9. Walsh C.M., Zainal N.Z., Middleton S.J., et al: A family history of chronic fatigue syndrome. *Psych Gen* 2001; 11(3): 123-128
10. Hickie I., Kirk K., Martin N., et al: Unique genetic and environmental determinants of prolonged fatigue: a twin study. *Psychol Med* 1999; 29;259-268
11. Vernon S., Unger E., Dimulescu I et al. Utility of blood for gene expression profiling and biomarker discovery in chronic fatigue syndrome. *Dis Markers* 2002; 18: 192-199

12. Whistler T, Unger ER, Nisenbaum R, Vernon S. Integration of gene expression, clinical and epidemiologic data to characterizr chronic fatigue syndrome. J Translational Med 2003;1:10
13. Keller RH Lane JL, Klimas N, Reiter WM, Fletcher MA, van Riel F, Morgan R. Association between HLA class II antigens and the chronic fatigue immune dysfunction syndrome. Clin Infect Dis 1994; 18: s154-156
14. Underhill JA, Mahalingam M, Peakman M, Wessely S. Lack of association between HLA genotype and chronic fatigue syndrome. Eur J Immunogenet 2001;28: 425-428
15. .Klonoff DC. Chronic Fatigue Syndrome. Clin Infect Dis 1992; 15: 812-23

Ing Agostino Bergonzi
Vice-Presidente

Associazione Malati di CFS ONLUS

Agostino Bergonzi si è congratulato con i presenti per aver aderito all'iniziativa, e ha espresso la speranza che in futuro il gruppo possa divenire molto più ampio ed organizzato. Ha reso una testimonianza diretta, attraverso la propria storia, rivolta soprattutto ai medici presenti in sala, dell'isolamento sociale e soprattutto medico-scientifico in cui un paziente di CFS viene a trovarsi oggi in Italia, ed in particolare ha notato che chi si è ammalato negli anni novanta o addirittura in precedenza ha vissuto interi anni passando da una diagnosi all'altra, e non di rado è stato sottoposto alla derisione di medici e psichiatri disinformati sull'esistenza stessa della patologia. E' stato proprio da questo senso di isolamento, e dal confronto con altri pazienti, che già da tempo veniva coltivata l'idea di fondare un'associazione.

Anche una volta ottenuta una diagnosi, comunque, non è difficile rendersi conto della scarsità di competenze cliniche e di ricerche scientifiche sull'argomento, per cui spessissimo non è possibile poter avere al proprio fianco specialisti che ti seguano nel tempo ed abbiano armi per fronteggiare le ricadute o le frequenti situazioni di difficoltà, che possono assumere anche aspetti di profonda sofferenza e gravità.

L'augurio è possa presto nascere, sia nei nostri governi che nel mondo della ricerca clinica e farmaceutica, una vera consapevolezza della reale esistenza, diffusione, e gravità di questa forma, da cui scaturiscano protezioni di tipo sociale e attività di ricerca e sviluppo di terapie efficaci ad alleviarla o a guarirla.

L'associazione cercherà di giocare la sua partita presso il governo del nostro paese, ed aiuterà a sviluppare progetti di ricerca tra cui quello in atto a Pavia."

Dr. Nunzio Valerio Mennoia
Specialista in Medicina del Lavoro
Professore a c. "Disabilità e Lavoro"
Scuola di Specializzazione in Medicina del Lavoro

Ringrazio i professori Francesco e Stefano Candura, Mariaclara Cuccia e la Dr.ssa Nicoletta Carlo-Stella per avermi invitato a questa tavola rotonda sul tema *CFS (Chronic fatigue syndrome)*, della giornata.

Ho incontrato per la prima volta la *CFS* nel 1989 quando, allievo dei professori Giorgio Finardi e Pietro Fratino presso la Clinica Medica I del Policlinico "S. Matteo" di Pavia, dopo approfonditi accertamenti diagnostici su un giovane di 21 anni, si decise di applicare la allora recentissima definizione di *CFS* sviluppata da Holmes nel 1988.

Oggi sono stato invitato non certo per approfondire criteri diagnostico-terapeutici o per accennare alle nuove frontiere della ricerca in merito alla sindrome, argomenti già peraltro trattati nel mattino da eminenti clinici e genetisti, ma per cercare di dare un indirizzo a chi, affetto da *CFS*, voglia veder riconosciuti i propri diritti riguardo a temi come l'invalidità, la capacità lavorativa, l'inabilità.

Mi preme sottolineare che, le modalità di insorgenza, la variabilità del decorso clinico e la peculiare comorbilità, non creano una costante e sovrapponibile espressione della sindrome in chi ne è affetto, ovverosia ogni caso è un caso a sé; proprio per questo credo fermamente nel fatto che l'affetto da *CFS* possenga comunque una capacità lavorativa che va funzionalmente indagata, utilizzata, ed espressa con i dovuti adattamenti della mansione.

Occorre riflettere sul fatto che se pur è vero che con il passare del tempo ognuno di noi passa da una capacità lavorativa generica alla specifica, quando in questo *iter* si inserisce una qualsivoglia patologia, si aggiunge una variabile che modifica certamente la possibilità di lavorare, ma non la annulla solo perché non si riesce più ad esercitare parzialmente o totalmente la mansione lavorativa fin lì esplicata. In altre parole il pensiero "se non riesco più a fare il lavoro di prima o come prima, significa che non posso più lavorare" è sbagliato. Il malato di *CFS*, tranne i casi di assoluta e permanente inabilità, può e deve essere messo in condizioni di estrinsecare una attività lavorativa intesa come azione proficua per sé e per gli altri.

Innanzitutto occorre che le comunità medico-scientifica e assistenziale italiana riconoscano questa sindrome come già accaduto da parte degli Stati Uniti, Gran Bretagna e Australia; nelle more di ciò, l'unica strada, nel nostro Paese, per poter ottenere riconoscimenti di diritto medico-legale è costituita da una "congrua certificazione medica", approfondita e dettagliata non solo dal punto di vista diagnostico, ma specificamente riguardo allo stato funzionale della persona.

Come si arriva al riconoscimento della (A) *invalidità civile* (Legge 118/1971) e come si accede al (B) ricollocamento o al collocamento lavorativo mirato (Legge. 68/1999) sino a quando la patologia non sarà riconosciuta e classificata per l'ottenimento dei diritti di legge nel nostro Paese?

- A) Occorre procurarsi presso gli enti e/o gli specialisti che hanno formulato la diagnosi, prima di presentare domanda alla ASL territoriale di competenza ove risiede l'Utente, la certificazione medica che esprima in dettaglio tutta la comorbilità espressa dalla patologia; questo perché quasi tutte le manifestazioni patologiche che accompagnano la *CFS* (reumatologiche, immuno-ematologiche, allergologiche, psichiatriche etc.) sono tabellate ai fini della invalidità. Occorre inoltre acquisire, a mezzo visita fisiatrica, una diagnosi funzionale sulle capacità della persona (espressione degli atti quotidiani della vita, affaticabilità neuro-muscolare e quant'altro lo specialista ritenga); la diagnosi funzionale dovrà essere certificata nel dettaglio.

Una volta acquisita tutta la documentazione si potrà presentare domanda di invalidità civile all'Ente preposto.

B) Ottenuta la percentualizzazione dell'invalidità, se essa supera il 45% si potrà presentare domanda per il ricollocamento mirato (ad un lavoro che tenga conto della diagnosi funzionale e della capacità lavorativa conseguentemente espressa al lavoro ed evolventesi nel tempo) ai sensi della L. 68/99 alla Commissione ASL territoriale preposta. Le capacità lavorative accertate dalla Commissione saranno comunicate d'ufficio all'Utente e all'Ufficio Provinciale per l'Occupazione che provvederà al collocamento mirato secondo le offerte del mondo del lavoro territoriale; l'Utente potrà esibire la comunicazione al medico competente, dell'Azienda o Ente presso cui già lavori, ai fini dell'assunzione in quota invalidi e per un possibile cambio di mansione confacente alla capacità lavorativa espressa, sempre ai sensi della citata Legge.

Il Professor Francesco Candura, come già da Egli stesso accennato precedentemente, mette a disposizione la Scuola di Medicina del Lavoro di Pavia, attraverso i medici e gli specializzandi che operano presso l'Ambulatorio Divisionale di Medicina del Lavoro della Fondazione Maugeri - via Ferrata, 8 – Pavia (diretto dal Professor Stefano Candura), per una valutazione fisiatrica funzionale ed un accertamento della capacità lavorativa a corredo della “congrua certificazione medica” occorrente all'ottenimento dei diritti di legge esposti e non (come invalidità/inabilità INPS, INPDAP o qual altro Ente assistenziale). L'accesso all'ambulatorio potrà essere effettuato prenotando allo 0382.592874 e a mezzo semplice impegnativa del medico curante.

Compatibilmente ai miei impegni, metto a disposizione gratuitamente l'esperienza professionale acquisita per consulenze estemporanee e per la collaborazione ai referti prodotti nel citato ambulatorio.

Nunzio Valerio Mennoia

La sindrome da stanchezza cronica

Prof. Giovanni Ricevuti

Università degli Studi di Pavia
Dipartimento di Medicina Interna e Terapia Medica

Polo Didattico Città di Pavia
Laboratorio di Fisiopatologia cellulare ed Immunologia Clinica
Sede staccata presso IRCCS Policlinico San Matteo
Pavia

La sindrome da stanchezza cronica, causa di notevole disabilità in chi ne è affetto, è una patologia poco conosciuta e diagnosticata in Italia; a tutt'oggi l'epidemiologia e l'eziologia restano incerte.

I criteri classificativi di Fukuda permettono un inquadramento diagnostico della sindrome.

L'epidemiologia sembra rilevare una maggior frequenza nei paesi del Nord Europa; è stata studiata in particolare nei reduci della prima guerra del Golfo.

Le ipotesi eziologiche riguardano le aree infettivologica, immunologica e neurologica.

Il gruppo di Immunogenetica di Pavia sta costituendo una banca biologica della sindrome per meglio studiare gli aspetti immunogenetici della malattia e per delucidare i molti lati oscuri della sua eziopatogenesi. Nonostante i numerosi studi in atto, la complessità della CFS rende difficile la messa a punto di una terapia specifica, infatti non ci sono valide terapie attualmente disponibili.

La stanchezza è considerata un sintomo aspecifico, poiché un gran numero di patologie iniziano o si accompagnano ad affaticamento ed astenia. Il termine "chronic fatigue syndrome" è relativamente recente: gli studi hanno portato a considerare la stanchezza cronica una sindrome, cioè una patologia costituita da una costellazione di almeno tre sintomi/segni che si ritengono correlati fra loro, ma che non si associano ad un dato diagnostico patognomonico. Ne consegue che la diagnosi è essenzialmente clinica: si basa sulla sintomatologia del pz e/o su eventuali segni obiettivi ritenuti significativi.

La "sickness behavior", un meccanismo omeostatico messo in atto dall'organismo per risparmiare energie in corso di infezioni, mima per certi versi questa sindrome: infatti è tipicamente caratterizzata da uno squilibrio di citochine centrali e periferiche, ed i sintomi classici ricordano quelli della CFS: debolezza, spossatezza, difficoltà di concentrazione, disturbi del sonno, riduzione delle attività quotidiane, anoressia.

Uno studio condotto su 3 campioni di soldati americani, uno reduce dal Golfo, l'altro reduce da altre zone di guerra e un terzo rimasto in U.S.A., ha portato a delineare le caratteristiche di una sindrome detta appunto della guerra del Golfo: si tratta di una costellazione di 4 patologie riscontrate prevalentemente nei reduci dal Golfo, ovvero CFS, sindrome da colon irritabile, sindrome da stress post-traumatico, sensibilità chimica multipla.

Una delle prime definizioni della sindrome è stata sviluppata da Holmes e risulta costituita da due criteri maggiori e da 11 criteri minori (sintomi e segni obiettivi). Questo tentativo di classificazione non è riuscito ad abolire l'eterogeneità nella popolazione dei pz affetti dalla sindrome, nonostante un valido tentativo di precisazione (gli "Oxford Criteria").

Per questo motivo, nel 1994, Fukuda et al. (CDC, Atlanta, USA) hanno modificato la definizione clinica della sindrome, mantenendo intatti i due criteri maggiori, ma semplificando i criteri minori e abolendo i criteri obiettivi.

Il primo criterio maggiore è la nuova insorgenza di stanchezza debilitante, persistente o recidivante, in anamnesi negativa, con le seguenti 3 caratteristiche: non si risolve con il riposo a letto, riduce le attività quotidiane di almeno il 50%, perdura da almeno sei mesi.

Il secondo criterio maggiore richiede l'esclusione di altre condizioni cliniche che potrebbero produrre questa sintomatologia: malattie oncologiche, malattie autoimmuni/ reumatologiche, infezioni (locali, occulte o sistemiche, subacute, croniche da batteri, funghi, parassiti, virus, incluso

TABELLA DEI DIVERSI CRITERI DI CLASSIFICAZIONE

DEFINIZIONE	DESCRIZIONE	COMMENTI
Definizione di Ramsey (1981)	La fatica insorge in seguito a minima attività fisica. Ci devono essere sintomi di disturbi del SNC ed anche problemi circolatori.	La prima vera definizione.

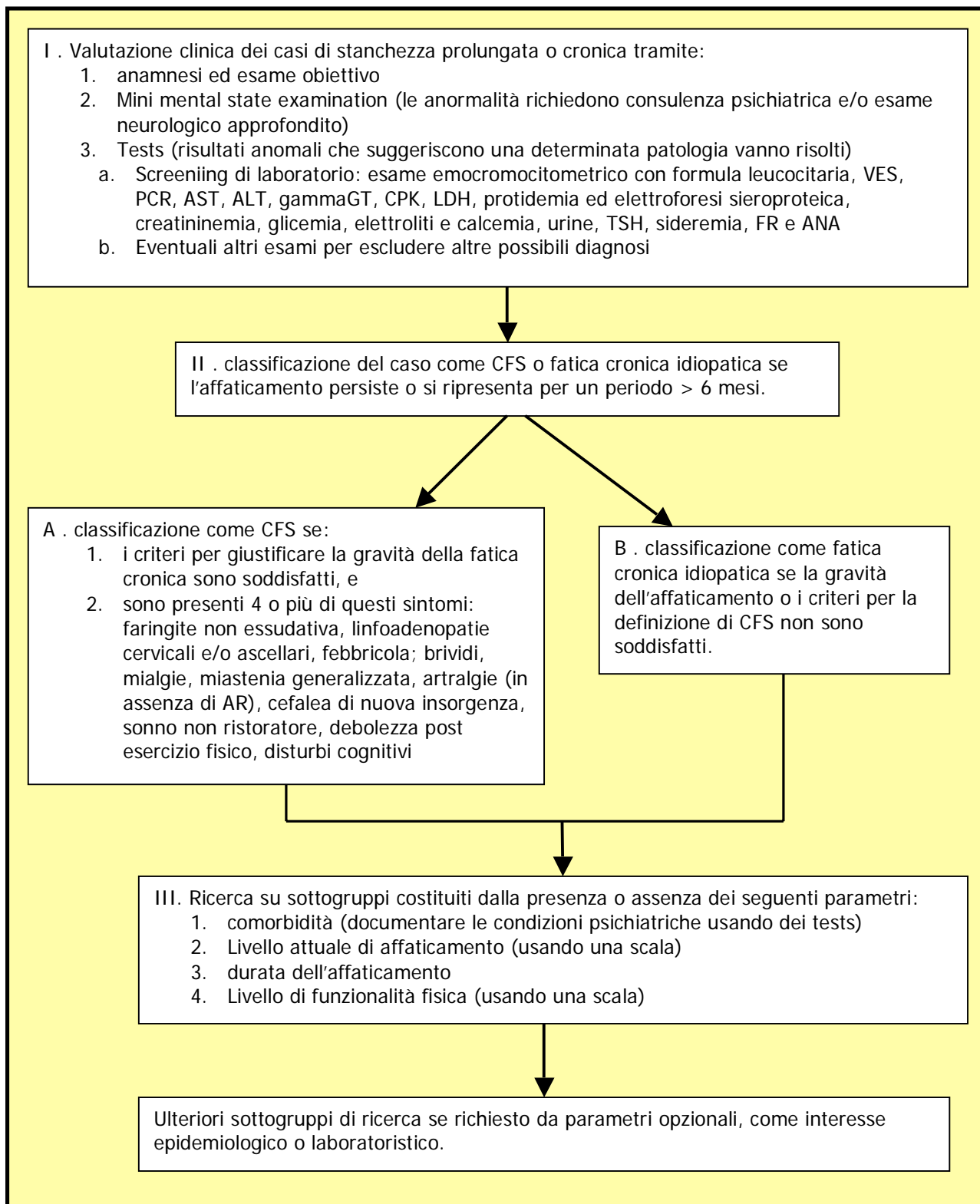
	Durata: almeno 6 mesi.	
Australian Case Definition	Fatica indotta dall'esercizio fisico, limitazione delle attività, per un periodo superiore a 6 mesi. Manifestazioni neuropsichiatriche e perdita della memoria a breve termine di nuova insorgenza. Nessuna diagnosi alternativa possibile.	L'attenzione è posta sulla debolezza post-esercizio fisico e sui problemi neurocognitivi piuttosto che sull'affaticamento.
1988 US Criteria (Holmes et al.)	Fatica cronica non documentata da esiti di laboratorio, senza alcuna plausibile spiegazione. Almeno 8 sintomi o 4 sintomi e 2 obiettività.	Le obiettività erano difficili da documentare, e i sintomi non erano definiti con precisione.
London Criteria (Goudsmit, 1992)	Affaticamento post-esercizio fisico. Disturbi neurologici. Fluttuazione dei sintomi. Presenza dei sintomi per più di 6 mesi.	Rispetto ai criteri di Fukuda del '94, seleziona pazienti più sintomatici.
1994 US Criteria (Fukuda et al.)	Fatica cronica non documentata da esiti di laboratorio, senza alcuna plausibile spiegazione. Almeno 4 degli 8 sintomi considerati tipici (mialgie, artralgie, cefalea di nuova insorgenza, faringite non essudativa, linfadenopatia, disfunzioni cognitive, debolezza post-esercizio fisico, turbe del sonno)	È la definizione universalmente accettata ed utilizzata. Seleziona un numero inferiore di criteri rispetto ai Criteri del 1988, ma considera pazienti con più disturbi. Specifica le patologie da escludere. Richiede la consulenza psichiatrica e un metodo standardizzato per definire i sintomi.
Canadian Consensus Definition (2004)	Criteri necessari: notevole affaticamento che riduce l'attività, debolezza post-esercizio fisico. Sonno non ristoratore o turbe del sonno (se questo sintomo fosse assente, si richiede un esordio acuto dei precedenti). Almeno 2 sintomi neurocognitivi; almeno 2 sintomi di carattere autonomico, neuroendocrino o immunitario.	Selezione e riduzione dei sintomi psichiatrici rispetto ai criteri di Fukuda, '94, ma un più severo indebolimento fisico, fatica o debolezza, e sintomi della sfera cognitiva.

HIV ed epatiti croniche), patologie psichiatriche (depressione bipolare, schizofrenia, demenza, anoressia o bulimia nervosa), patologie infiammatorie croniche (es. granulomatosi di Wegener, sarcoidosi), malattie neuromuscolari (es. miastenia gravis, sclerosi multipla), patologie endocrine (ipotiroidismo, m. di Addison, m. di Cushing, IDDM), tossicodipendenza (alcol, droghe, psicofarmaci), patologie croniche (cardiache, gastrointestinali, epatiche, renali o ematologiche).

Inoltre per almeno 6 mesi devono essere presenti almeno 8 di questi 11 sintomi: faringite non essudativa, linfadenopatie cervicali e/o ascellari, febbre (da 37,5° a 38,5° C), (questi primi 3 sintomi, prima considerati necessari per porre la diagnosi, secondo Fukuda possono anche non sussistere); brividi, mialgie, miastenia generalizzata, artralgie (in assenza di AR), cefalea di nuova insorgenza, sonno non ristoratore, debolezza post esercizio fisico che perdura per almeno 24 ore, disfunzioni cognitive (calo della memoria e della concentrazione tali da ridurre i precedenti livelli di attività occupazionale e personale).

Per quanto riguarda l'epidemiologia, numerosi studi hanno riportato dati abbastanza concordanti sulle fasce di età, per alcuni autori 18 – 50 anni (età media 34), per altri l'età media sarebbe circa 28,6 anni, secondo un'indagine olandese il 55% dei pazienti affetti da CFS sarebbe compreso fra 25 e 44 anni. Sembrerebbe colpire maggiormente lavoratori specializzati, ma non è emerso un dato significativo riguardo al ceto ed alla scolarizzazione. Il dato su cui tutti concordano è che la CFS colpisce soprattutto la popolazione femminile.

ALGORITMO PER LA VALUTAZIONE E CLASSIFICAZIONE DELLA FATICA CRONICA NON GIUSTIFICATA.



Vi sono condizioni mediche che giustificano la presenza di affaticamento cronico e che quindi escludono la diagnosi di CFS; esempi sono l'ipertiroidismo non trattato, l'apnea notturna, la narcolessia, un caso di epatite B o C non risolto, la presenza di una neoplasia maligna non documentata clinicamente e non trattata. Anche condizioni iatrogene come gli effetti collaterali di un farmaco possono giustificare la presenza di stanchezza cronica, così come l'abuso di sostanze

alcoliche o di altro tipo per circa 2 anni prima del manifestarsi dei sintomi, o l'abuso corrente. L'obesità severa è un'altra condizione che può arrecare una sintomatologia simile a quella della CFS, e la diagnosi passata o presente di disturbi depressivi o psicotici, di disordini affettivi bipolari, di schizofrenia o demenza di qualsiasi tipo, di anoressia o bulimia nervosa porta a giustificare la presenza di fatica cronica.

Devono essere esclusi inoltre tutti quei casi i cui risultati di laboratorio suggeriscano una condizione particolare; alcuni esami di laboratorio consigliati come screening di routine per la CFS devono infatti risultare nella norma, in particolare: esame emocromocitometrico con formula leucocitaria, VES, PCR, AST, ALT, gammaGT, CPK, LDH, protidemia ed elettroforesi sieroproteica, creatininemia, glicemia, elettroliti e calcemia, urine, TSH, sideremia, fattore reumatoide e ANA.

Inoltre qualsiasi condizione sotto un trattamento specifico, sufficiente ad alleviare i sintomi ad essa associati, e per la quale sia stato documentato un trattamento adeguato, non giustifica la presenza di stanchezza cronica; gli esempi comprendono l'ipertiroidismo per il quale l'adeguatezza della terapia ormonale sostitutiva sia stata verificata con normali livelli di TSH, o l'asma per la quale venga determinata l'adeguatezza del farmaco in base alla funzionalità polmonare ed altri esami.

Altre condizioni possono essere la malattia di Lyme o la sifilide, trattate con una cura definitiva prima che si sviluppasse una sequela cronica e sintomatica; oppure risultati isolati e non ben conosciuti emersi da una visita medica o da esami di laboratorio, che siano insufficienti a suggerire una condizione particolare: ad esempio un elevato titolo di autoanticorpi antinucleo, tuttavia insufficiente a sostenere una diagnosi valida di malattia lieve del sistema connettivo, senza prove cliniche o di laboratorio.

La diagnostica differenziale è molto ampia; i sintomi della CFS si possono confondere con quelli della fibromialgia, della malattia di Lyme, del lupus eritematoso a media gravità (LES), della sclerosi multipla (SM), della depressione e di tante altre malattie ben conosciute. È da sottolineare che CFS e fibromialgia spesso coesistono nello stesso paziente.

La diagnosi di fibromialgia, al contrario di quella di CFS, richiede una discreta rilevazione di punti dolenti; inoltre, il paziente fibromialgico generalmente tende ad essere più anziano ed avere dei dolori diffusi. Una diagnosi di fibromialgia non esclude quella di CFS, ma quando si analizzano i dati derivanti dagli studi, i pz con CFS dovrebbero essere raggruppati in diversi sottogruppi.

L'esposizione a zecche, il tipico rash di Lyme (erythema migrans), e la presenza di anticorpi anti-*Borrelia burgdorferi*, suggeriscono invece una diagnosi di malattia di Lyme.

Per quanto riguarda l'ambito psichiatrico, svariate malattie possono essere confuse con la CFS, ed esempio episodi di depressione, crisi di panico o ansia, disturbi di somatizzazione. Poiché i problemi psichiatrici possono essere difficili da riconoscere, sicuramente potrà essere d'aiuto una consulenza da parte di uno psichiatra o psicologo per la valutazione e la cura del paziente.

La relazione tra CFS e malattie psichiatriche è complessa, interattiva e non chiara: una storia precedente o corrente di crisi depressive non esclude una diagnosi di CFS, ma la nuova definizione di CFS raccomanda di stratificare questi pz quando si analizzano i dati per studi di ricerca.

Secondo la nuova definizione, tutte le malattie psichiatriche (es.: forte depressione con note psicotiche, disordini affettivi bipolari, schizofrenia, demenza, abuso di sostanze alcoliche, anoressia nervosa o bulimia) escluderebbero la diagnosi di CFS: potrebbero causare sintomi simili a quelli della CFS ed ostacolare una precisa interpretazione nel valutare i sintomi della CFS.

La CFS è una sindrome che coinvolge aspetti immunologici, infettivologici ed neurologici. Molti dati immunologici sono stati descritti nei pazienti con CFS, ma non è stato riportato costantemente un singolo dato che possa essere identificato come elemento tipico della sindrome, né questi dati immunologici possono essere correlati con dei sintomi o prognosi. I dati più ricorrenti in pazienti con CFS comprendono: depressione dell'attività delle cellule natural killer (NK), modesto aumento del numero dei linfociti in circolo che sembrano essere attivati, livelli leggermente elevati dei complessi immunocircolanti. Tutti questi dati portano ad una generale differenza tra la popolazione ed i gruppi di controllo, ma nessun dato è specifico per la CFS o alterato in tutti i pazienti con CFS. Inoltre, simili cambiamenti immunologici spesso accompagnano varie infezioni, come anche stati di

stress psicologico e fisico. Va sottolineato che i caratteri, l'epidemiologia e la prognosi di CFS sono distinti dai disordini principali di immunodeficienza, compreso l'AIDS.

Per quanto riguarda l'aspetto infettivologico, in una percentuale di pazienti si riscontra una pregressa infezione da virus di Epstein-Barr (titolo anticorpale IgG elevato), indice di un episodio di mononucleosi infettiva spesso anamnesticamente positiva, più raramente asintomatica. La definizione della CFS nasce dalla constatazione che non tutti i pazienti presentano un titolo anticorpale significativo per il virus di Epstein-Barr, per cui si è iniziato a studiare altri possibili agenti patogeni. Tuttavia gli studi non hanno ancora elaborato dati sufficienti a supportare l'ipotesi di un virus specifico o un microbo alla base della CFS. I seguenti agenti infettivi risultano quindi esclusi dalla patogenesi di CFS: Virus di Epstein-Barr HIV-1, HIV-2, HTLV, Human herpes virus 6 (HHV6), Enterovirus, Virus della rosolia, *Candida albicans*, Mycoplasma, Bornavirus.

Dal punto di vista neuropsicologico, i pz con CFS manifestano disturbi cognitivi come grossi problemi di concentrazione, amnesie, difficoltà nell'elaborare le informazioni e nel trovare le parole durante una conversazione, problemi di apprendimento. A volte possono essere presenti altri disturbi neuropsicologici come fotofobia, irritabilità, confusione mentale.

Alcuni pazienti CFS riportano altri sintomi neurologici, come parestesie, problemi di equilibrio e di vista, in genere non accompagnati da grossi disturbi neurologici localizzati.

Gli studi eseguiti usando la risonanza magnetica o la SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography) hanno evidenziato anomalie cerebrali in alcuni casi di CFS ma non in altri. I risultati positivi sono preliminari e non confermati, le anomalie non sono consistenti e neanche specifiche della sindrome.

L'uso della risonanza magnetica e della SPECT o di altre tecniche neurologiche non appare quindi giustificato nei pazienti con CFS, a meno che la necessità di diagnosi differenziale non indichi diversamente. Comunque, le tecniche di neuroimaging strutturale (TAC, RMN) e funzionale (PET, SPECT) hanno permesso di rilevare alterazioni croniche nella struttura e nell'attività cerebrale.

Si stanno tuttora studiando le possibili correlazioni causa – effetto per spiegare le anomalie.

Studi recenti portano alla luce nuove teorie; ad esempio il Dr. Martin L. Pall (Professore di Biochimica e Scienze Mediche dell'Università di Washington), ha portato avanti uno studio che darebbe una risposta ad alcuni dei più insoluti quesiti su questa patologia.

Si inizia con l'osservazione dell'aumento di citochine infiammatorie dato dalle infezioni che precedono e talvolta possono indurre la CFS e le condizioni ad essa correlate.

Queste citochine a loro volta causano l'induzione della Sintetasi dell'ossido nitrico (iNOS).

Questo enzima, a sua volta, sintetizza una quantità eccessiva di ossido nitrico che reagisce con un altro composto (superossido), dando origine ad un potente ossidante, il perossinitrito. Il perossinitrito, attraverso 6 noti meccanismi biochimici, va ad aumentare i livelli sia dell'ossido nitrico che del superossido, che reagisce formando altro perossinitrito. Perciò, una volta che i livelli di perossinitrito si sono elevati, possono continuare ad elevarsi, producendo così una sorta di circolo vizioso, che, secondo il Dr Pall, sarebbe alla base della cronicità dei sintomi della CFS, ed andrebbe quindi interrotto per poter effettivamente trattare la condizione patologica. Un'altra teoria collega l'iperomocisteinemia alla fatica cronica: alti livelli di omocisteina potrebbero avere un impatto sulla fibromialgia e sulla CFS. In uno studio su 12 donne affette sia da fibromialgia che da CFS, si è riscontrato un alto livello di omocisteina nel fluido cerebrospinale.

I ricercatori concludono che un deficit di vitamina B12, necessaria per un'efficiente rimetilazione dell'omocisteina, contribuisca allo sviluppo di iperomocisteinemia.

Sono in fase di studio anche nuovi farmaci come la nicotinamide, una vitamina idro-solubile del complesso B, costituita da due coenzimi, che ha dimostrato di poter ridurre i sintomi più invalidanti della CFS, o l'Ampligen, acido ribonucleico a doppia elica, "mismatched" cioè spaiato, che esercita attività tra di loro correlate: attività immunomodulatoria, antitumorale e antivirale, contro virus sia RNA che DNA. L'Ampligen regola l'espressione e l'azione di varie citochine, tra le quali l'interferone, alcune interleuchine e il TNF ed interagisce con altri componenti del sistema immunitario quali macrofagi, linfociti natural killers, linfociti T e B. Inoltre l'Ampligen interviene

direttamente nell'attivazione antivirale e immunitaria modulando specifici enzimi importanti per questi processi.

Per queste attività biologiche l'Ampligen è stato testato in diversi studi su pazienti con CFS, dimostrando attraverso test obiettivi ed analisi statistiche la propria attività. Infatti è in grado di ridurre significativamente i sintomi ed aumentare il *performance status* del paziente.

In conclusione, l'inquadramento clinico della CFS è frutto di un accurato esame della sintomatologia e di una diagnostica differenziale scrupolosa, di fondamentale importanza per poter adottare strategie terapeutiche. La ricerca deve fare ancora molti passi avanti per individuare una terapia mirata, che non sia soltanto basata sull'aspetto palliativo.

SCHEMA GRAFICO DELL'APPROCCIO ALLA CFS

