

UNIVERSITÀ “G. D’ANNUNZIO” - CHIETI
Facoltà di Medicina e Chirurgia
Clinica delle Malattie Infettive

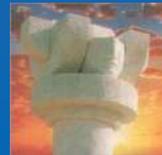
RACCIATTI D.

**“ Inquadramento clinico-diagnostico e
patogenetico della Sindrome da Fatica Cronica ”**

Mestre, 14 aprile 2007

Κόπιοι αὐτόματοι φράζουσι νόσους

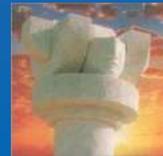
(Ippocrate - Aforismi II.v)



Centro di Riferimento per lo Studio della CFS
Clinica di Malattie Infettive
Università "G. d'Annunzio" - Chieti

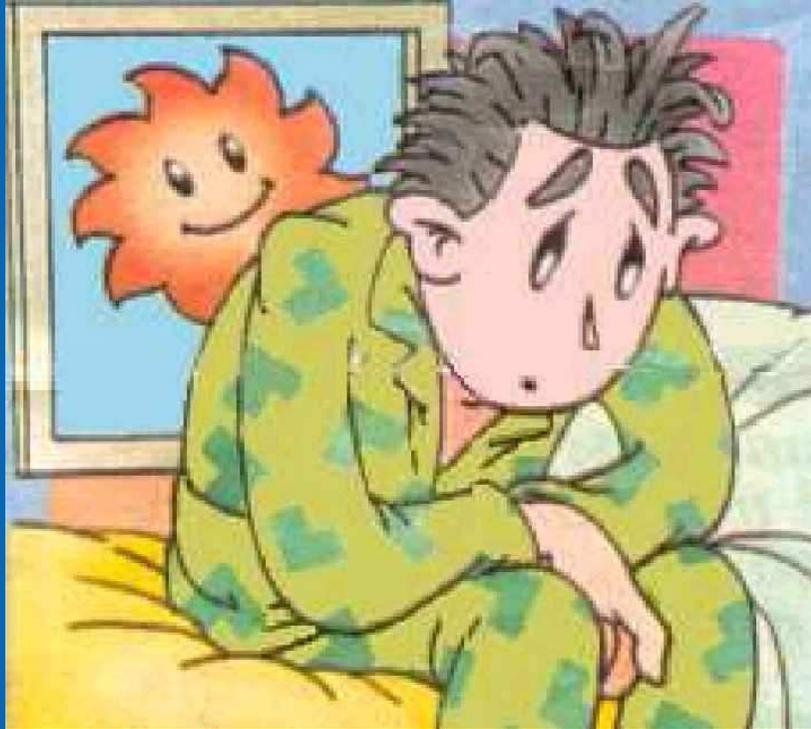
“UNA STANCHEZZA SPONTANEA E’ INDICE DI MALATTIA”

(Ippocrate - Aforismi II.v)



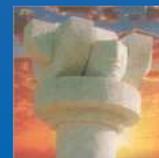
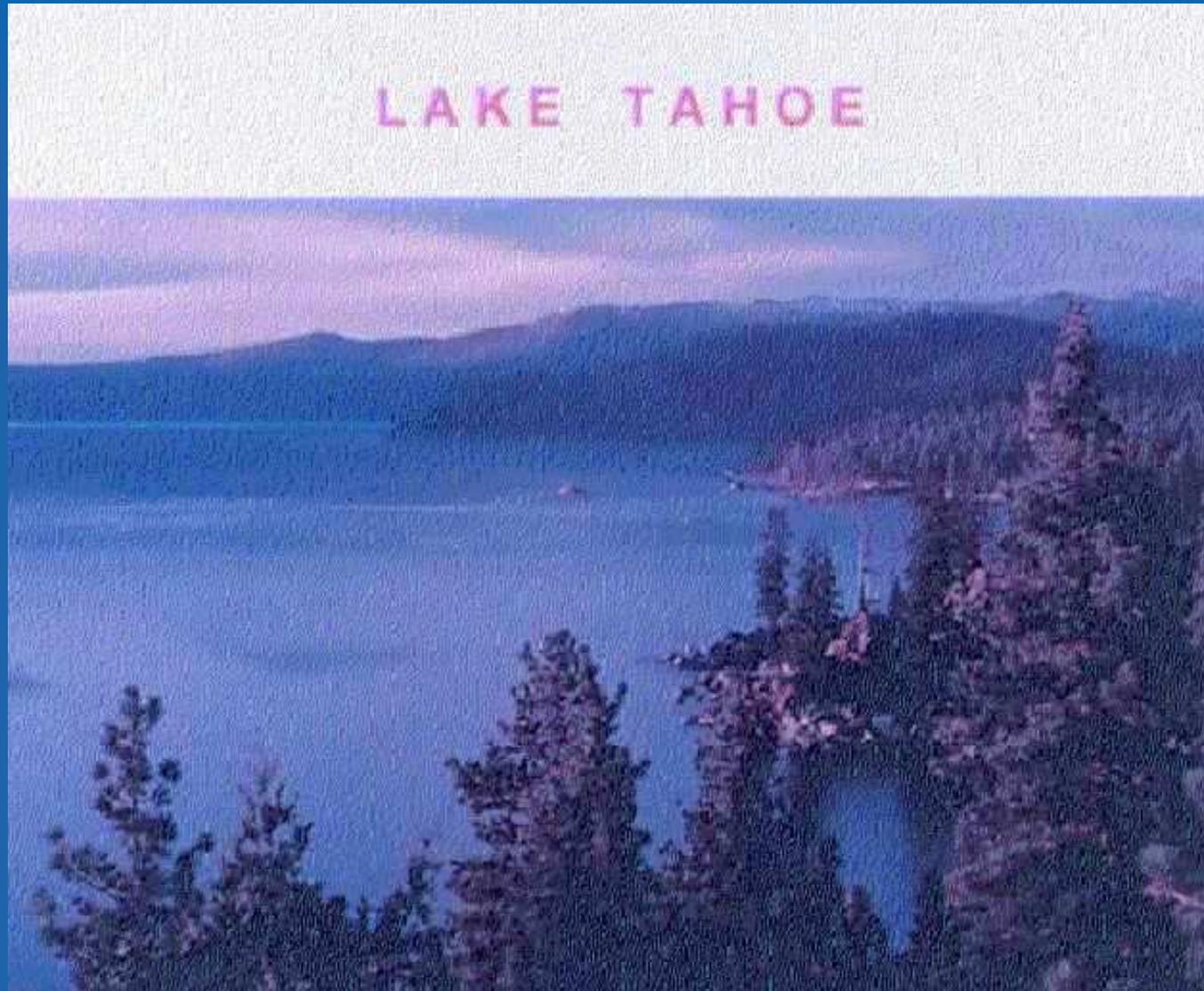
Centro di Riferimento per lo Studio della CFS
Clinica di Malattie Infettive
Università “G. d’Annunzio” - Chieti

CFS: DEFINIZIONE DI CASO



Il 24% circa degli adulti americani che si sottopongono a visite mediche lamenta uno stato di affaticamento e/o di persistente astenia (Kroenke et al, 1988)

Di tali pazienti, soltanto un sottogruppo rientra nella definizione di caso di “Sindrome da Fatica Cronica” (CFS) che è stata proposta nel 1994 da un International CFS Study Group, coordinato dai CDC Americani.



Centro di Riferimento per lo studio della CFS
Clinica di Malattie Infettive
Università "G. d'Annunzio" - Chieti

CFS: definizione di caso (CDC 1988-1994-2003)

Criteri maggiori (CM)	Criteri minori soggettivi (cms)	Criteri minori oggettivi (cmo)
<p>1. astenia persistente o ricorrente che:</p> <ul style="list-style-type: none"> - non si risolve con il riposo notturno - comporta una <u>sostanziale</u> riduzione dell'attività lavorativa - è presente da almeno 6 mesi - <u>presenta un esordio recente e/o definito</u> - non deve derivare da una attività fisica eccessiva <p>2. <u>esclusione di altre condizioni patologiche che si manifestano con gli stessi sintomi (inclusa la depressione a carattere psicotico e/o melanconico ed altre sindromi psichiatriche maggiori)</u></p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. febbre riferita 2. faringodinia 3. dolorabilità dei linfonodi cervicali e/o ascellari 4. debolezza muscolare generalizz. 5. mialgie 6. astenia per 24 ore in seguito ad esercizio fisico precedentemente ben tollerato 7. cefalea con caratteristiche inusuali 8. artralgie migranti 9. sintomi neuropsicologici <ul style="list-style-type: none"> - fotofobia - scotomi transitori - disturbi della memoria a breve termine - eccessiva irritabilità - confusione - disturbi dell'attenzione e della concentrazione 10. disturbi del sonno 11. esordio acuto o subacuto dei sintomi 	<ol style="list-style-type: none"> 1. febbre documentata 2. faringite non essudativa 3. linfadenopatia cervicale o ascellare

**Idiopathic chronic fatigue and chronic fatigue syndrome:
a comparison of two case-definitions**

Carla ARPINO (a)*, Maria Patrizia CARRIERI (a), Guido VALESINI (b),
Eligio PIZZIGALLO (c), Pierangelo ROVERE (d), Umberto TIRELLI (e), Fabrizio CONTI (b),
Paola DIALMI (f), Annamaria BARBERIO (b), Nicoletta RUSCONI (g), Oliviero BOSCO (h),
Adriano LAZZARIN (i), Alberto SARACCO (i), Maria Luisa MORO (a) and David VLAHOV (l)

(a) Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica, Istituto Superiore di Sanità, Rome, Italy

(b) I Clinica Medica, Università degli Studi, "La Sapienza", Rome, Italy

(c) Clinica di Malattie Infettive, Università degli Studi, Chieti

(d) Unità di Malattie Infettive, Ospedale di Legnago, Verona, Italy

(e) Centro Riferimento Oncologico, Aviano (Pordenone), Italy

(f) Istituto di Psichiatria, Università degli Studi, Chieti, Italy

(g) Istituto di Psichiatria, Università degli Studi, Rome, Italy

(h) Gruppo C, USL 25, Verona, Italy

(i) Unità di Malattie Infettive, Ospedale San Raffaele, Milan, Italy

(l) School of Public Health, Johns Hopkins University, Baltimore (MD), USA

- L'analisi comparativa delle due definizioni di caso (1988-1994) ha consentito di rilevare una maggiore sensibilità della definizione di caso più recente (*Fukuda, 1994*)
- Tuttavia l'eliminazione dei criteri minori obiettivi e della febbre tra i criteri minori soggettivi può comportare un bias di selezione dei pazienti (esclusione pazienti con esordio post-infettivo?)



Centro di Riferimento per lo Studio della CFS
Clinica di Malattie Infettive
Università "G. d'Annunzio" - Chieti

CFS: definizione di caso (1)

(CDC, 1994)

GRAVE ASTENIA

- **persistente e/o ricorrente per almeno 6 mesi**
- **ad esordio recente e/o definito**
- **non deriva da un'eccessiva attività fisica**
- **non è alleviata dal riposo**
- **comporta una sostanziale riduzione dei precedenti livelli di attività scolastica, lavorativa, sociale o personale**



CFS: definizione di caso (2)

(CDC, 1994)

Almeno quattro dei seguenti sintomi (persistenti o ricorrenti per 6 mesi o più, non preesistenti all'insorgenza della fatica):

- 1) disturbi della memoria a breve termine e/o della capacità di concentrazione**
- 2) faringodinia**
- 3) dolorabilità dei linfonodi cervicali e/o ascellari**
- 4) mialgie**
- 5) artralgie (senza tumor, rubor e calor)**
- 6) cefalea con caratteristiche precedentemente inusuali**
- 7) sonno non ristoratore**
- 8) malessere per più di 24 ore dopo attività fisica**



CFS: definizione di caso (1)

	Durata sintomi	Impatto funzionale	Disturbi cognitivi	Altri sintomi
CDC 1988	6	↓ 50% attività	facoltativi	6 o 8
CDC 1994	6	consistente	facoltativi	4
Australiana	6	consistente	presenti	non specificato
UK	6	invalidante	fatica mentale	non specificato



Centro di Riferimento per lo Studio della CFS
Clinica di Malattie Infettive
Università "G. d'Annunzio" - Chieti

CFS: definizione di caso (2)

	Esordio acuto	Criteri di esclusione	Patologie psichiatriche escludenti la diagnosi
CDC 1988	si	patologie ben definite	psicosi, disturbi bipolari, abuso sostanze
CDC 1994	si	patologie di rilevanza clinica	depressione melanconica, abuso sostanze, disturbi bipolari, psicosi, disordini alimentari
Australiana	non necessario	patologie ben definite	psicosi, disturbi bipolari, abuso sostanze, disordini alimentari
UK	si	patologie ben definite	psicosi, disturbi bipolari, disordini alimentari, patologie organiche a carico del SNC



Centro di Riferimento per lo Studio della CFS
Clinica di Malattie Infettive
Università "G. d'Annunzio" - Chieti

Classificazione della fatica (Fukuda et al., 1994)

Popolazione generale

Popolazione affetta
da fatica prolungata
per almeno 1 mese

Disturbi sovrapponibili
(sindrome depressiva,
fibromialgia, ecc..)

CFS

**Fatica cronica
idiopatica**

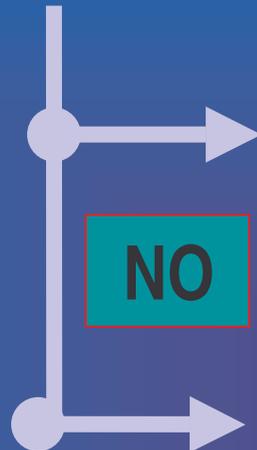
Fatica cronica inspiegabile
cl clinicamente evidente



Centro di Riferimento per lo Studio della CFS
Clinica di Malattie Infettive
Università "G. d'Annunzio" - Chieti

Fatica cronica o ricorrente ≥ 6 mesi ma non *life-long*
(desunta dalla storia clinica del paziente)

SI



≤ 6 mesi: Fatica Prolungata.
Indicare terapie di supporto; da rivalutare nel tempo

***Life-long*: ricercare altre cause,**
inclusa la depressione

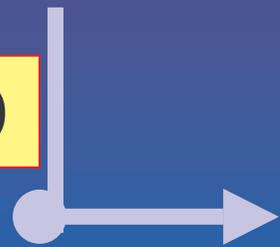
NO

Invalidante in maniera significativa lo stile di vita o le capacità lavorative

SI



NO



Fatica cronica idiopatica:
indicare terapie conservative;
controlli clinici periodici



SI

1. Anamnesi ed esame obiettivo (includere valutazione neurologica e psichiatrica)
2. Esami di laboratorio di esclusione

NO

Esclusione della CFS in caso di presenza di altra causa che giustifichi i sintomi. Trattare la patologia confondente. Successiva rivalutazione.

SI

Presenza di ≥ 4 su 8 Criteri Minori Soggettivi

- | | |
|--|-------------------------------------|
| a) disturbi di memoria e/o concentrazione | e) artralgie |
| b) faringodinia | f) cefalea inusuale |
| c) dolenzia linfonodale
cervicale o ascellare | g) sonno non ristoratore |
| d) mialgie | h) fatica prolungata
dopo sforzo |

SI

NO

No CFS

PATOLOGIE LA CUI DIMOSTRAZIONE ESCLUDE LA DIAGNOSI DI CFS (CDC, 1994)

- 1) Ipotiroidismo non trattato, apnea notturna, narcolessia, effetti collaterali di farmaci.
- 2) Neoplasie maligne, epatiti croniche attive di natura virale, infezione da HIV.
- 3) Obesità severa.
- 4) Abuso di sostanze nei due anni precedenti l'insorgenza della fatica o dopo l'esordio di quest'ultima.
- 5) **Sindromi psichiatriche maggiori** (in atto o pregresse) compreso la depressione maggiore a carattere melanconico e/o psicotico, la malattia bipolare, la schizofrenia, l'anoressia nervosa o la bulimia.



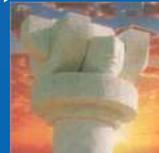
CONDIZIONI PATOLOGICHE O PARAFISIOLOGICHE CHE NON SPIEGANO LA FATICA E CHE SONO COMPATIBILI CON LA DIAGNOSI DI CFS (CDC, 1994)

- 1) Condizioni che non possono essere confermate da esami di laboratorio (fibromialgia, nevrosi ansiosa, depressione non psicotica, ecc.)**
- 2) Condizioni patologiche che possono provocare fatica ma che sono state adeguatamente trattate (es.: ipotiroidismo con normali livelli ematici degli ormoni tiroidei)**
- 3) Malattia di Lyme e Sifilide trattate prima dell'inizio della CFS**
- 4) Ogni reperto semeiologico o test di laboratorio la cui positività isolata rimane inspiegata (es.: positività a basso titolo degli anticorpi antinucleo)**



CFS: dimensioni del problema (1)

- in USA i casi stimati sono: **76-267** per 100.000 adulti (Seattle, 1995)
- indagini epidemiologiche condotte successivamente con la nuova definizione di caso (CDC, 1994), hanno evidenziato: **200** casi CFS-like per 100.000 a Chicago (1995) e **230** casi per 100.000 a San Francisco (1998)
- la prevalenza di casi CFS-like sale al **2,8%** in alcuni gruppi di popolazione più a rischio: una comunità rurale del Michigan (1997) e gli impiegati di alcuni uffici a San Francisco (1997)



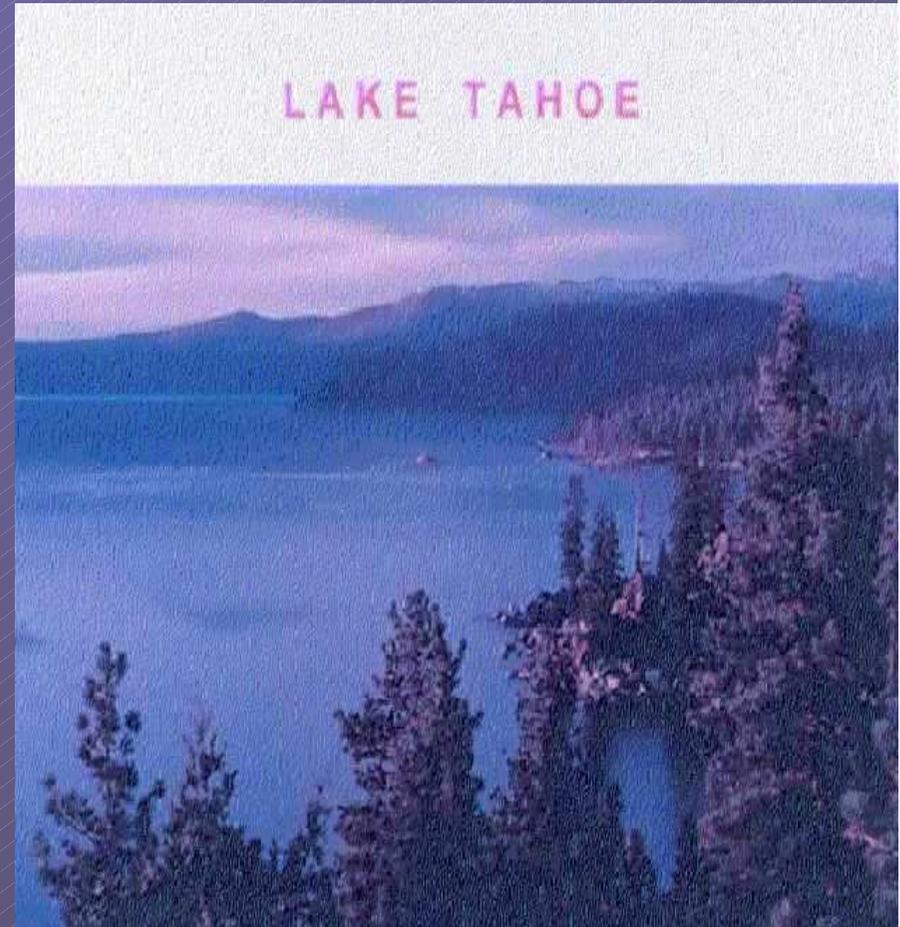
CFS: dimensioni del problema (2)

- studi precedenti in USA (1989) avevano stimato una prevalenza di soli **5** casi per 100.000 adulti: si trattava però non di studi di popolazione
- le prevalenze osservate in Australia (**37** casi per 100.000) e Nuova Zelanda (**127** per 100.000) potrebbero essere sottostimate per l'utilizzazione di una diversa definizione di caso
- in Gran Bretagna la prevalenza di CFS stimata in uno studio di popolazione del 1991 era di **560** casi per 100.000



CFS: caratteristiche epidemiologiche (1)

- Malattia prevalentemente sporadica.
- Focolai epidemici sono stati segnalati prevalentemente intorno alla metà del secolo scorso (**Akureyri disease, Royal Free Hospital disease, Iceland disease, ecc.**).
- In epoca più recente: **epidemia del Lago Tahoe, “Sick Building syndrome”, “Gulf War syndrome”**.



Centro di Riferimento per lo Studio della CFS
Clinica di Malattie Infettive
Università “G. d’Annunzio” - Chieti

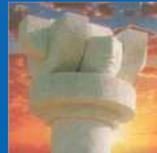
CFS: caratteristiche epidemiologiche (2)

- prevalente tra i 20 e i 40 anni
- interessati anche i bambini
- predominanza nel sesso femminile (2:1 o 3:1)
- interessati tutti i gruppi socio-economici
- segnalazioni aneddotiche di maggiore prevalenza tra gli insegnanti e gli operatori sanitari



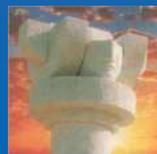
CFS: caratteristiche cliniche

- diagnosi essenzialmente clinica
- severità del quadro variabile da caso a caso (fasi più severe nei primi anni di malattia)
- decorso caratterizzato da un alternarsi di fasi di remissione e fasi di riesacerbazione
- prognosi generalmente favorevole
- storia naturale ed evoluzione della malattia ancora non ben definite



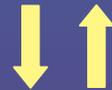
CFS: indagini di laboratorio e strumentali

- utili soprattutto per escludere patologie più definite caratterizzate da fatica cronica
- possono aiutare un miglior inquadramento clinico e l'individuazione di fattori eziopatogenetici eventualmente in gioco in singoli pazienti
- possono evidenziare l'eventuale sovrapposizione di altre sindromi ad eziologia non ben definita con le quali è stato documentato un *overlapping*



CFS: OVERLAPPING

SINDROME DA FATICA CRONICA



FIBROMIALGIA

SINDROME DA FATICA CRONICA



IPOENSIONE ORTOSTATICA



Centro di Riferimento per lo Studio della CFS
Clinica di Malattie Infettive
Università "G. d'Annunzio" - Chieti

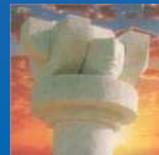
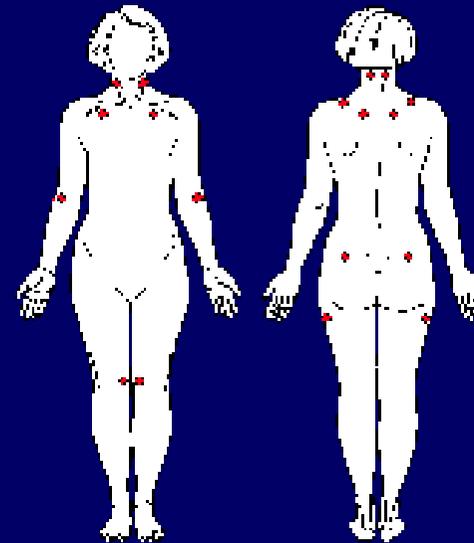
FIBROMIALGIA

Classificazione secondo le linee-guida ACR (1990):

- Anamnesi = dolore diffuso (assiale) da ≥ 3 mesi
- Esame obiettivo = dolore in almeno 3 su 4 segmenti corporei + almeno 11/18 *tender points* positivi alla digitopressione
- Assenza di criteri di esclusione

(Merskey et al, 1994; Portenoy et al, 1996; Wall et al, 1994; Wolk M, 2002)

Classic 18 Tender Points



Centro di Riferimento per lo Studio della CFS
Clinica di Malattie Infettive
Università "G. d'Annunzio" - Chieti

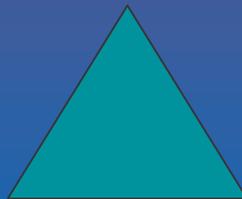
Disfunzione autonoma

- Ipotensione neurologicamente mediata (*Rowe, 1998*)
- Ipotensione ortostatica (*Streeten, 2000*)

simpatico



parasimpatico

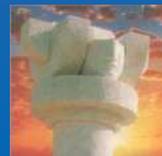


Gli studi finora effettuati sembrano indicare che:

la CFS è una malattia eterogenea

probabilmente multifattoriale

Essa potrebbe anche includere patologie diverse da un punto di vista eziopatogenetico che si manifestano con gli stessi sintomi.



Centro di Riferimento per lo Studio della CFS
Clinica di Malattie Infettive
Università "G. d'Annunzio" - Chieti

CFS: PATOGENESI

INFEZIONE VIRALE
PERSISTENTE

ALTERAZIONI
SISTEMA
IMMUNITARIO

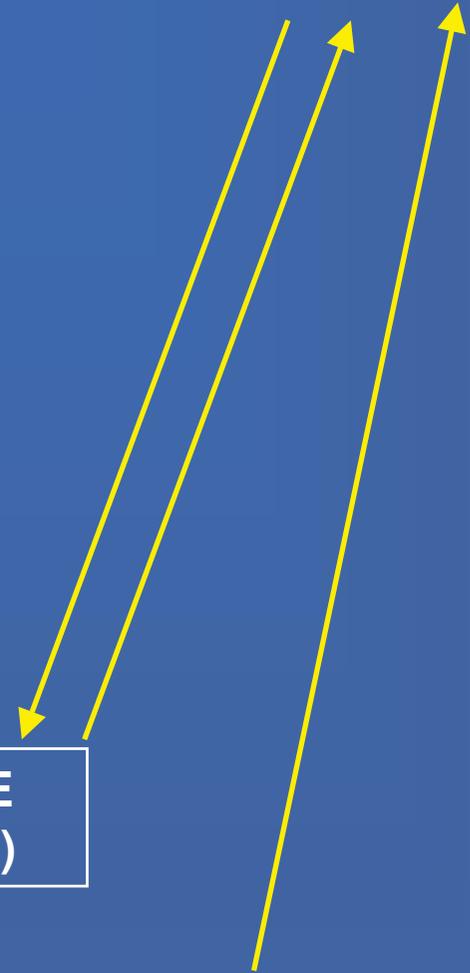
SINDROME DA FATICA
CRONICA

- Danno neuromuscolare
- Sintomi neuropsicologici
- Alterazioni di membrana ?
- Deficit enzimatici ?
- Delezioni ?
- Accumulo di radicali liberi
- ecc., ecc.

ALTERAZIONI NEURO-ENDOCRINE
(Asse ipotalamo-ipofisi-surrenalico)

FATTORI PSICOLOGICI E COMPORTAMENTALI

TOSSICI AMBIENTALI E/O ALIMENTARI



**PREDISPOSIZIONE
GENETICA**



**AGENTE INFETTIVO
O
ALTRI EVENTI
SCATENANTI**



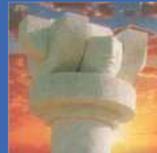
DISFUNZIONE IMMUNITARIA

**ATTIVAZIONE
IMMUNITARIA
CRONICA**



**RIATTIVAZIONE
INFEZIONI
VIRALI**

da Keller et al., 1994 (modificata)



Centro di Riferimento per lo Studio della CFS
Clinica di Malattie Infettive
Università "G. d'Annunzio" - Chieti

CFS: PATOGENESI DELLE 3 P

FATTORI PREDISPONENTI:

- genetica
- personalità
- stile di vita
- ecc., ecc.



FATTORI PRECIPITANTI:

- stress fisici e psicologici
- infezioni virali acute
- m. di Lyme
- interventi chirurgici
- traumi
- eventi tragici
- situazioni lavorative
- ecc., ecc.



FATTORI PERPETUANTI:

- fattori psicologici
- inattività
- isolamento sociale
- mancanza di supporto
- ambiente familiare
- problemi di comunicazione
- “benefici” dell’essere malati
- ecc., ecc.



CFS

EZIOLOGIA

virale
(o infettiva)

tossica

immunologica

psichiatrica?

PATOGENESI

disreattiva

disendocrina

dismetabolica

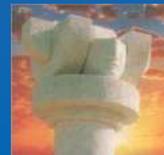
deficit metabolismo ossidativo
(mitocondriale?)

radicali liberi dell'ossigeno

deficit di magnesio, acetil-
carnitina, ecc.

EZIOPATOGENESI “TOSSICA” DELLA CFS

- **Intossicazione da “ciguatera”**
- **“Gulf war syndrome”**
- **“Sick building syndrome”**
- **Esposizione a pesticidi**
- **Esposizione ad altri tossici ambientali**



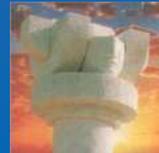
“Ciguatera Poisoning”

- Malattia della catena alimentare (*Gambierdiscus toxicus*).
- Gastroenterite secondaria all'ingestione di pesce che si ciba di alghe, presenti nei mari tropicali, contenenti neurotossine (ciguatossine).
- Ciguatossina: termostabile, insapore, non individuabile con i comuni test di laboratorio.



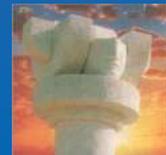
EZIOPATOGENESI “TOSSICA” DELLA CFS

- Intossicazione da “ciguatera”
- “Gulf war syndrome”
- “Sick building syndrome”
- Esposizione a pesticidi
- Esposizione ad altri tossici ambientali



“Gulf War Syndrome”

- **sindrome dalle sorprendenti analogie con la CFS**
- **fattori causali non ben identificati:**
 - **gas nervini?**
 - **pesticidi?**
 - **tossine alimentari?**
 - **agenti microbici?**
 - **polveri da sparo?**
 - **vaccini? chemioprolifassi?**
 - **uranio impoverito ?**
- **classe sociale di provenienza della popolazione militare?**



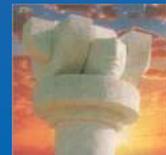
EZIOPATOGENESI “TOSSICA” DELLA CFS

- Intossicazione da “ciguatera”
- “Gulf war syndrome”
- “Sick building syndrome”
- Esposizione a pesticidi
- Esposizione ad altri tossici ambientali



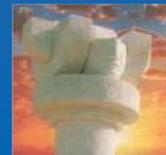
“Sick Building Syndrome” (1)

- definita empiricamente sulla base di *case-reports* che hanno descritto negli occupanti di uno stesso edificio sintomi simili attribuibili alle condizioni ambientali (*WHO, 1983*)
- sindrome dalle sorprendenti analogie con la CFS; la sintomatologia include, infatti, difficoltà respiratoria, astenia, debolezza, artromialgie, cefalea, depressione, deficit cognitivi.
- descritti alcuni “clusters” epidemici a carico di impiegati (*Chester & Levine, 1994; Chester & Levine, 1997; Fukuda, 1997; Shefer, 1997*)



“Sick Building Syndrome” (2)

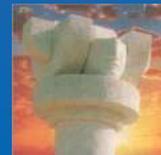
- **fattori causali non ben identificati:**
 - componenti volatili presenti nell’aria?
 - monossido e biossido di carbonio?
 - pesticidi?
 - fumo?
 - condizioni di illuminazione?
 - temperatura?
 - umidità?



“Sick Building Syndrome” (3)

- Studi più recenti attribuiscono un ruolo eziopatogenetico importante all’inalazione di miscele complesse di miceti, micobatteri, micotossine, endotossine, antigeni e composti organici volatili prodotti biologicamente, presenti negli ambienti chiusi.

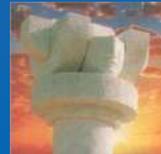
Shoemaker, 2005



Centro di Riferimento per lo studio della CFS
Clinica di Malattie Infettive
Università “G. d’Annunzio” - Chieti

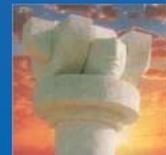
EZIOPATOGENESI “TOSSICA” DELLA CFS

- Intossicazione da “ciguatera”
- “Gulf war syndrome”
- “Sick building syndrome”
- **Esposizione a pesticidi**
- **Esposizione ad altri tossici ambientali**



“CFS post-esposizione a tossici”

- insorgenza di CFS in 10 pz a distanza di alcuni mesi dopo l'esposizione a pesticidi (organo-fosforici) (*Behan, 1994*)
- insorgenza di CFS in donne sottoposte a impianto di protesi mammarie di silicone
- insorgenza di CFS dopo alcuni mesi dall'impianto di amalgame dentarie
- campi elettromagnetici: ruolo ancora incerto



CFS

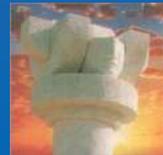
Ipotesi infettiva o post-virale

- L'ipotesi infettiva o post-virale deriva:
 - dalla descrizione di focolai epidemici correlati ad agenti prevalentemente virali (es.: epidemia del Lago Tahoe)
 - dalla relativa frequenza con cui ricorre, nei pazienti con CFS, una sintomatologia d'esordio di tipo infettivo: varicella, rosolia, mononucleosi infettiva, infezione da CMV, epatite virale o più spesso sintomatologia aspecifica di tipo simil-influenzale (mal di gola, febbre, dolori muscolari, diarrea, ecc.)



Virus implicati nell'eziologia della CFS

- Virus di Epstein-Barr (o della mononucleosi infettiva)
- Cytomegalovirus
- Virus dell'herpes simplex
- Virus varicella-zoster
- Herpesvirus umano di tipo 6 e 7 (HHV-6 e 7)
- Enterovirus (Coxsackievirus)
- Retrovirus (HTLV-II? Spumavirus?)
- Virus Borna



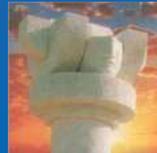
ALTRI AGENTI INFETTIVI POTENZIALMENTE IMPLICATI NELLA CFS

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



Il ruolo delle infezioni nell'insorgenza della CFS

- 1 Ruolo scatenante la malattia in soggetti predisposti.**
- 2 Meccanismo patogenetico analogo a quello delle altre infezioni virali croniche e/o latenti (ad esempio: del Sistema Nervoso Centrale).**
- 3 Infezioni riattivate a causa di un deficit immunitario precedentemente indotto.**



CFIDS

=

Sindrome da Fatica Cronica con Disfunzione Immunitaria

- Diminuzione della conta e della attività delle cellule NK .
- Diminuzione dei linfociti T CD8+ suppressor.
- Aumento dei linfociti T CD8+ citotossici, con induzione dei markers di attivazione immunitaria.
- *Shift* del pattern citochinico di tipo Th1 verso un pattern di tipo Th2 con aumentata produzione di citochine (IL-4, IL-6, IL-10, etc.) potenzialmente responsabili della fatica, mialgie, e sintomi neuropsicologici.



Centro di Riferimento per lo Studio della CFS
Clinica di Malattie Infettive
Università "G. d'Annunzio" - Chieti

CFS: DALL'IPOTESI VIRALE A QUELLA IMMUNITARIA

noxa (virale?)



stato di attivazione immunitaria persistente



incremento markers di
attivazione linfocitaria
(HLA-DR+, CD38+, CD28+)



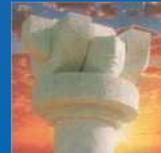
aumento delle citochine
con shift Th1 → Th2
(IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, ecc.)



Centro di Riferimento per lo studio della CFS
Clinica di Malattie Infettive
Università "G. d'Annunzio" - Chieti

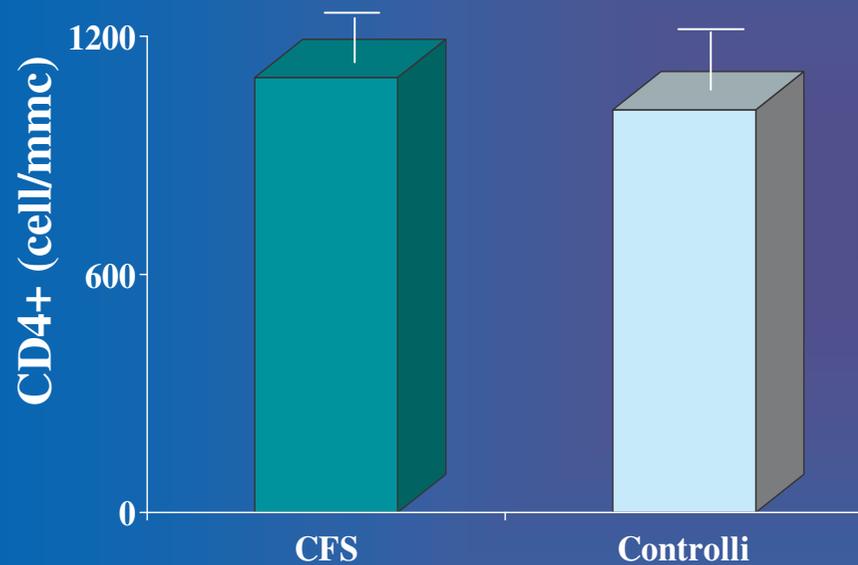
Anomalie immunologiche riscontrate nei pz con CFS del Centro di Chieti

- Riduzione dei linfociti CD8+ nei pz CFS rispetto ai controlli.
- Diminuzione delle cellule NK CD56+ nei pz con CFS vs controlli.
- Riduzione delle beta-endorfine nei pz con CFS vs controlli e pz con depressione primaria.

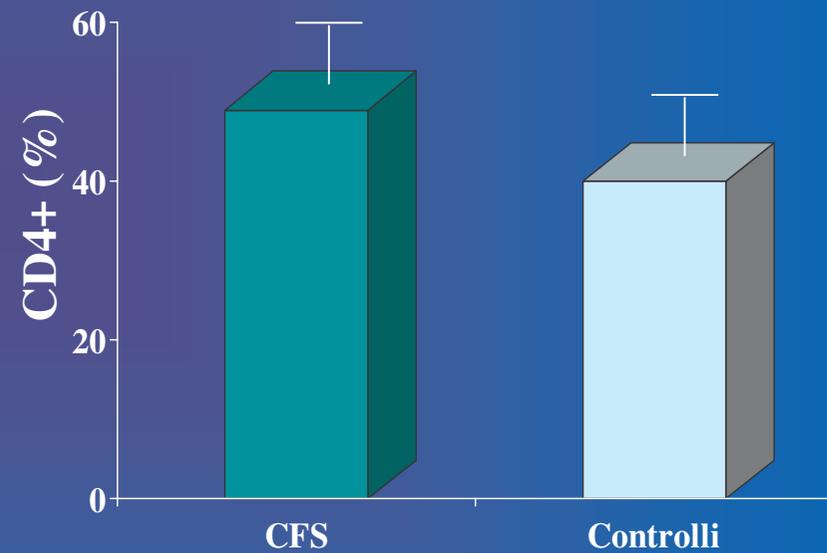


Livelli di linfociti CD4+: confronto tra pazienti con CFS e controlli sani

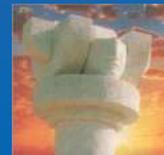
VALORI ASSOLUTI



VALORI PERCENTUALI



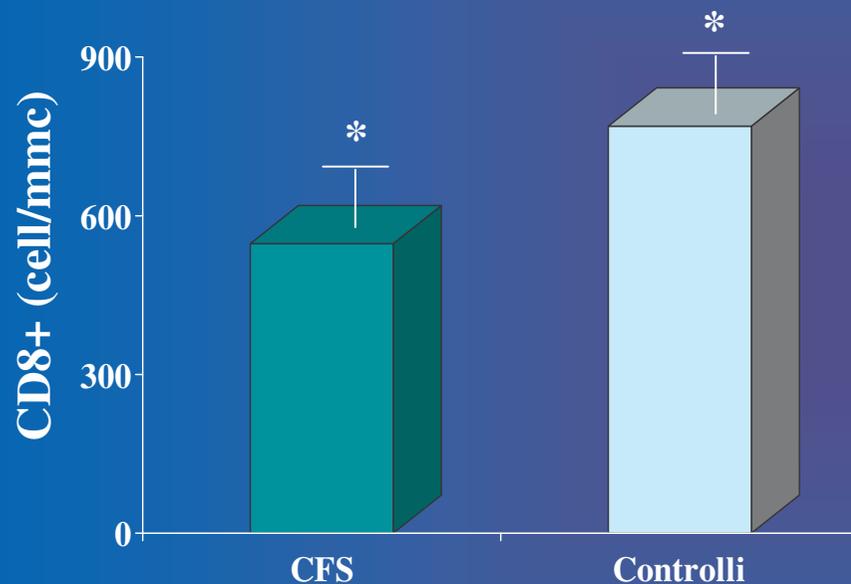
p = n.s.



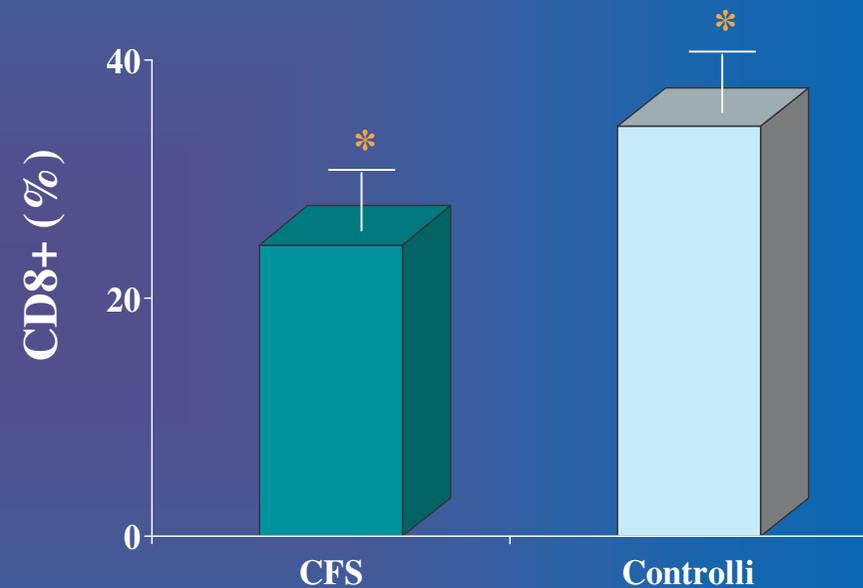
Centro di Riferimento per lo Studio della CFS
Clinica di Malattie Infettive
Università "G. d'Annunzio" - Chieti

Livelli di linfociti CD8+: confronto tra pz con CFS e controlli sani

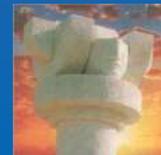
VALORI ASSOLUTI



VALORI PERCENTUALI

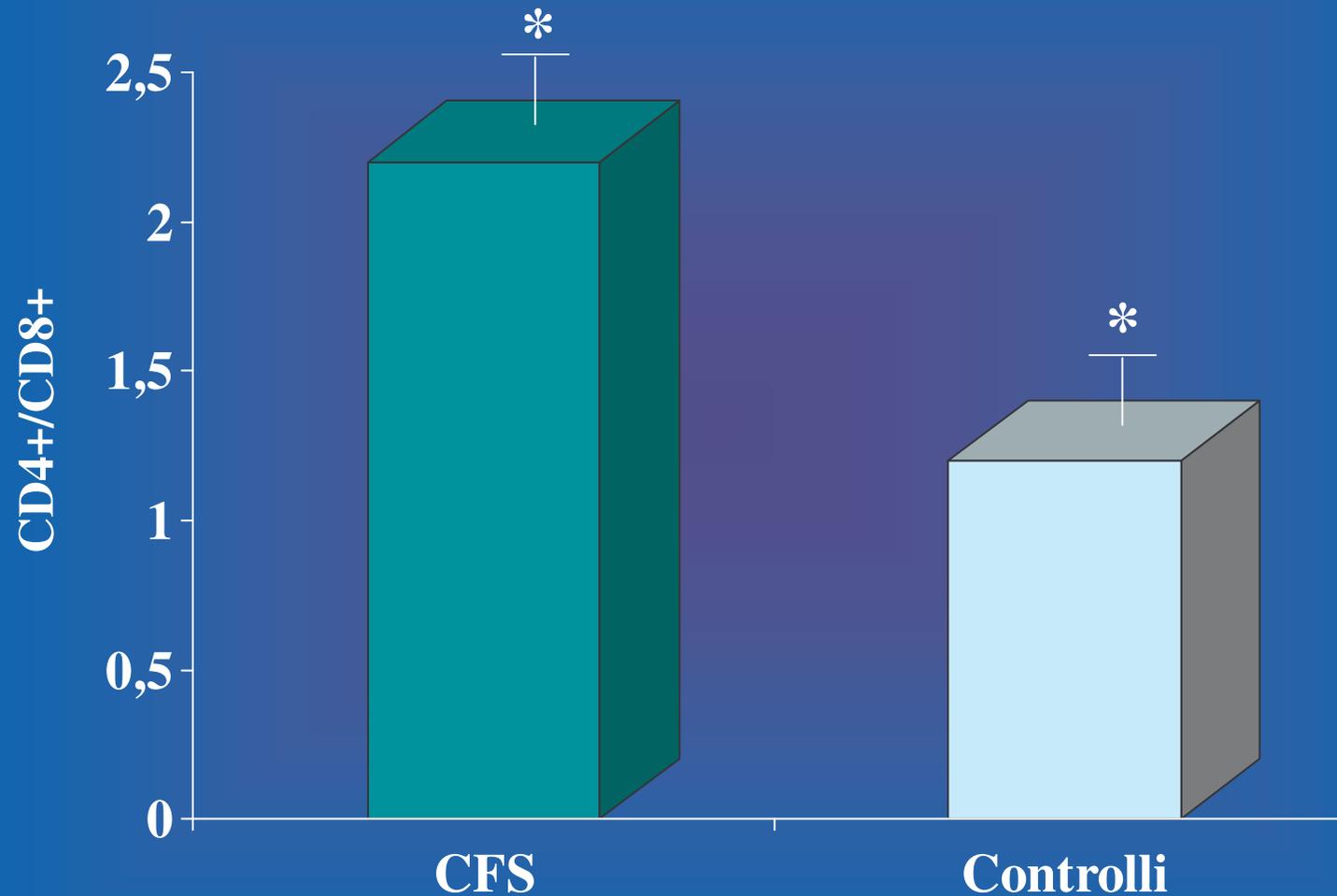


* $p < 0.000$, * $p < 0.003$

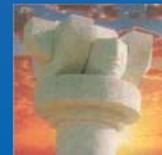


Centro di Riferimento per lo Studio della CFS
Clinica di Malattie Infettive
Università "G. d'Annunzio" - Chieti

Rapporto CD4+/CD8+: confronto tra pz con CFS e controlli sani



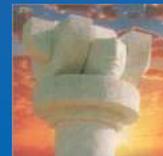
* $p < 0.005$



Centro di Riferimento per lo Studio della CFS
Clinica di Malattie Infettive
Università "G. d'Annunzio" - Chieti

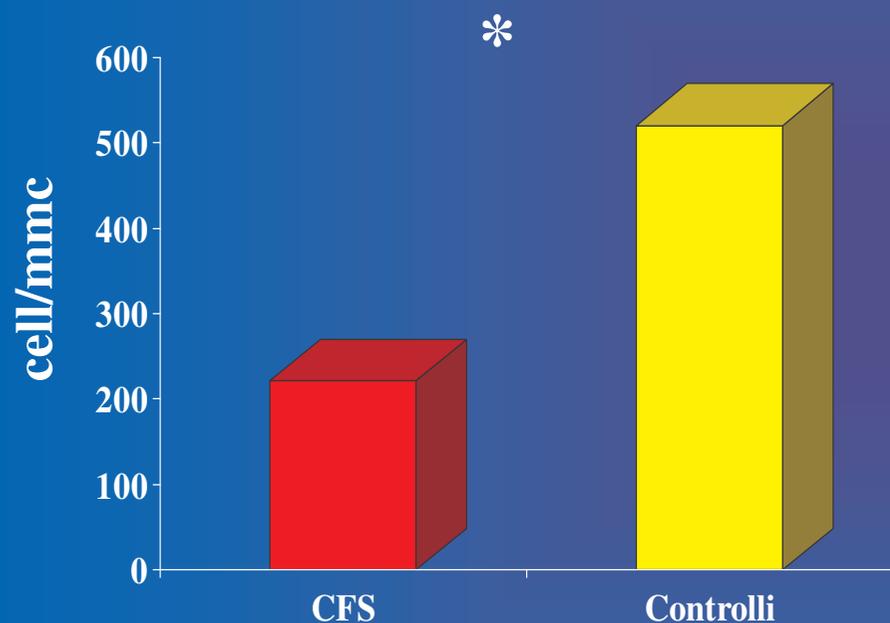
Anomalie immunologiche in corso di CFS

- Nei pazienti con CFS si è osservata una diminuzione dei linfociti T suppressor (CD8+ CD11b+) (*Landay, 1991*).
- Secondo gli Autori, la diminuzione dei T suppressor, come anche la disfunzione delle cellule NK osservata da altri Autori (*Klimas, 1990*), determinerebbe una persistente iperattività di altre cellule CD8+ con produzione di citochine (TNF, IL-1, IFN, ecc.) responsabili di molti dei sintomi osservati in corso di CFS (es.: mialgie, disturbi cognitivi, ecc.)

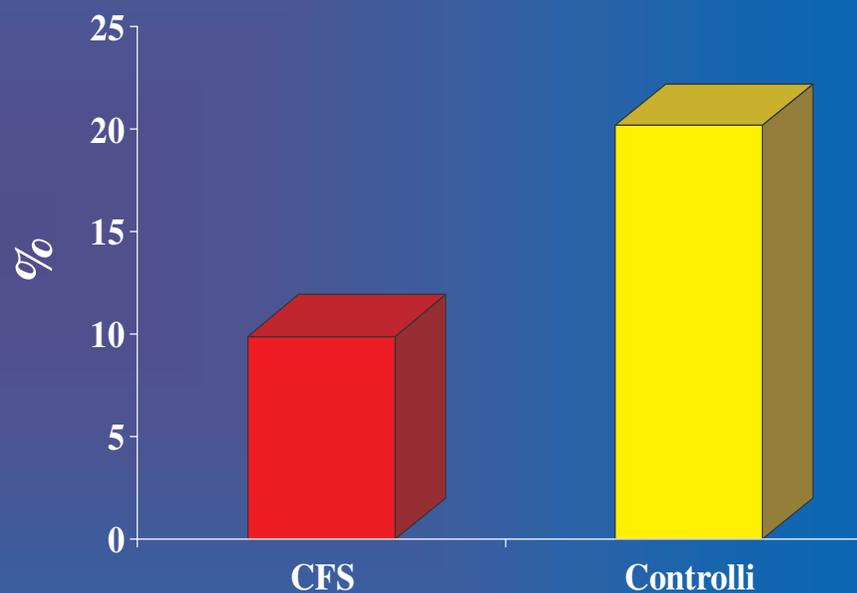


Livelli di linfociti CD56+: confronto tra pazienti con CFS e controlli sani

VALORI ASSOLUTI

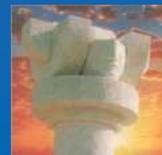


VALORI PERCENTUALI



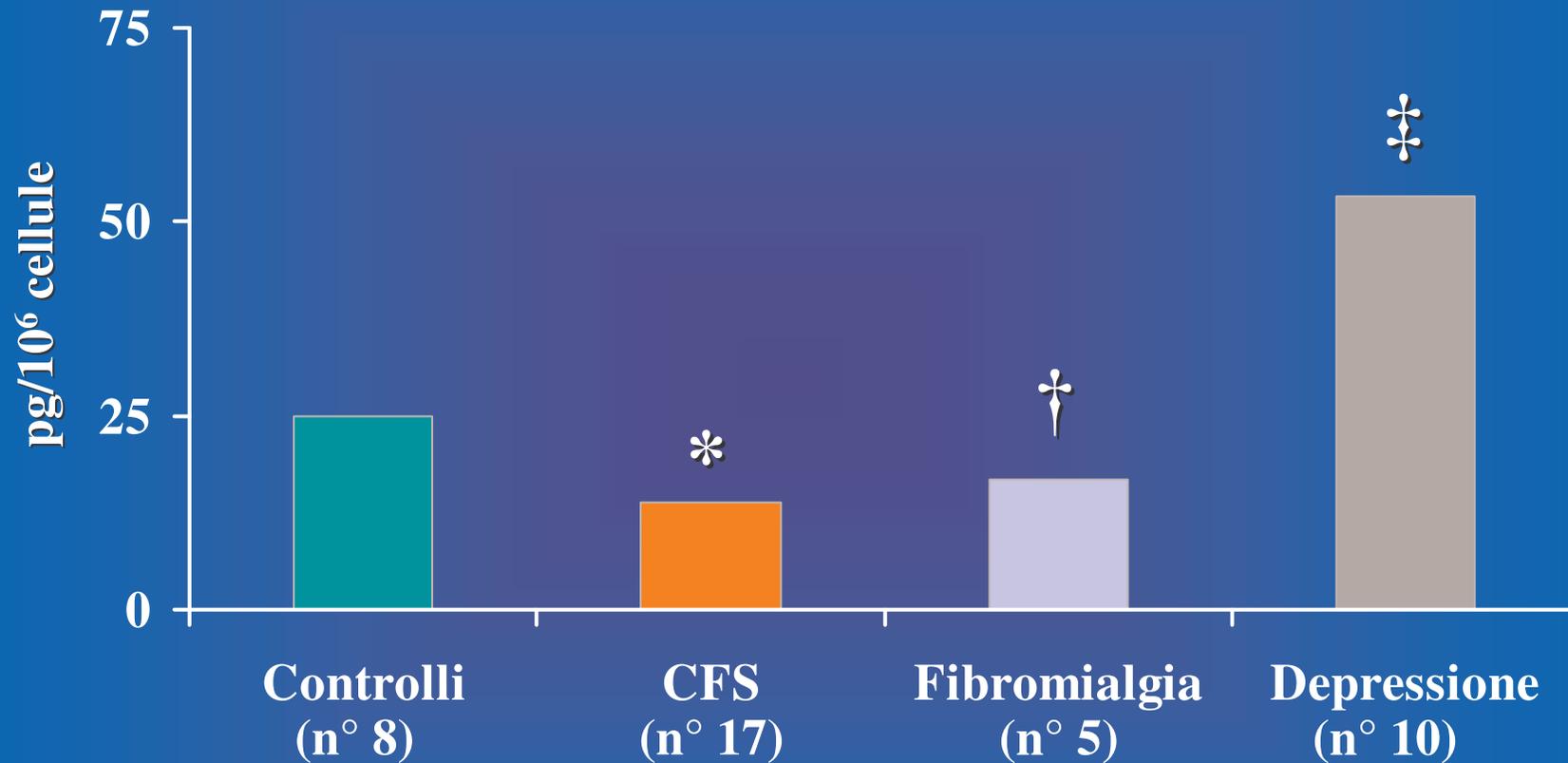
* $p < 0.001$

* $p < 0.001$



Centro di Riferimento per lo Studio della CFS
Clinica di Malattie Infettive
Università "G. d'Annunzio" - Chieti

Concentrazioni di β -endorfine nei linfomonociti periferici in diverse tipologie di pazienti, confrontate con controlli sani

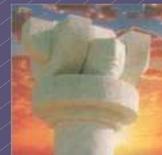


* $p < 0,01$ e † $p < 0,001$ nei confronti dei controlli e dei depressi

‡ $p < 0,01$ nei confronti dei controlli

Disregolazione dell'asse HPA

- *Demitrack, 1991*: ipocortisolismo terziario da disfunzione ipotalamica nei pz con CFS.
- *Dinan, 1997*: disfunzione dell'ipotalamo, ipofisi e ipofunzione surrenalica.
- *Bennett, 1997*: livelli basali di IGF-1 più bassi in 500 pz con fibromialgia rispetto a controlli sani.

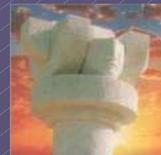


Ipotesi neuroendocrinologica

- Ridotta secrezione di cortisolo attraverso vari meccanismi:
 - a) accentuazione dei meccanismi a feedback negativo.
 - b) iperattivazione recettori per i glucocorticoidi
 - c) alterata risposta di ACTH e cortisolo a test da carico.
- Alterata funzione del DHEA.
- Alterata funzione della serotonina.
- Aumentati livelli di IL-6 e ipocortisolismo CRH-mediati.

Cleare AJ Endocr Rev 2003 24(2):236-52

Papanicolau Neuroimmunomodulation 2004 11(2)65-74



Centro di Riferimento per lo Studio della CFS
Clinica di Malattie Infettive
Università "G. d'Annunzio" - Chieti



**DANNO
=
FATICA**

centrale

- cellule nervose
- apparato neuroendocrino
- trasmissione sinaptica
- ecc.

periferico

- trasmissione neuromuscolare
- fibra muscolare
- fibra nervosa
(sensitiva? motoria?)

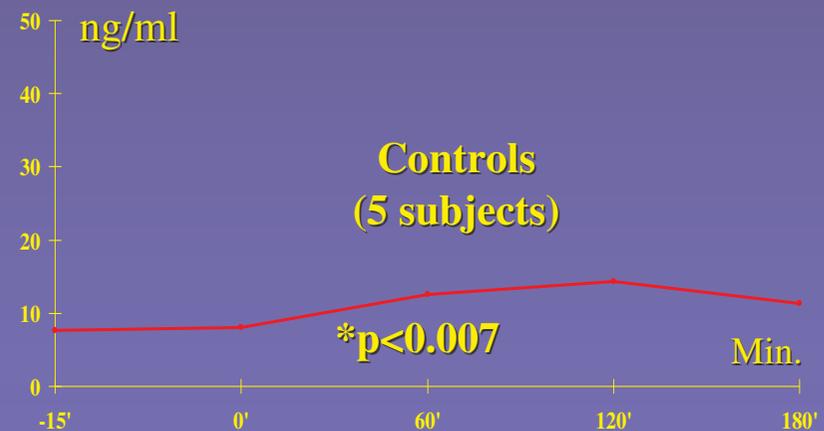
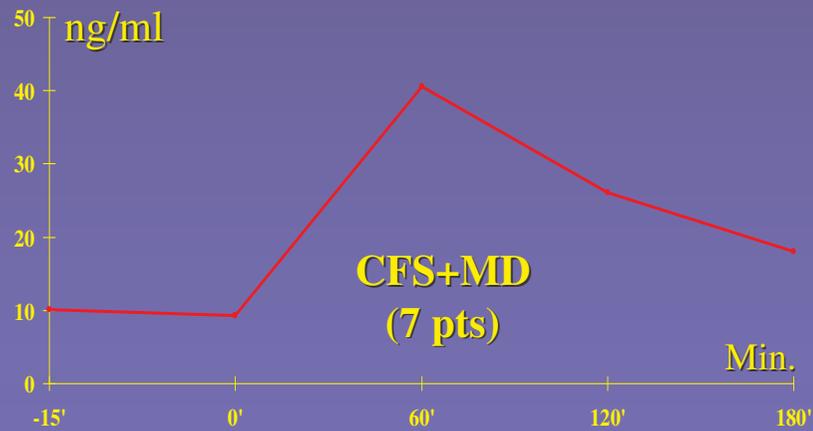
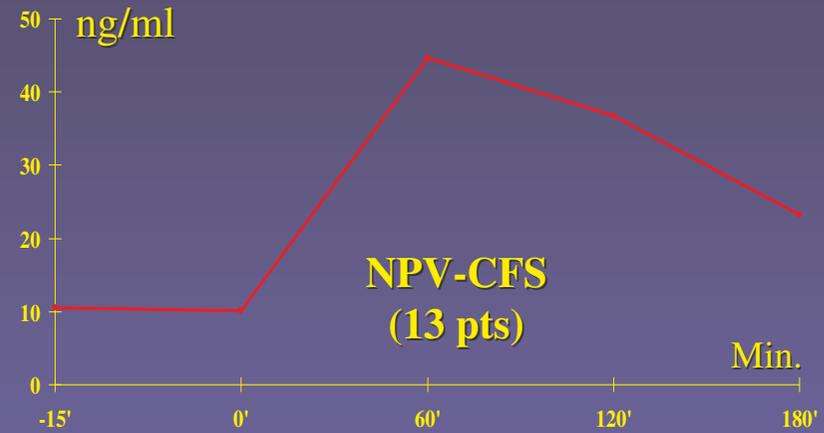
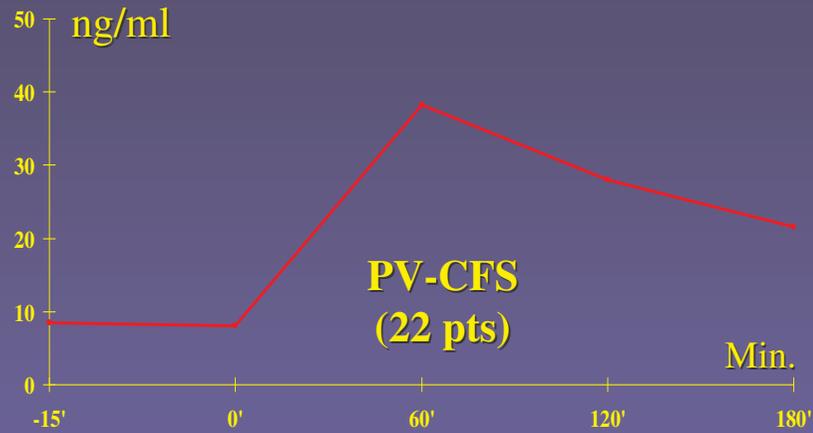


Anomalie neuroendocrine osservate nei pazienti con CFS del Centro di Chieti (1)

- anomala ipersecrezione di prolattina
- deficit di ACTH (?)
- deficit di perfusione cerebrale (SPECT)



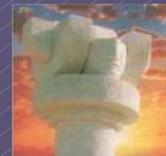
Valori medi delle concentrazioni di PRL prima e dopo la somministrazione di 60 mg di buspirone nei pazienti con CFS postvirale (PV), CFS non post-virale (NPV), CFS con associata depressione (CFS+MD) e controlli sani.



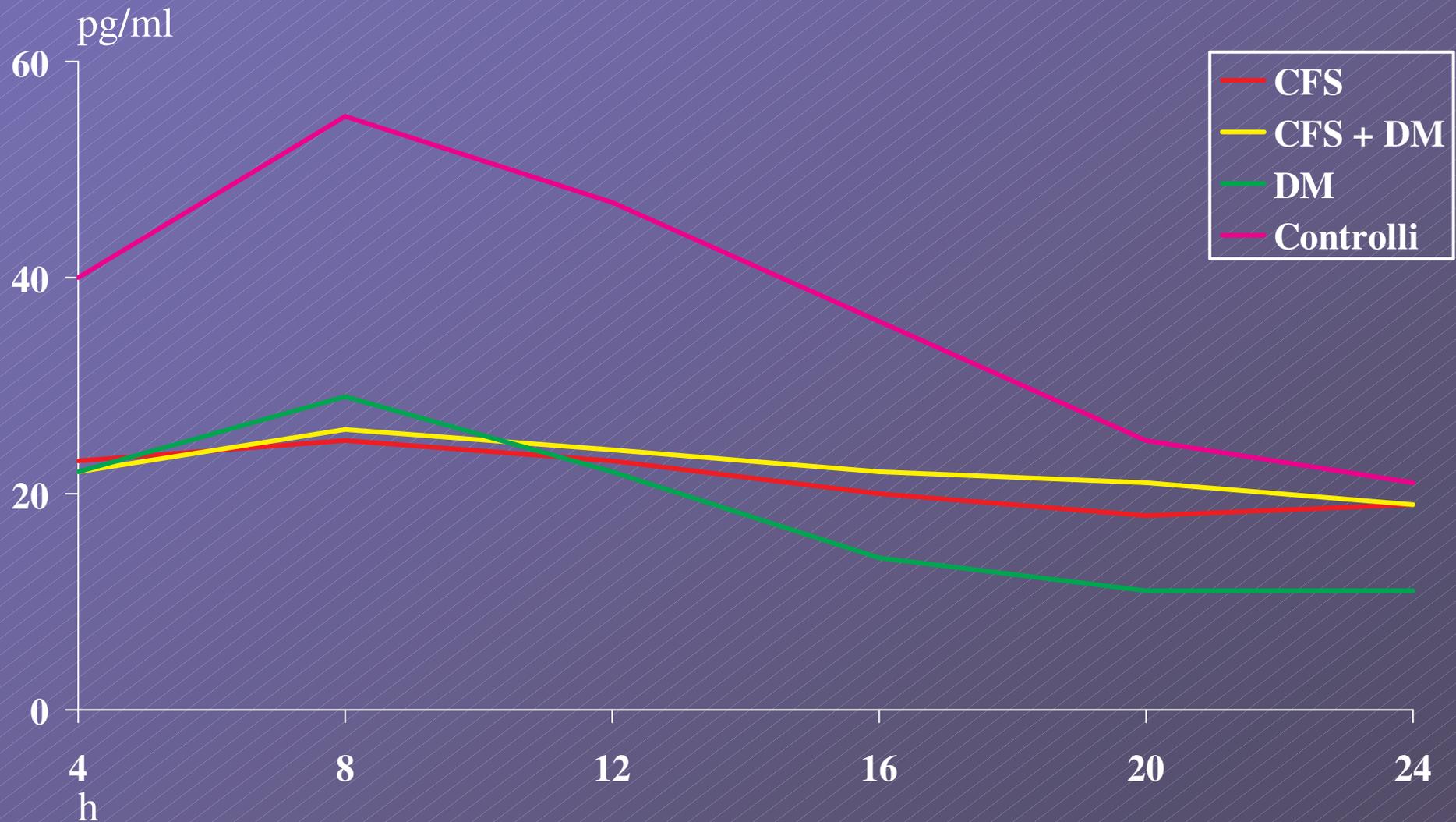
*Kruskall-Wallis and Mann-Whitney U tests

Anomalie neuroendocrine osservate nei pazienti con CFS del Centro di Chieti (2)

- anomala ipersecrezione di prolattina
- deficit di ACTH (?)
- deficit di perfusione cerebrale (SPECT)



Profilo circadiano dell'ACTH nei pazienti con CFS, CFS + DM, DM e controlli sani.



$p < 0,01$ CFS vs controlli (h 4-8-12-16-20)

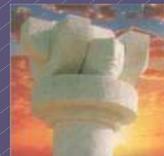
$p < 0,05$ CFS + DM vs controlli (h 4-8-12-16)



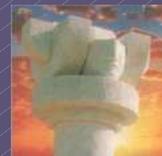
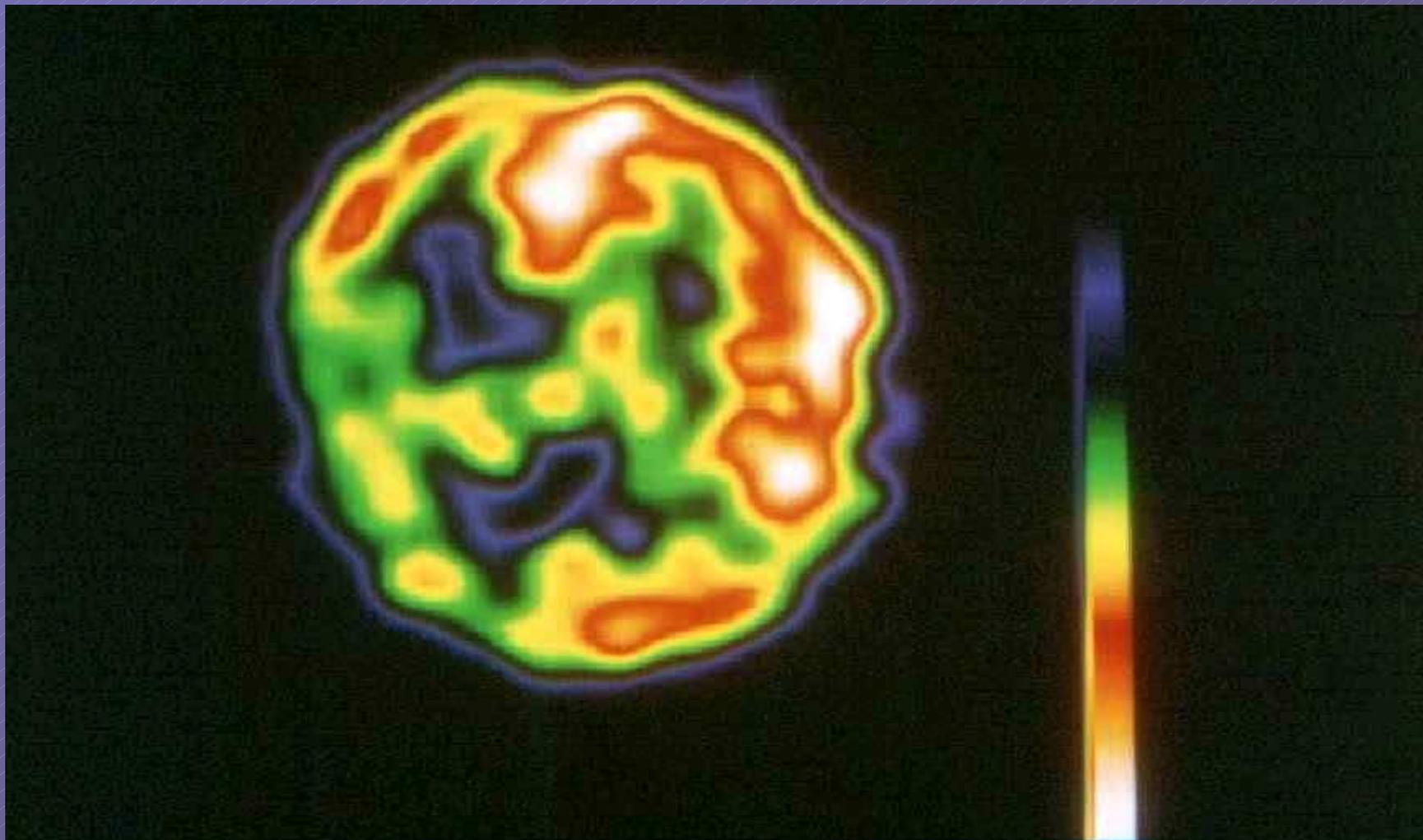
Centro di Riferimento per lo Studio della CFS
Clinica di Malattie Infettive
Università "G. d'Annunzio" - Chieti

Anomalie neuroendocrine osservate nei pazienti con CFS del Centro di Chieti (3)

- anomala ipersecrezione di prolattina
- deficit di ACTH (?)
- deficit di perfusione cerebrale (SPECT)

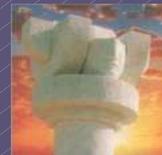
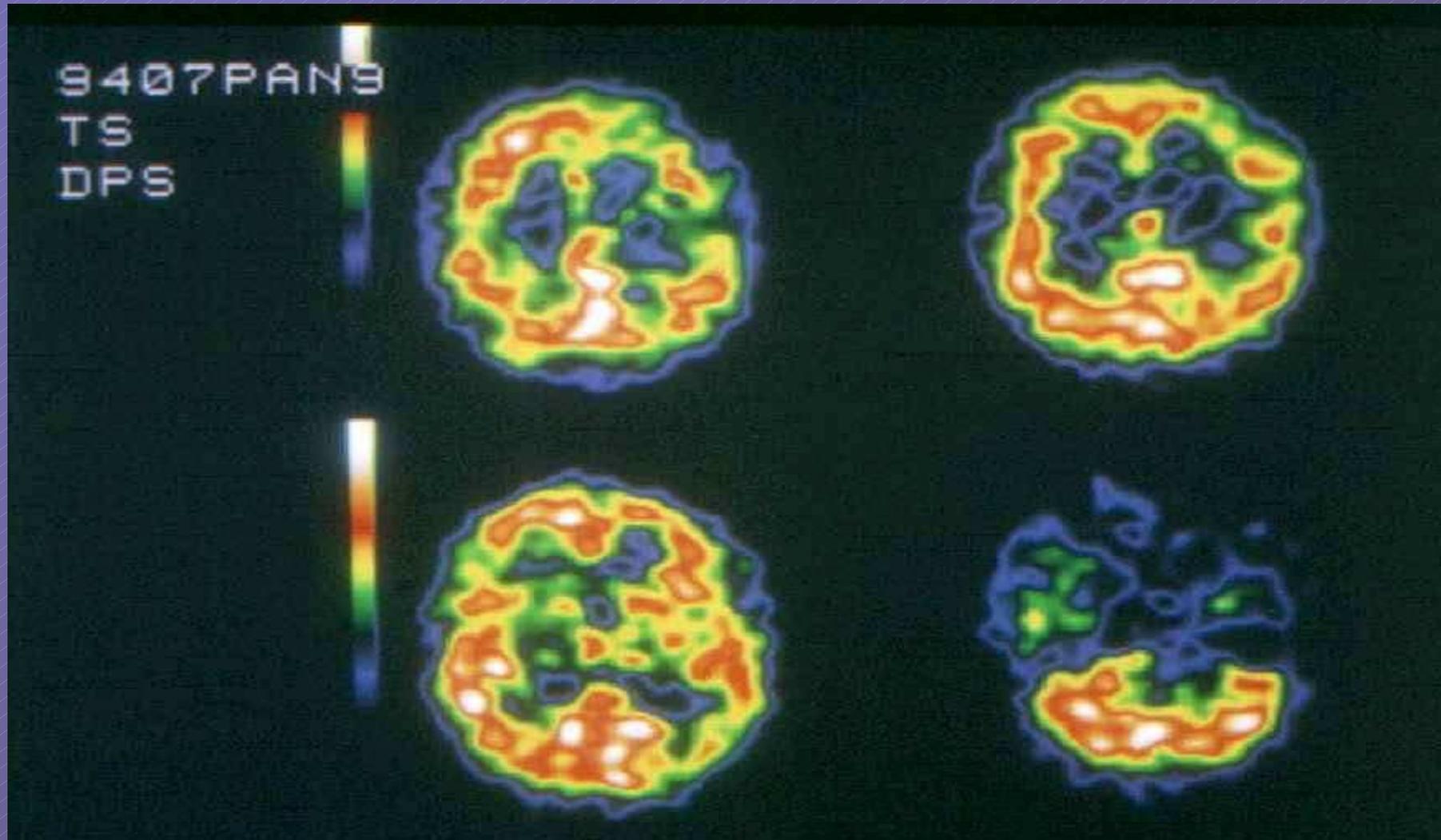


SPET cerebrale: ipoperfusione nell'emisfero di sinistra in pazienti con CFS e SPET alterata



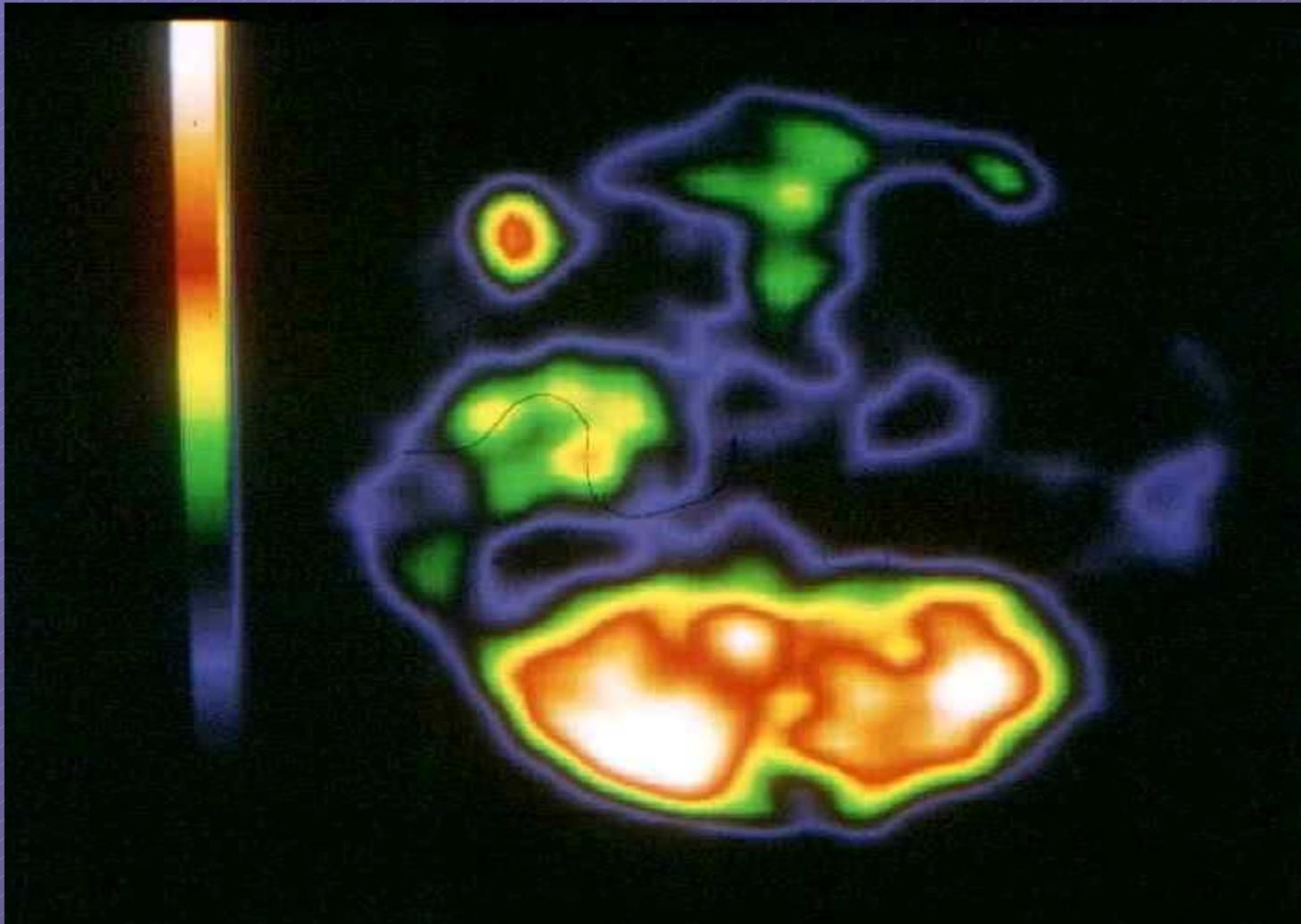
Centro di Riferimento per lo Studio della CFS
Clinica di Malattie Infettive
Università "G. d'Annunzio" - Chieti

SPET cerebrale: ipoperfusione delle regioni antero-mediane in 21 su 26 pazienti con CFS e SPET alterata



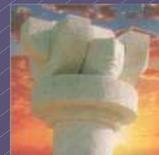
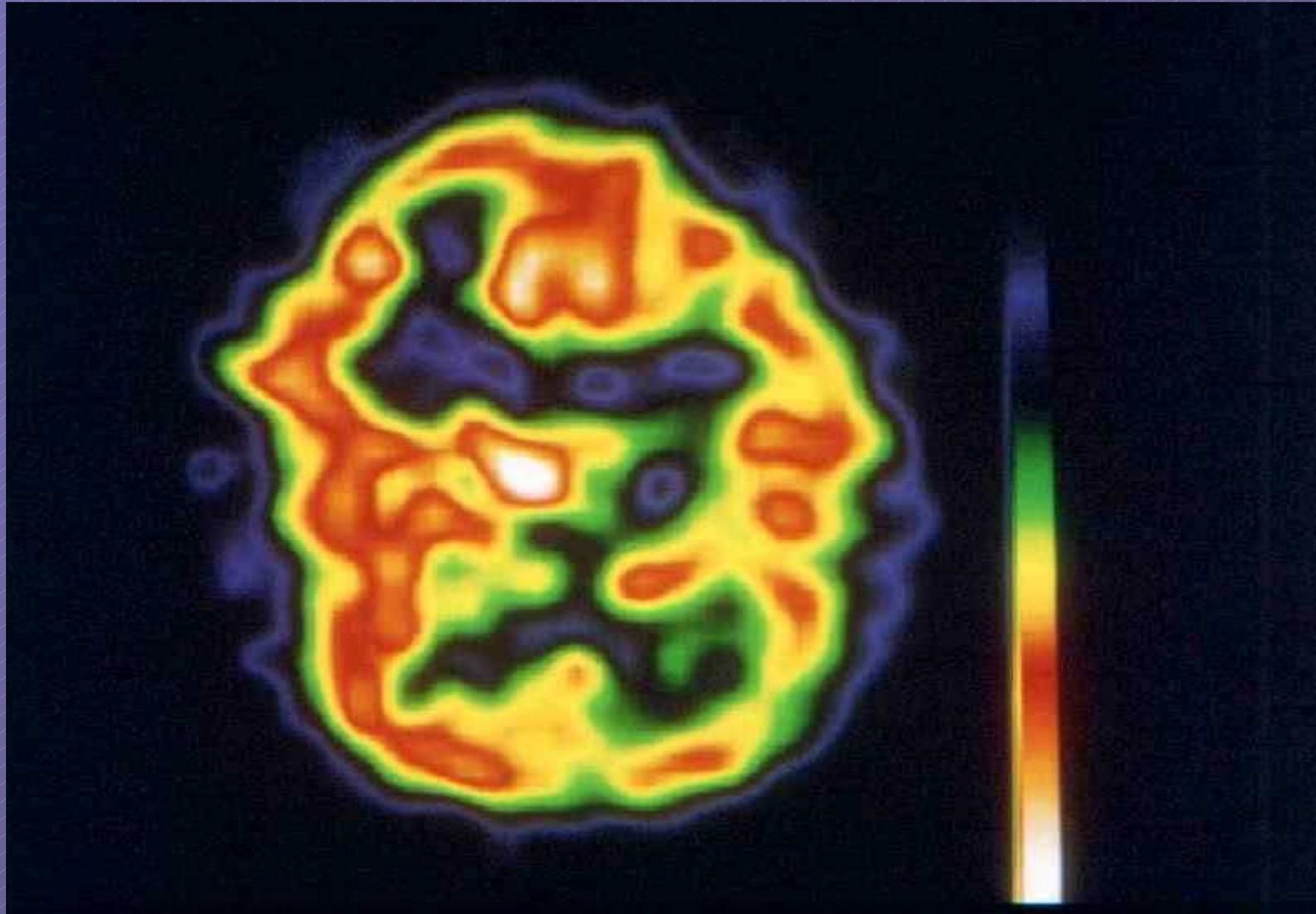
Centro di Riferimento per lo Studio della CFS
Clinica di Malattie Infettive
Università "G. d'Annunzio" - Chieti

SPET cerebrale: ipoperfusione regioni antero-mediane in 21 su 26 pazienti con CFS e SPET alterata



Centro di Riferimento per lo Studio della CFS
Clinica di Malattie Infettive
Università "G. d'Annunzio" - Chieti

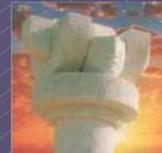
SPET cerebrale: ipoperfusione diffusa nelle regioni antero-mediane e posteriori in corso di CFS

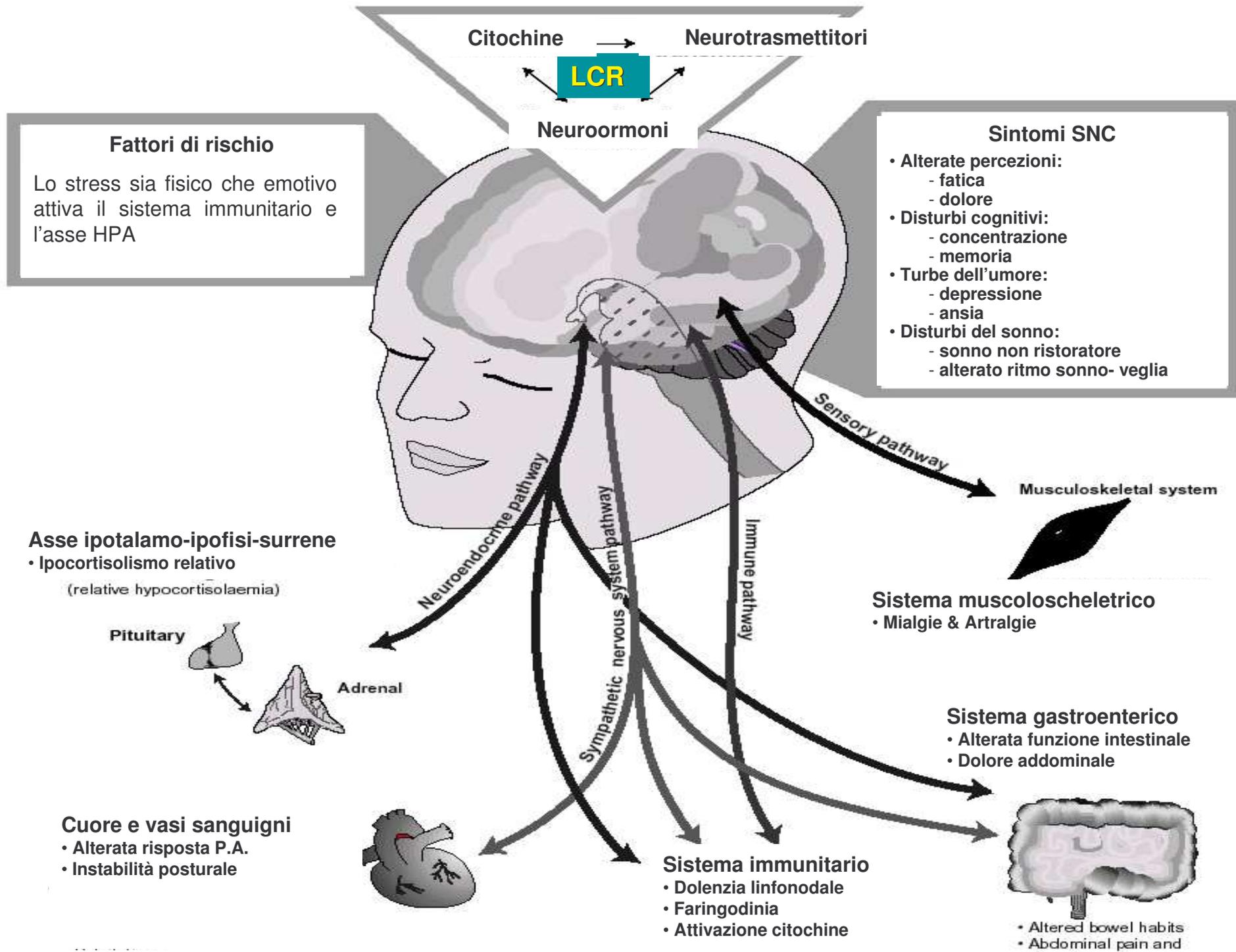


Centro di Riferimento per lo Studio della CFS
Clinica di Malattie Infettive
Università "G. d'Annunzio" - Chieti

Rilevazioni ottenute alla SPECT cerebrale in 31 pazienti con CFS

- SPECT anormale: 26/31 (84.9%)
- Alterazioni ROI antero-mediane: 69.7%
- Alterazioni ROI posteriori: 30.3%
- Alterazioni emisfero sinistro: 52.4%
- Alterazioni emisfero destro: 47.6%





FATTORI SCATENANTI

- virus
 - vaccini?
 - tossici
- +

CO-FATTORI

- genetici?
- ormonali?
- stress

iperreattività?

DISFUNZIONE IMMUNITARIA

INFEZIONI VIRALI CRONICHE, PERSISTENTI O RIATTIVATE (EBV? HHV-6? COXSACKIEVIRUS?)

citochine?

DANNO MUSCOLARE

DANNO CEREBRALE

interleuchine 1 e 6

Asse Ipotalamo-
-ipofisario

Cortisolo ↓

malattie atopiche?

recettori
steroidi



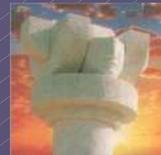
DANNO
=
FATICA

centrale

- cellule nervose
- apparato neuroendocrino
- trasmissione sinaptica
- ecc.

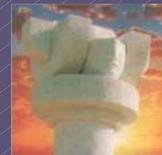
periferico

- trasmissione neuromuscolare
- fibra muscolare
- fibra nervosa
(sensitiva? motoria?)

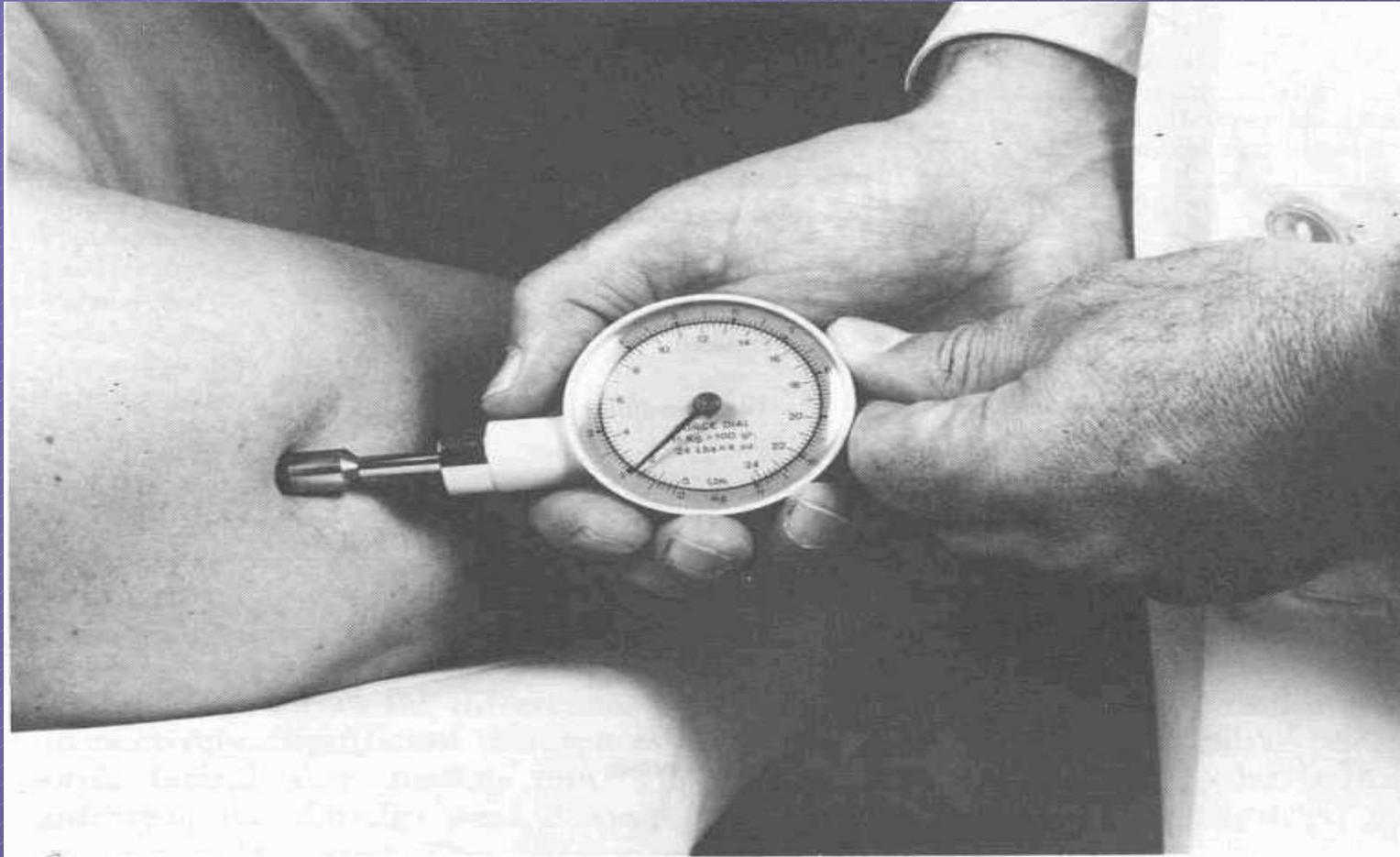


Anomalie neuromuscolari osservate nei pazienti con CFS del Centro di Chieti

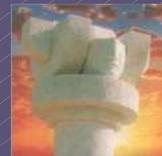
- ipereccitabilità moto-neuronale e alterata conduzione (EMG)
- iperalgesia muscolare
- potenziali evocati acustici patologici
- deficit di fusione dell'immagine
- alterato riflesso stapediale
- test ergometrici alterati
- modificazioni istologiche ed ultrastrutturali
- alterata attività degli enzimi mitocondriali
- delezioni del DNA mitocondriale



Iperalgesia muscolare

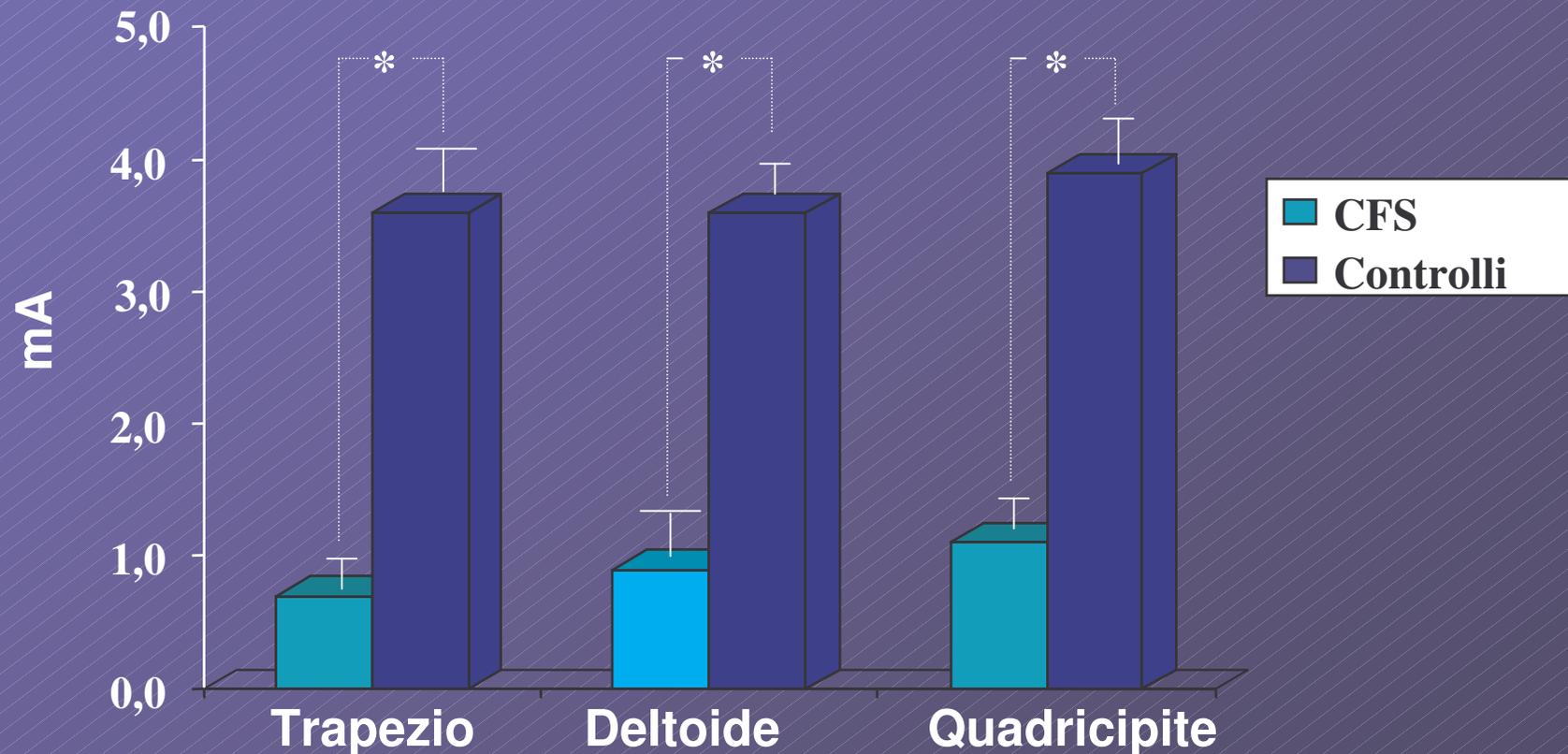


Algometro di Fisher

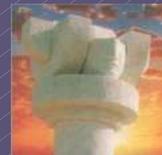


Centro di Riferimento per lo Studio della CFS
Clinica di Malattie Infettive
Università "G. d'Annunzio" - Chieti

Soglie del dolore muscolari nei pazienti con CFS e nei controlli



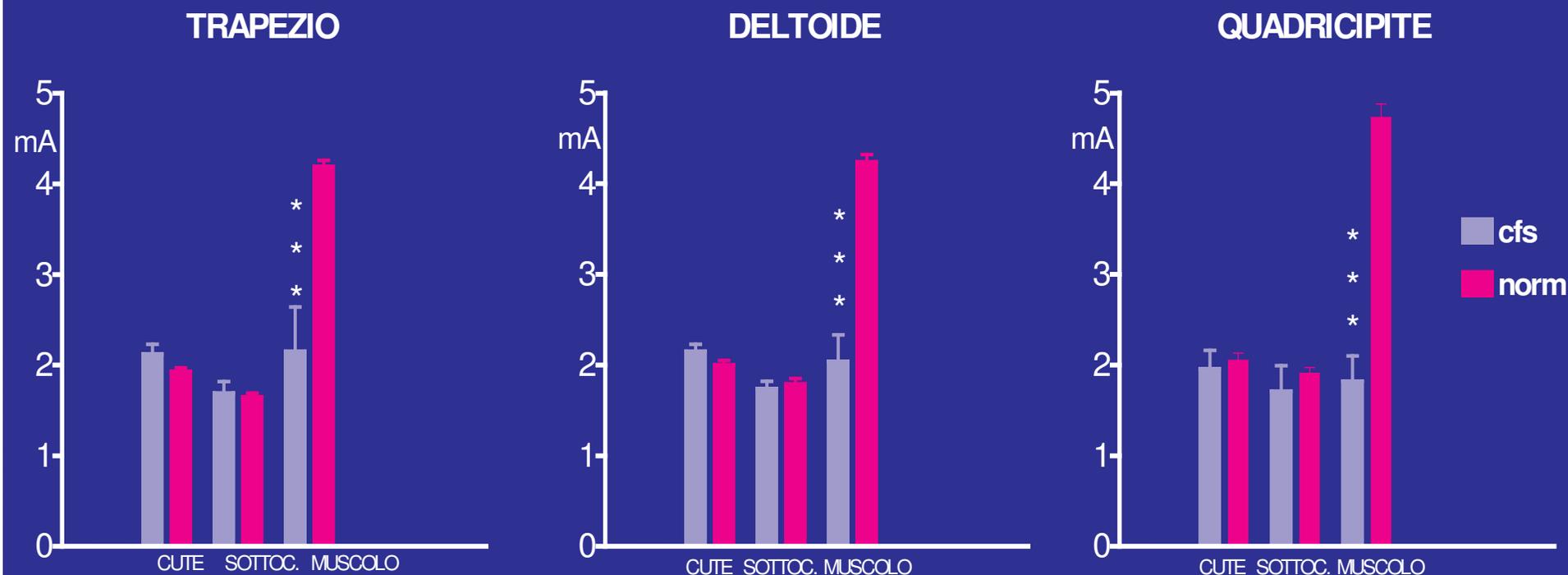
* $p < 0.0001$



Centro di Riferimento per lo Studio della CFS
Clinica di Malattie Infettive
Università "G. d'Annunzio" - Chieti

Soglie dolorifiche alla stimolazione elettrica di cute, sottocute e muscolo in pazienti con CFS vs controlli

CFS



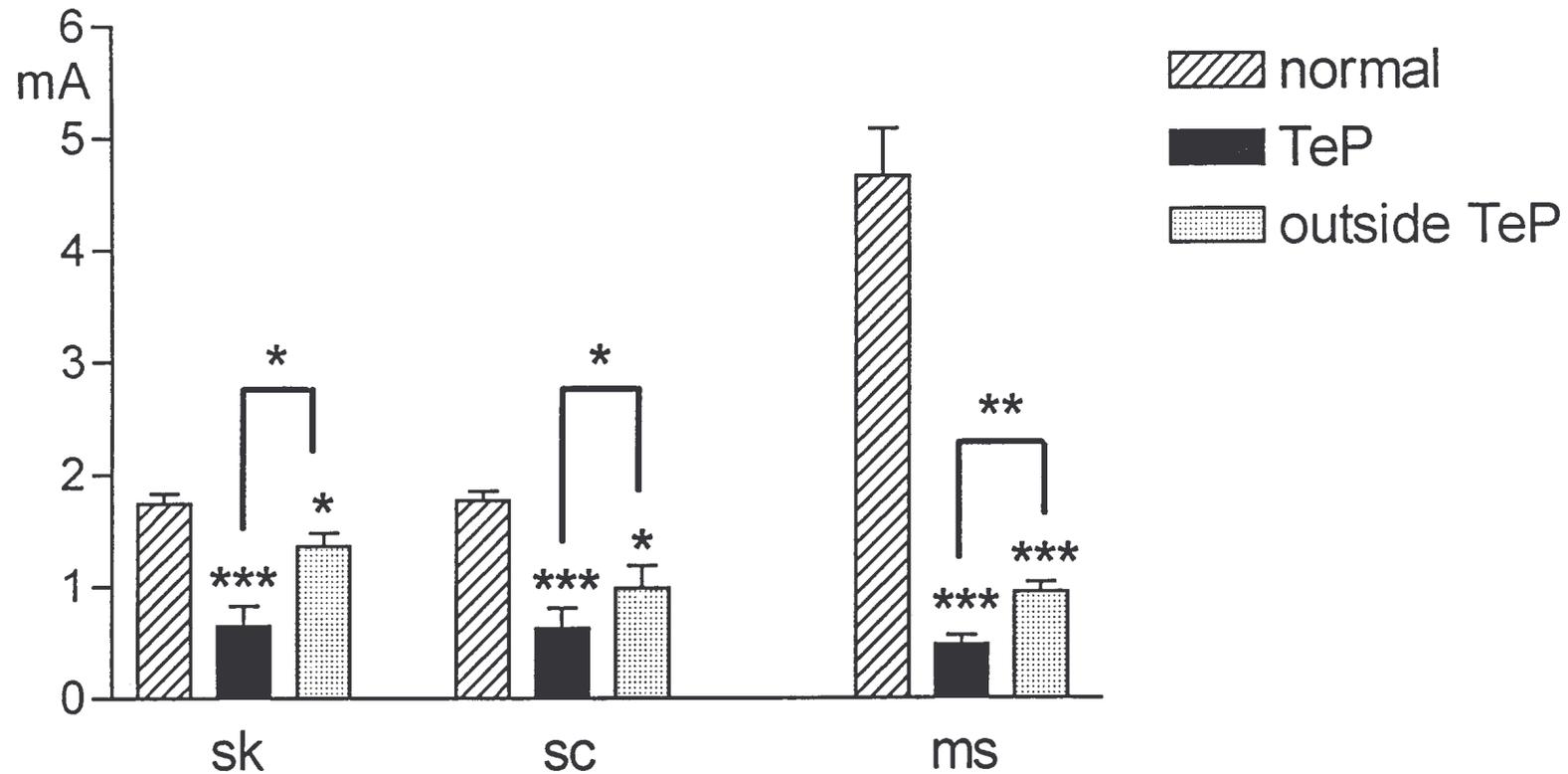
*** $p < 0.0001$ (test *t* di Student)



Centro di Riferimento per lo Studio della CFS
Clinica di Malattie Infettive
Università "G. d'Annunzio" - Chieti

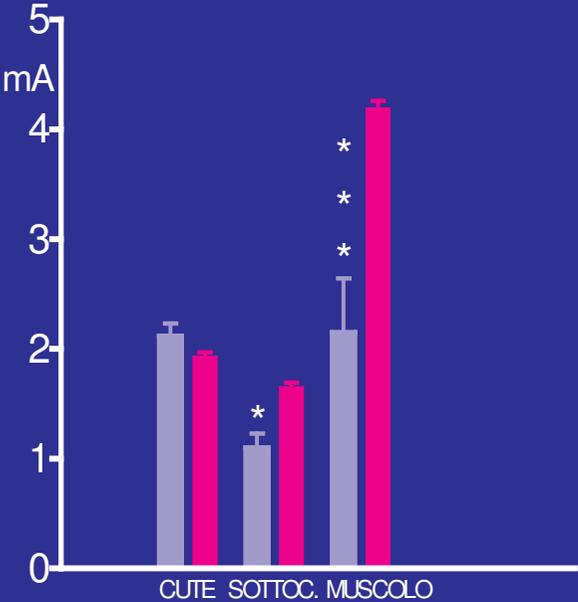
FIBROMIALGIA: PAIN THRESHOLDS TO ELECTRICAL STIMULATION

FIBROMYALGIA: PAIN THRESHOLDS TO ELECTRICAL STIMULATION

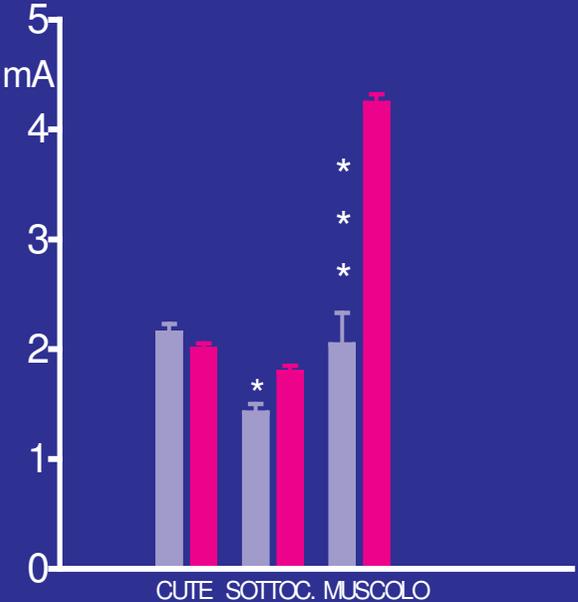


CFS / FS

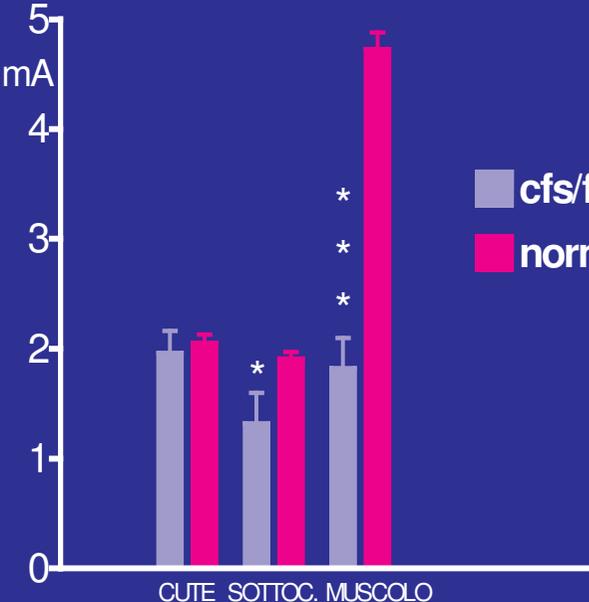
TRAPEZIO



DELTOIDE



QUADRICIPITE



■ cfs/fs
■ norm

◆ CFS

Iperalgesia diffusa muscolare

◆ FS

Iperalgesia diffusa cutanea, sottocutanea e muscolare

◆ CFS / FS

Iperalgesia diffusa sottocutanea e muscolare

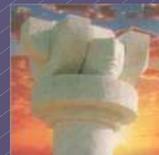
Manifestazioni oculari in corso di CFS (1)

	CFS	Controlli	p
Fusione per lontano	10,7 ± 6,4	19,3 ± 10,6	<0.01
Fusione per vicino	16,7 ± 7,1	22,4 ± 9,5	<0.01
Convergenza	13,0 ± 4,8	9,4 ± 3,2	<0.01



Manifestazioni oculari in corso di CFS (2)

Test	CFS	Controlli	p
Schirmer I (mm)	12,6 ± 8,4	19,9 ± 4,1	<0.01
Tear breakup time (sec)	9,8 ± 4,5	15,7 ± 3,2	<0.01
PO (mmHg)	16,9 ± 9,3	16,4 ± 2,9	n.s.
Diametro pupillare (mm)	4,2 ± 0,4	4,1 ± 0,5	n.s.

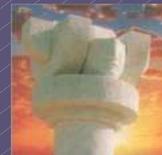


Sintomi oculari in corso di CFS

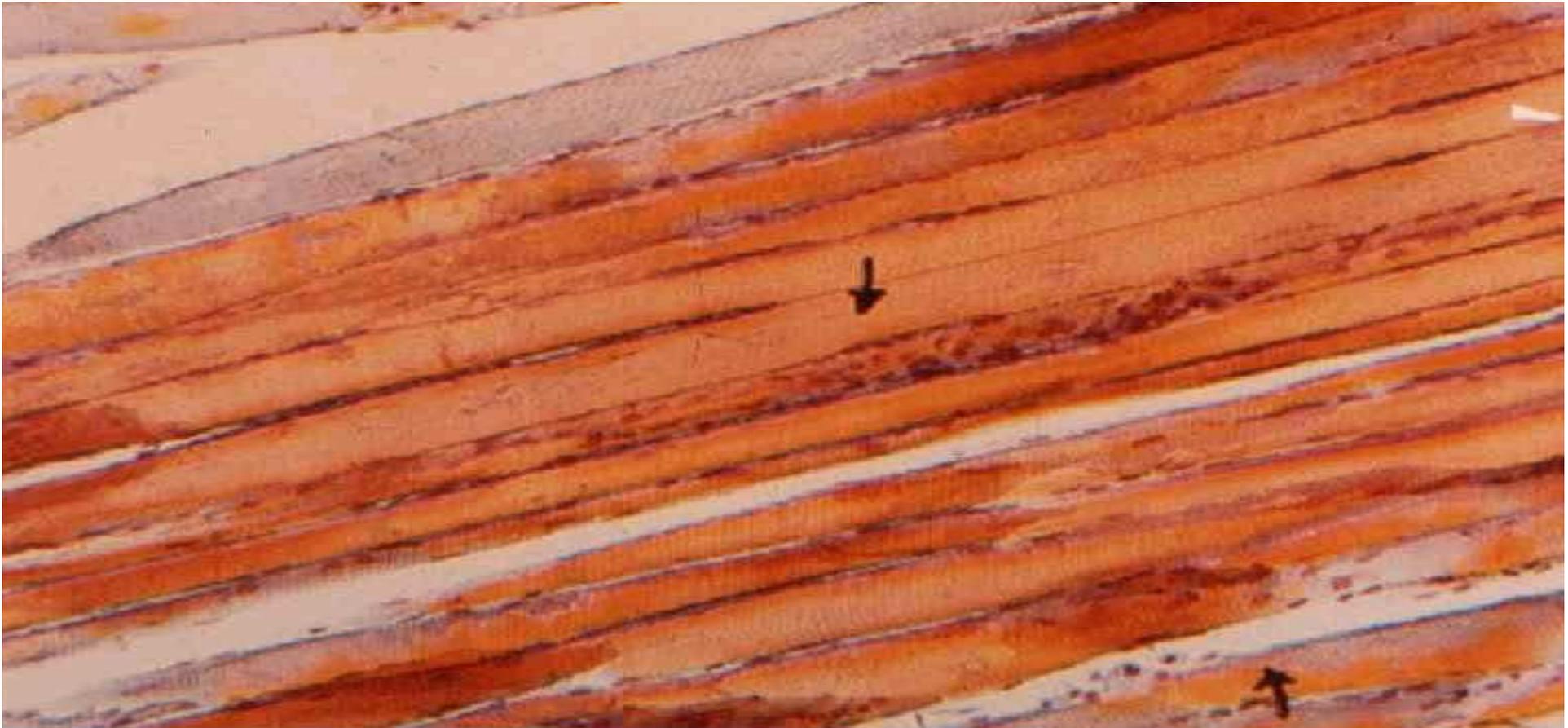
Sintomi	No (%)		p
	CFS	Controlli	
Annebbiamento visivo	19 (51,3)	6 (8,6)	< 0.01
Diplopia	15 (40,5)	4 (5,7)	<0 .01
Cefalea	19 (51,3)	10 (14,3)	<0 .01
Fotofobia	25 (67,6)	8 (11,4)	<0 .01
Bruciore	17 (45,9)	8 (11,4)	<0 .01
Prurito	15 (40,5)	7 (10,0)	<0 .01
Secchezza	19 (51,3)	12 (17,1)	<0 .01



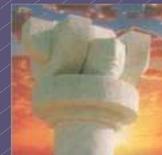
Alterazioni istologiche ed ultrastrutturali in corso di CFS



Centro di Riferimento per lo Studio della CFS
Clinica di Malattie Infettive
Università "G. d'Annunzio" - Chieti



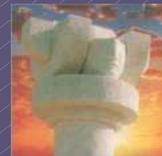
Alterazioni istologiche in corso di CFS: fibre con evidenti aspetti rigenerativi (presenza di fibroblasti)



Centro di Riferimento per lo Studio della CFS
Clinica di Malattie Infettive
Università "G. d'Annunzio" - Chieti



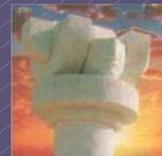
Alterazioni istologiche in corso di CFS: fusione e frammentazione di fibre, centralizzazione dei nuclei, fibre “rosse raggiate”



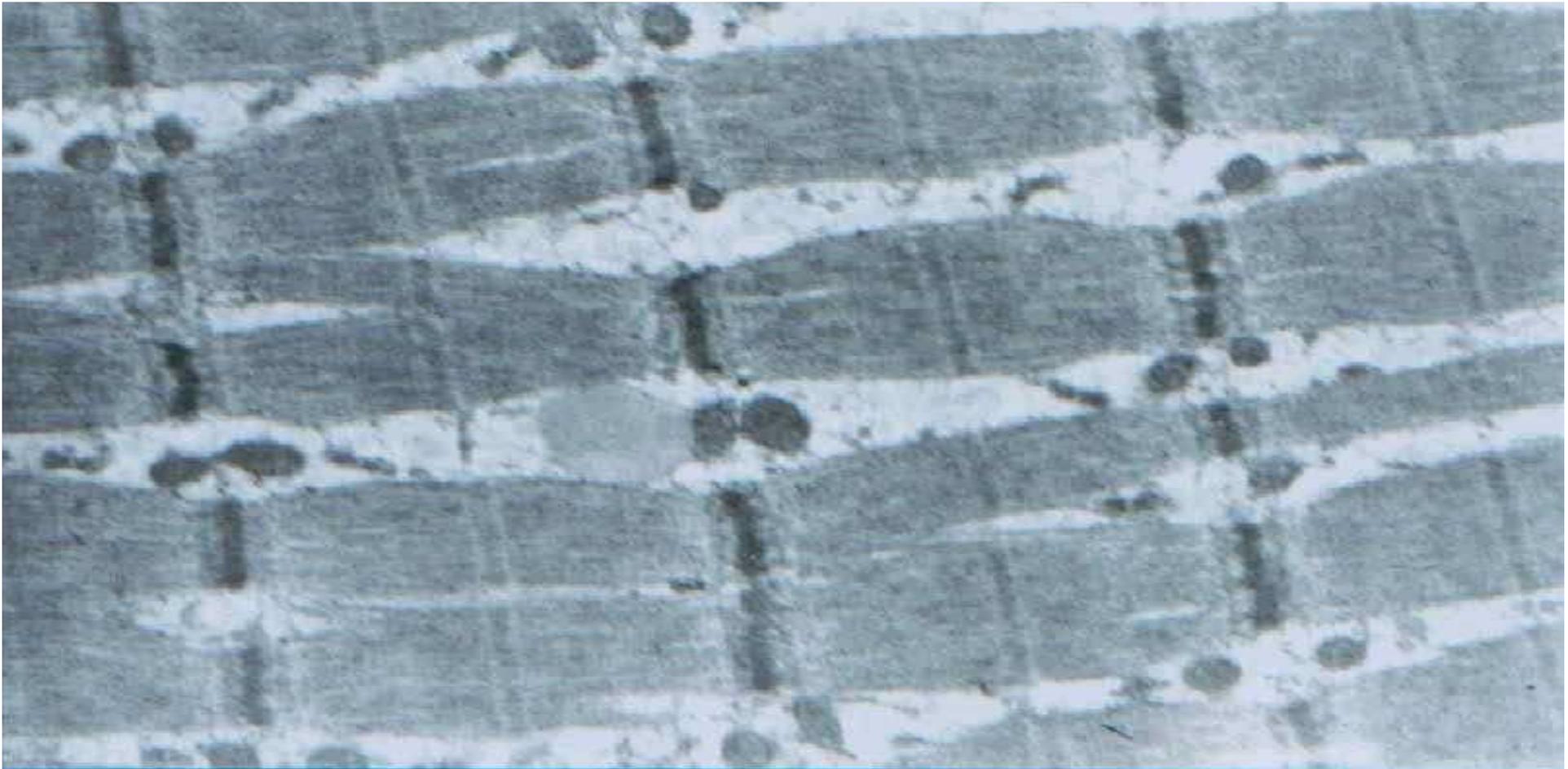
Centro di Riferimento per lo Studio della CFS
Clinica di Malattie Infettive
Università “G. d’Annunzio” - Chieti



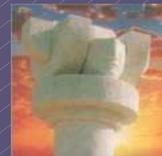
Alterazioni istologiche in corso di CFS: riduzione del numero ed ipotrofia delle fibre di tipo I.



Centro di Riferimento per lo Studio della CFS
Clinica di Malattie Infettive
Università "G. d'Annunzio" - Chieti



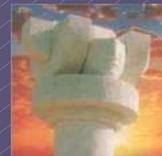
Alterazioni ultrastrutturali in corso di CFS: fusione di fibre, proliferazione di tessuto connettivo, accumulo di grasso



Centro di Riferimento per lo Studio della CFS
Clinica di Malattie Infettive
Università "G. d'Annunzio" - Chieti



Alterazioni ultrastrutturali in corso di CFS: alterazioni della stria Z.

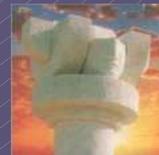


Centro di Riferimento per lo Studio della CFS
Clinica di Malattie Infettive
Università "G. d'Annunzio" - Chieti

Determinazione delle attività enzimatiche mitocondriali in un paziente con CFS (attività espresse come μmoli di substrato utilizzato/min/g)

		<u>CONTROLLI</u>
CITOCROMO C OSSIDASI	1.62	3.20 ± 0.99
SUCCINATO CIT. C REDUTTASI	0.50	1.15 ± 0.52
NADH CIT. C RED. ROTENONE INIBITA	0.86	1.23 ± 0.57
SUCCINATO DEIDROGENASI	1.05	1.73 ± 0.43
NADH DEIDROGENASI	29.34	39.62 ± 9.43
CITRATO SINTETASI	7.09	13.42 ± 3.09

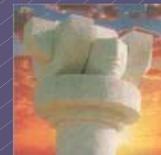
Conclusioni: Riduzione parziale e diffusa degli enzimi mitocondriali con prevalente interessamento della citocromo ossidasi e della citrato sintetasi



Centro di Riferimento per lo Studio della CFS
Clinica di Malattie Infettive
Università "G. d'Annunzio" - Chieti

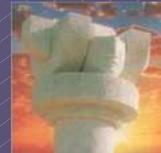
Percentuale di delezione di 4977bp del mtDNA in 3 pazienti CFS comparata con i valori attesi in soggetti sani comparabili per età

ETA' (anni)	Controlli	CFS	ETA' (anni)
18-20	0.00000...	0.007	23
34	0.000001	0.17	35
65-69	0.04	0.09	60



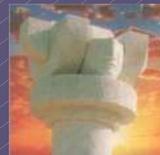
CONCLUSIONI

- miopatia mitocondriale ?
- precoce invecchiamento muscolare ?



Il substrato patogenetico della fatica (periferica e/o centrale) (1)

- 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 Pall (2000), deriverebbe dal rilascio di citochine pro-infiammatorie indotto dalla causa scatenante (es.: infezione virale).
- Queste attiverrebbero la forma inducibile dell'enzima ossido nitrico-sintetasi (iNOS) e quindi stimolerebbero la produzione di ossido nitrico che, a sua volta, interagirebbe con altre sostanze debolmente reattive, quali l'anione superossido, per portare alla formazione finale di un composto altamente reattivo come il perossinitrito (OONO).



Teoria del perossinitrito della CFS (Pall, 2000)

Infezione virale e/o LPS o altri antigeni batterici



↑ IL-1, IL-6, TNF- α , IFN- γ



Induzione iNOS e aumento dell'ossido nitrico



Aumento del perossinitrito



Disfunzione mitocondriale
Perossidazione lipidica
Aumento Ca²⁺ intracellulare
Attivazione del NF-k-B
Altri danni

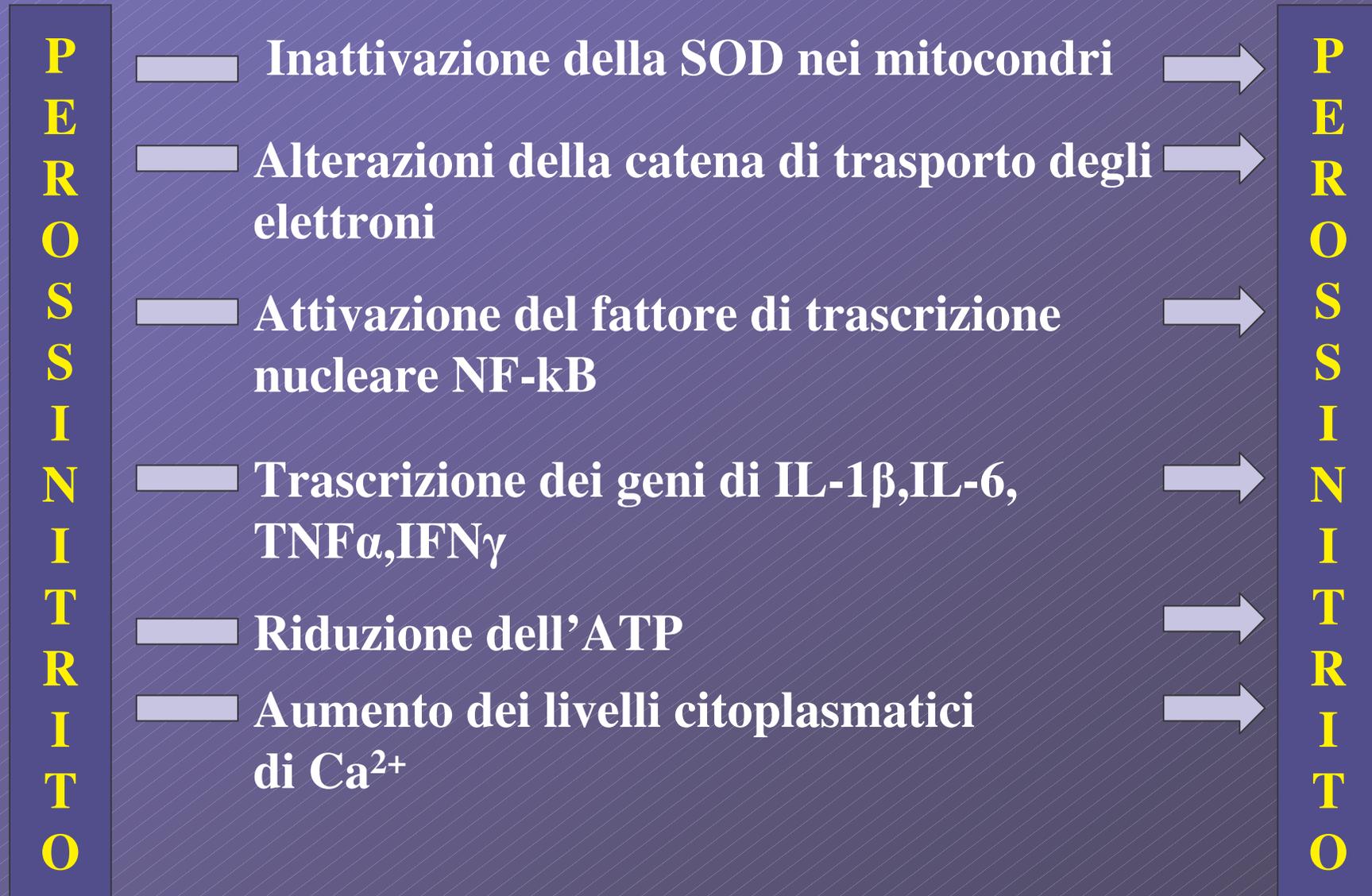


Disfunzione dell'HPA e di altri organi



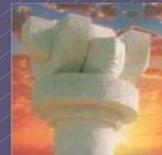
Fatica e altri sintomi

I 6 MECCANISMI DI FEEDBACK POSITIVO COINVOLTI NELL'AUMENTO DEI LIVELLI DI PEROSSINITRITO

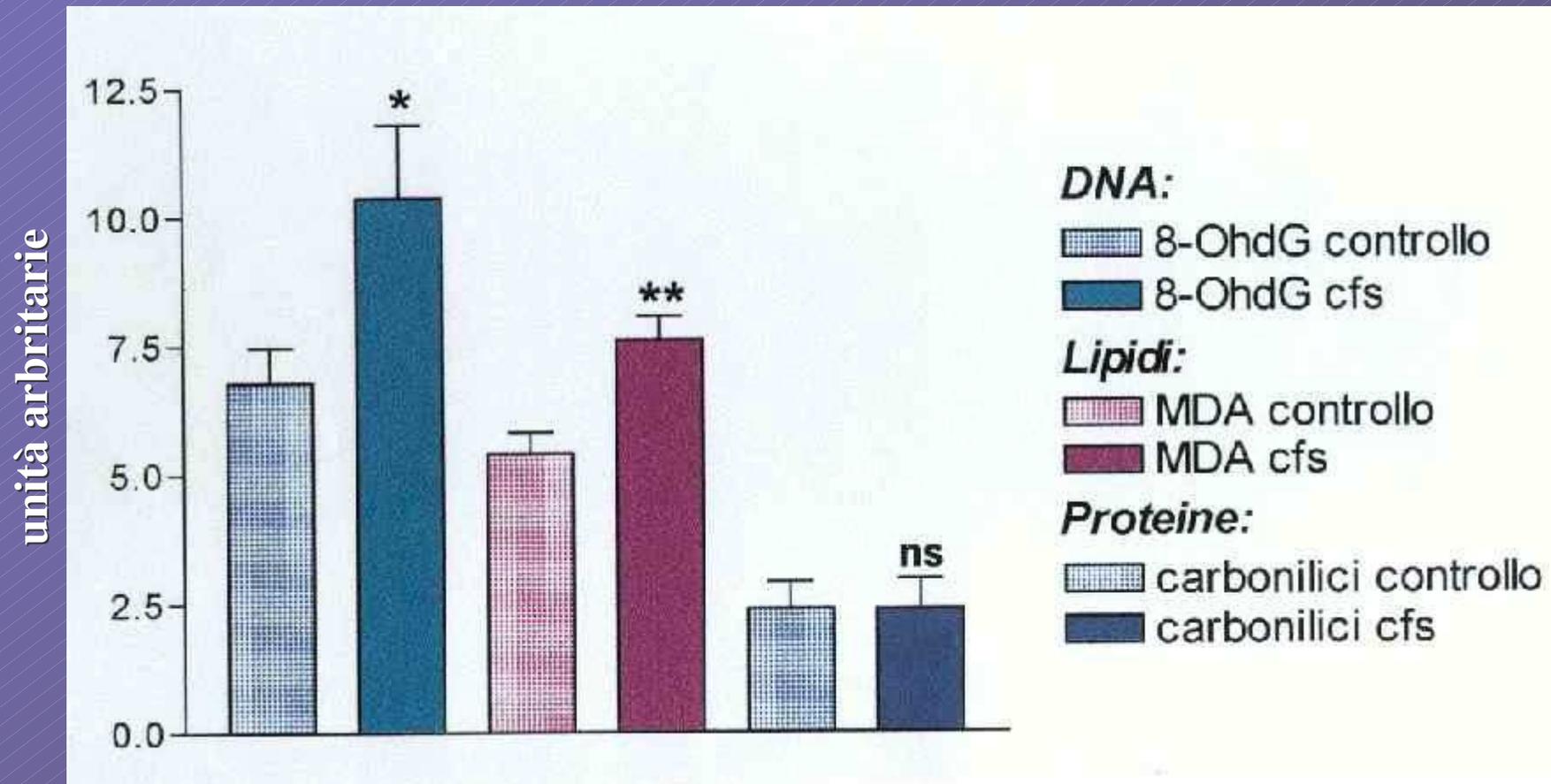


Il substrato patogenetico della fatica (periferica e/o centrale) (2)

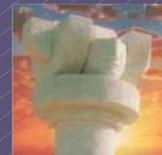
- Un ridotto metabolismo di tipo ossidativo, con produzione di acido lattico, era già stato da noi evidenziato nel muscolo scheletrico di pz. con CFS.
- Più recenti ricerche del nostro gruppo hanno individuato nella CFS, a livello muscolare, alterazioni del metabolismo ossidativo, con accumulo dei radicali liberi e conseguente alterazione dei lipidi di membrana (Fulle et al, 2000).



STRESS OSSIDATIVO MUSCOLARE IN CORSO DI CFS: AUMENTO DEI MARKERS DEL DANNO OSSIDATIVO

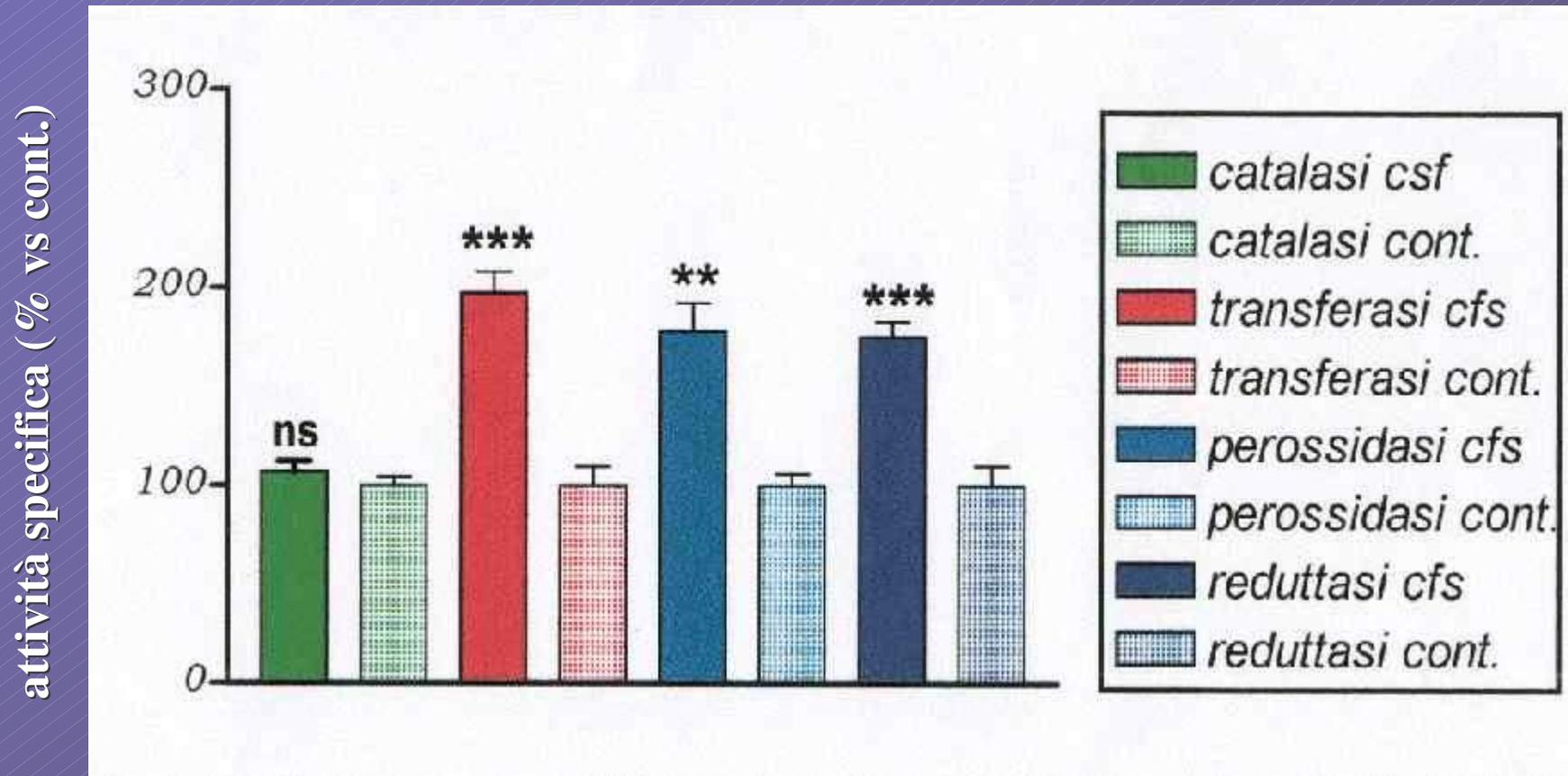


* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$

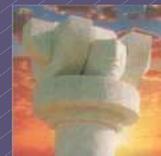


Centro di Riferimento per lo Studio della CFS
Clinica di Malattie Infettive
Università "G. d'Annunzio" - Chieti

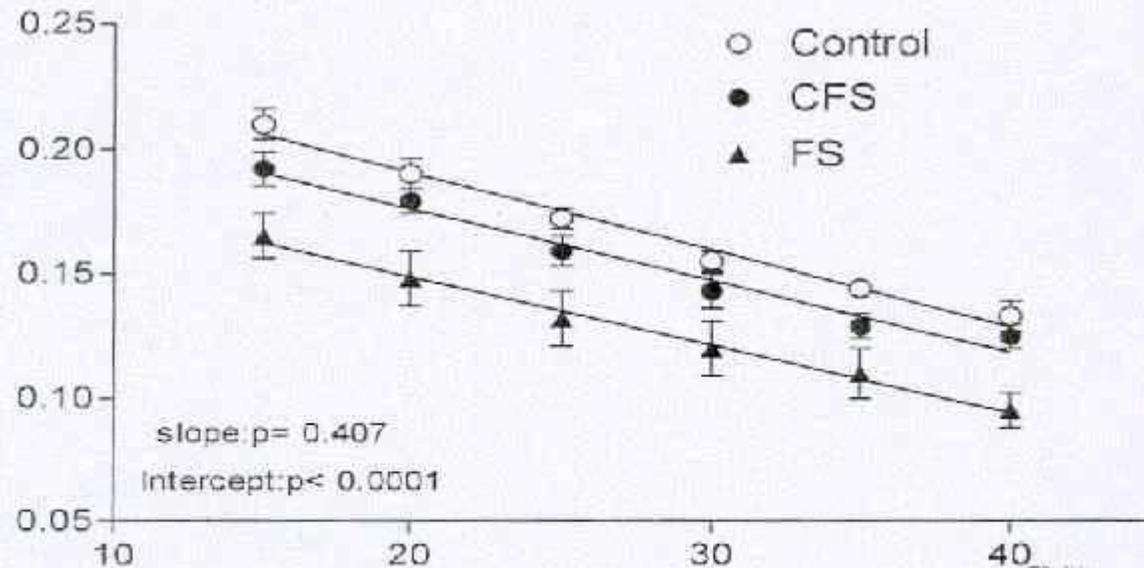
STRESS OSSIDATIVO MUSCOLARE IN CORSO DI CFS: AUMENTO DELL'ATTIVITA' DEGLI ENZIMI DEL SISTEMA ANTIOSSIDANTE



** $p < 0.002$; *** $p < 0.0005$



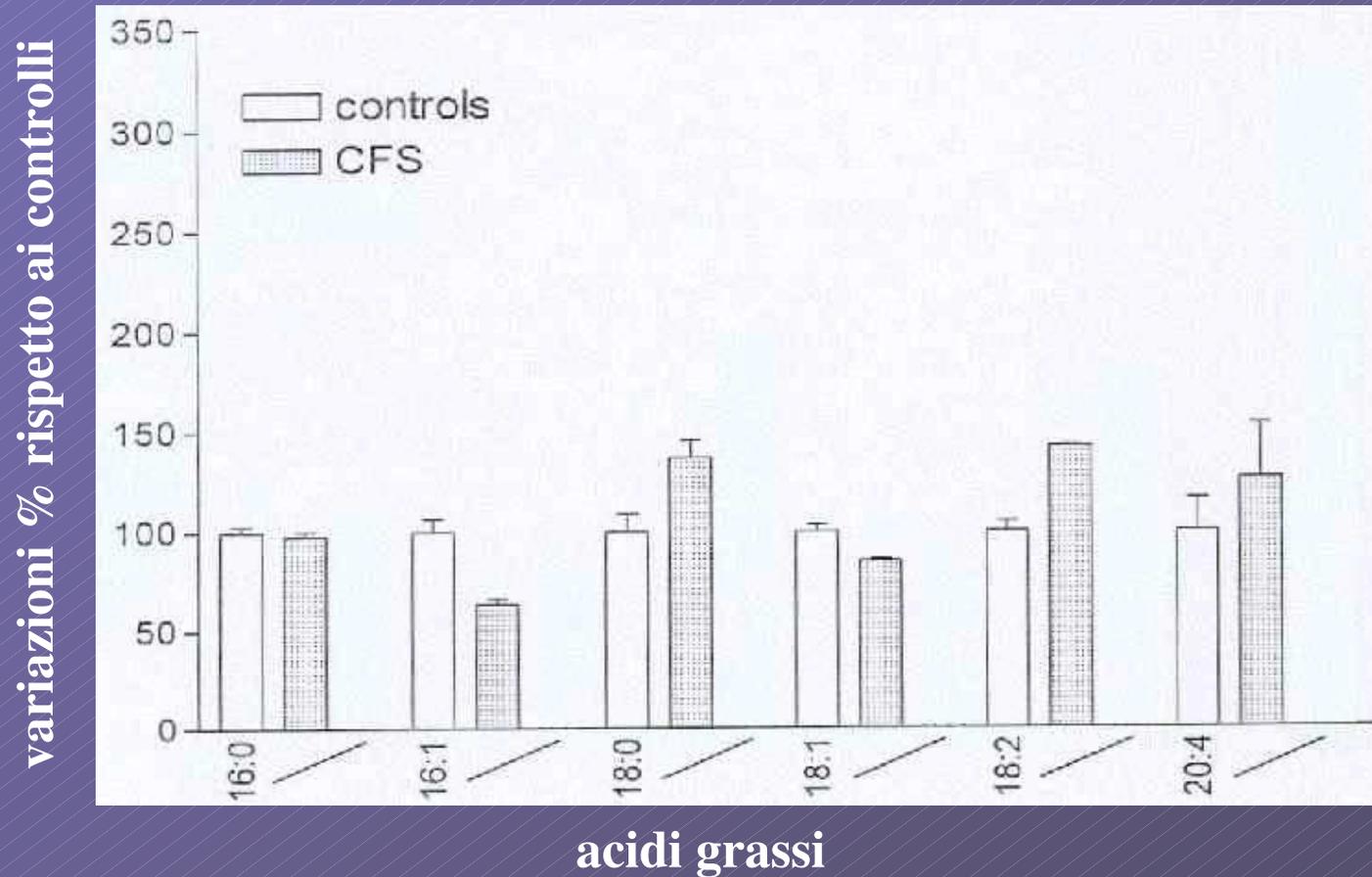
STRESS OSSIDATIVO MUSCOLARE IN CORSO DI CFS: AUMENTO DELLA FLUIDITA' DI MEMBRANA



	Control	CFS	Fibromyalgia
Slope	-0.003086 ± 0.0001936	-0.002863 ± 0.0002315	-0.00272 ± 0.0001184
Y-intercept	0.2522 ± 0.005576	0.2332 ± 0.006666	0.2031 ± 0.003409
X-intercept	81.73	81.47	74.68



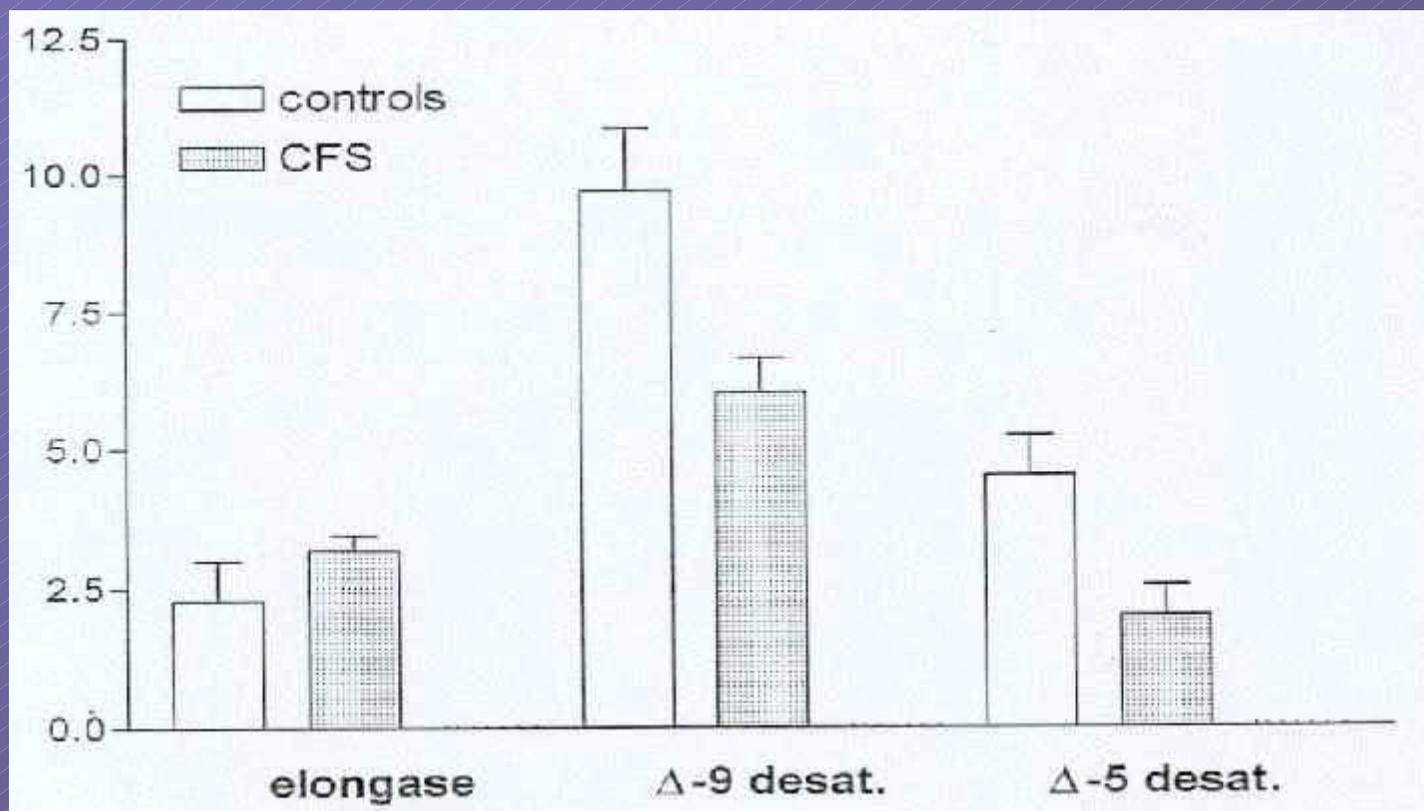
STRESS OSSIDATIVO MUSCOLARE IN CORSO DI CFS: ALTERATA COMPOSIZIONE DELLA MISCELA DI LIPIDI DI MEMBRANA



Centro di Riferimento per lo Studio della CFS
Clinica di Malattie Infettive
Università "G. d'Annunzio" - Chieti

STRESS OSSIDATIVO MUSCOLARE IN CORSO DI CFS: DIMINUITA' ATTIVITA' DELL'ENZIMA DESATURASI

attività specifica (unità arbitrarie)



enzimi di elongazione delle catene laterali degli acidi grassi



Centro di Riferimento per lo Studio della CFS
Clinica di Malattie Infettive
Università "G. d'Annunzio" - Chieti

Il substrato patogenetico della fatica (periferica e/o centrale) (3)

- Lo studio di *Fulle* (2000) in 6 pz con CFS e 3 pz con fibromialgia ha quindi evidenziato aumentati livelli degli enzimi del sistema antiossidante (es.: catalasi, SOD, ecc.), fenomeno compensatorio del danno ossidativo pure osservato (aumento della deossiguanosina e della malondialdeide, indici di danno a carico del DNA e delle proteine, rispettivamente). Inoltre, i livelli aumentati di glutathione potrebbero spiegare una ridotta capacità funzionale del muscolo.
- In altri studi è stata da noi evidenziata anche una chiara correlazione tra i sintomi muscolo-scheletrici dei pazienti con CFS ed i marcatori dello stress ossidativo nel sangue (*Vecchiet, 2003; Racciatti, 2003*), confermando peraltro un'osservazione di ricercatori australiani.



“G. D’ANNUNZIO” UNIVERSITY – CHIETI

**Faculty of Medicine and Surgery
CLINIC OF INFECTIOUS DISEASES
(Director: Prof. Eligio Pizzigallo)**



**Racciatti D., Cipollone F., Vecchiet J., Falasca K.,
Dalessandro M., De Cesare D., Mezzetti A., Pizzigallo E.**

**“Oxidant/antioxidant imbalance in
Chronic Fatigue Syndrome (CFS)”**

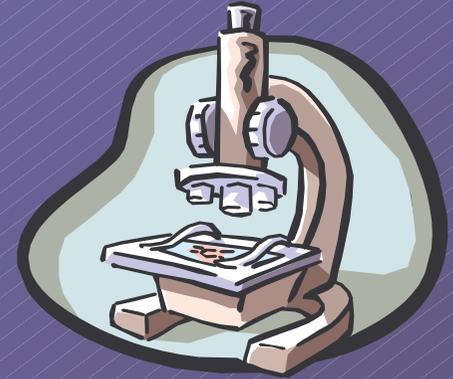
**AACFS Sixth International Conference
January 30 – February 2, 2003
Westfields Marriott, Chantilly, VA**

CASISTICA

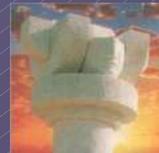
- 21 pz con CFS (14 F e 7 M; età media: 42 ± 8.1 aa.)
 - Durata media di malattia: 44.5 ± 27.6 mesi
 - Esordio post-infettivo: 7 casi
 - Associata sindrome fibromialgica: 7 casi
- 20 controlli sani (11 F e 9 M; età media 46 ± 10 aa.)



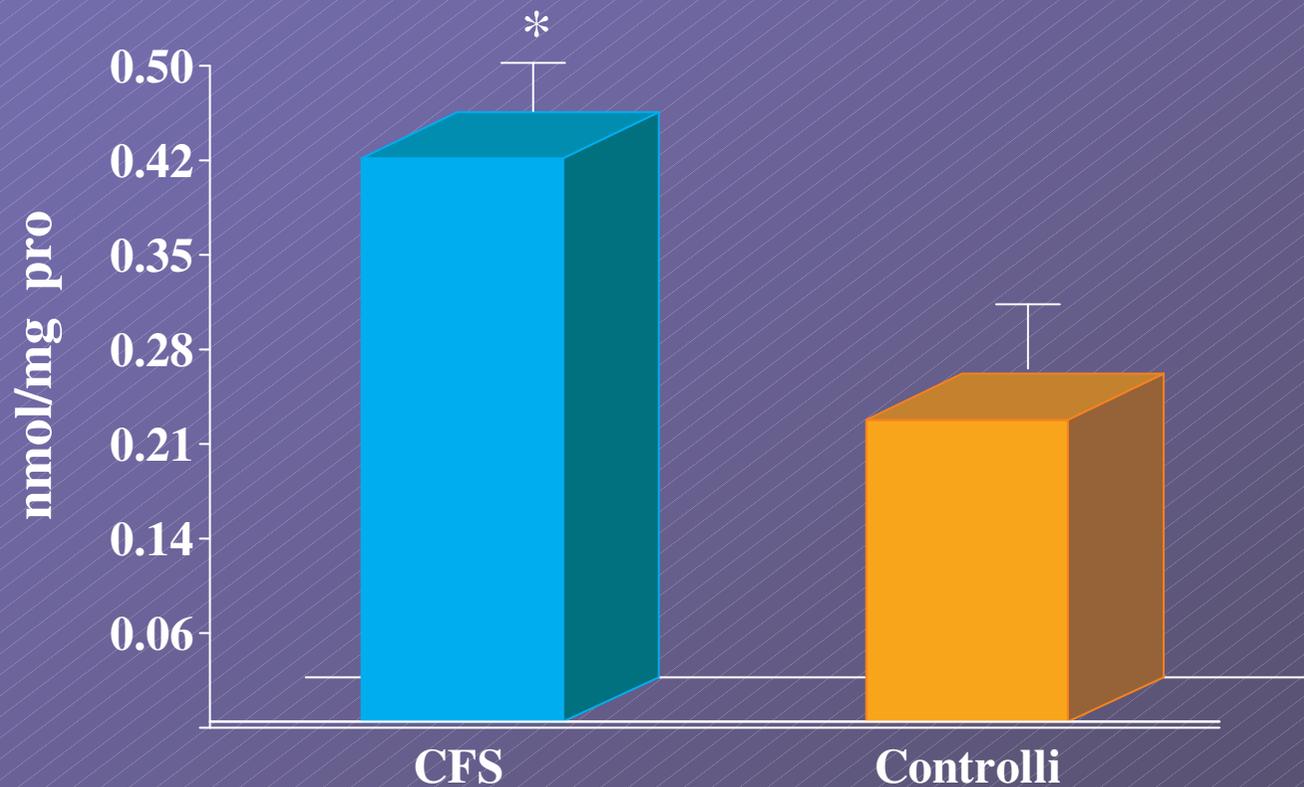
METODI



- **Valutazione del sistema ossidante/antiossidante :**
 - ✓ TBARS (analisi spettrofotometrica)
 - ✓ Lag-phase
 - ✓ Livelli di vitamina E nel plasma e nelle LDL (HPLC)
- **Determinazione del sintomo “fatica” (V.A.S.)**
- **Valutazione estesiologica delle soglie del dolore dei tessuti cutaneo, sottocutaneo e muscolare (algometro di Fischer)**



Livelli di TBARs nei pazienti con CFS e nei controlli

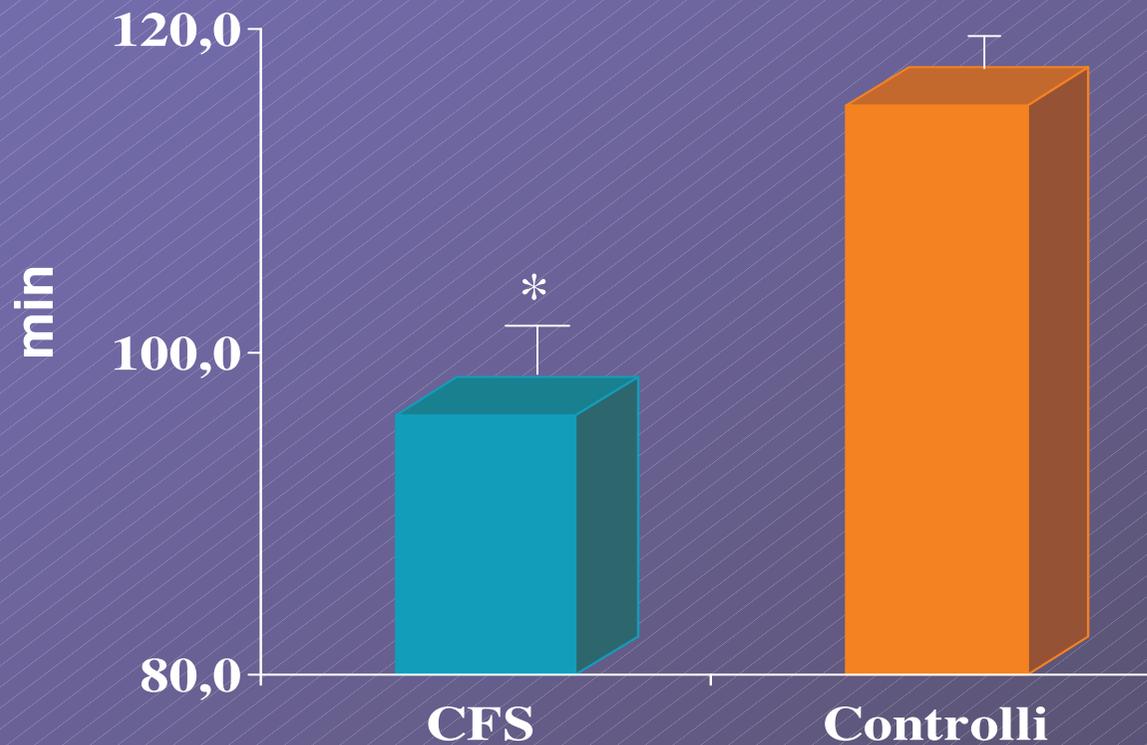


* $p < 0.0001$

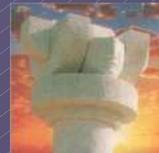


Centro di Riferimento per lo Studio della CFS
Clinica di Malattie Infettive
Università "G. d'Annunzio" - Chieti

Lag-Phase nei pazienti con CFS e nei controlli

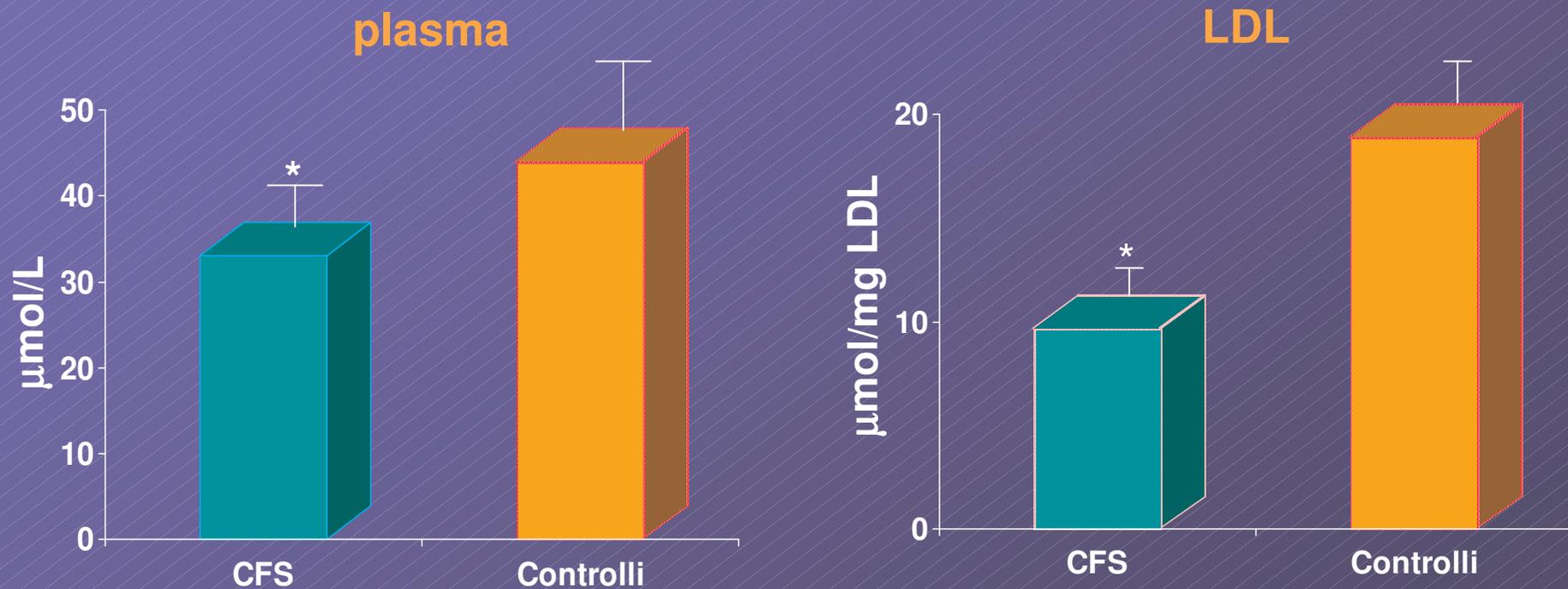


* $p < 0.0001$

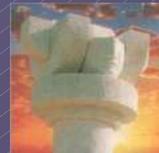


Centro di Riferimento per lo Studio della CFS
Clinica di Malattie Infettive
Università "G. d'Annunzio" - Chieti

Livelli di vitamina E nel plasma e nelle LDL dei pazienti con CFS e nei controlli

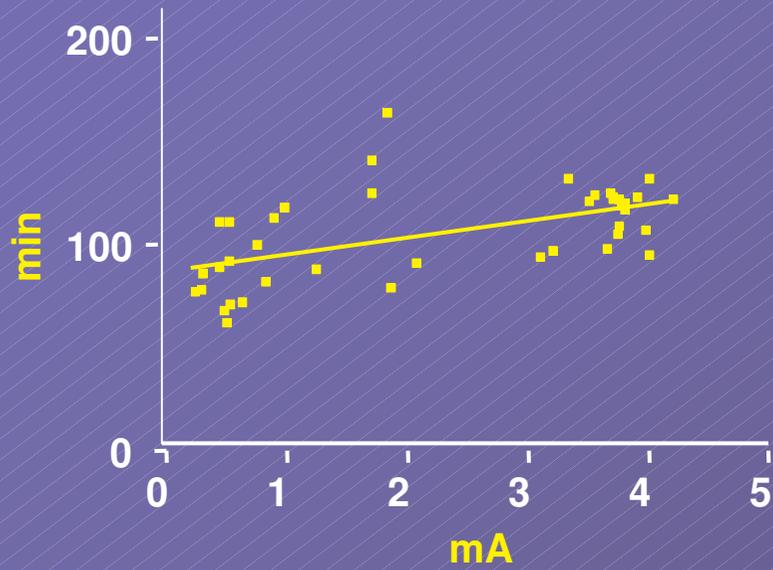


* $p < 0.005$

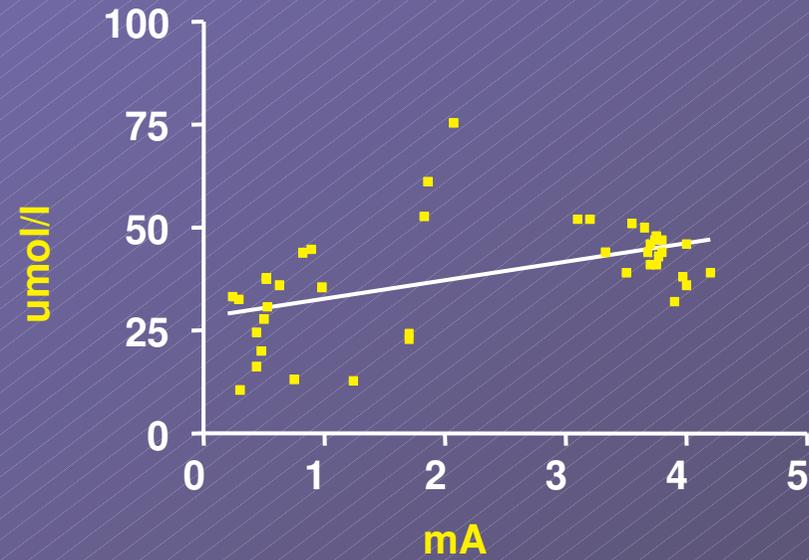


Centro di Riferimento per lo Studio della CFS
Clinica di Malattie Infettive
Università "G. d'Annunzio" - Chieti

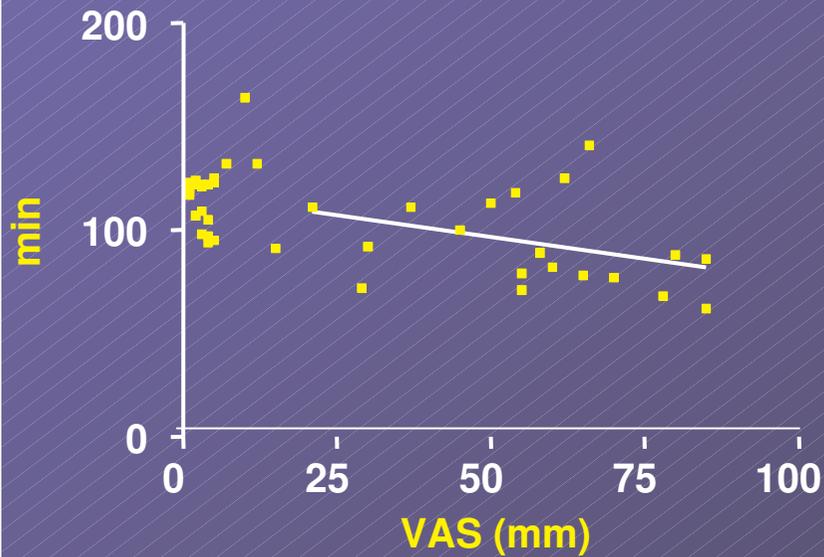
Soglie del dolore muscolari vs Lag Phase



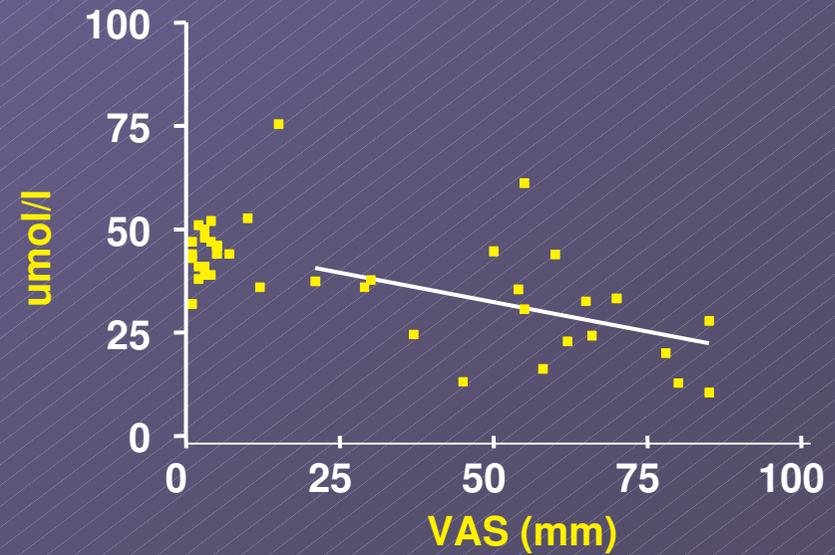
Soglie del dolore muscolari vs Vit E nel plasma



Fatica vs Lag Phase



Fatica vs Vit E nel plasma



CONCLUSIONI (1)

- Nei pazienti con CFS sono stati evidenziati elevati livelli circolanti di markers di danno ossidativo e diminuiti livelli di sostanze antiossidanti.
- I parametri esaminati del sistema ossidante/antiossidante hanno mostrato una correlazione significativa con i livelli di fatica e sensibilità muscolare al dolore.

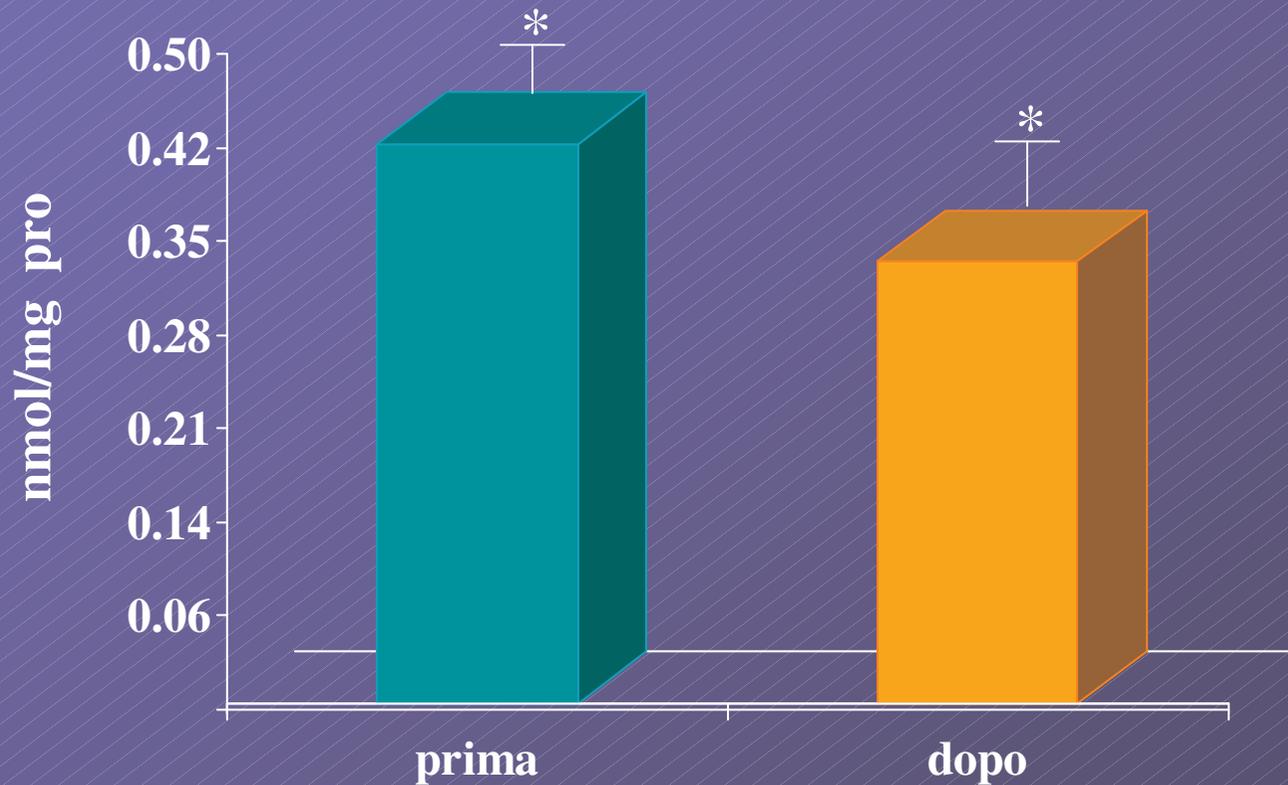


CONCLUSIONI (2)

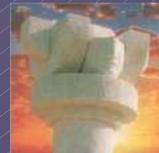
- Lo stress ossidativo può rivestire un ruolo cruciale nella patogenesi della CFS.
- Terapie di tipo antiossidante (specialmente la vitamina E) potrebbero risultare risolutive della sintomatologia presentata dai pazienti con CFS.



Livelli di TBARs nei pazienti con CFS prima e dopo terapia con vitamina E

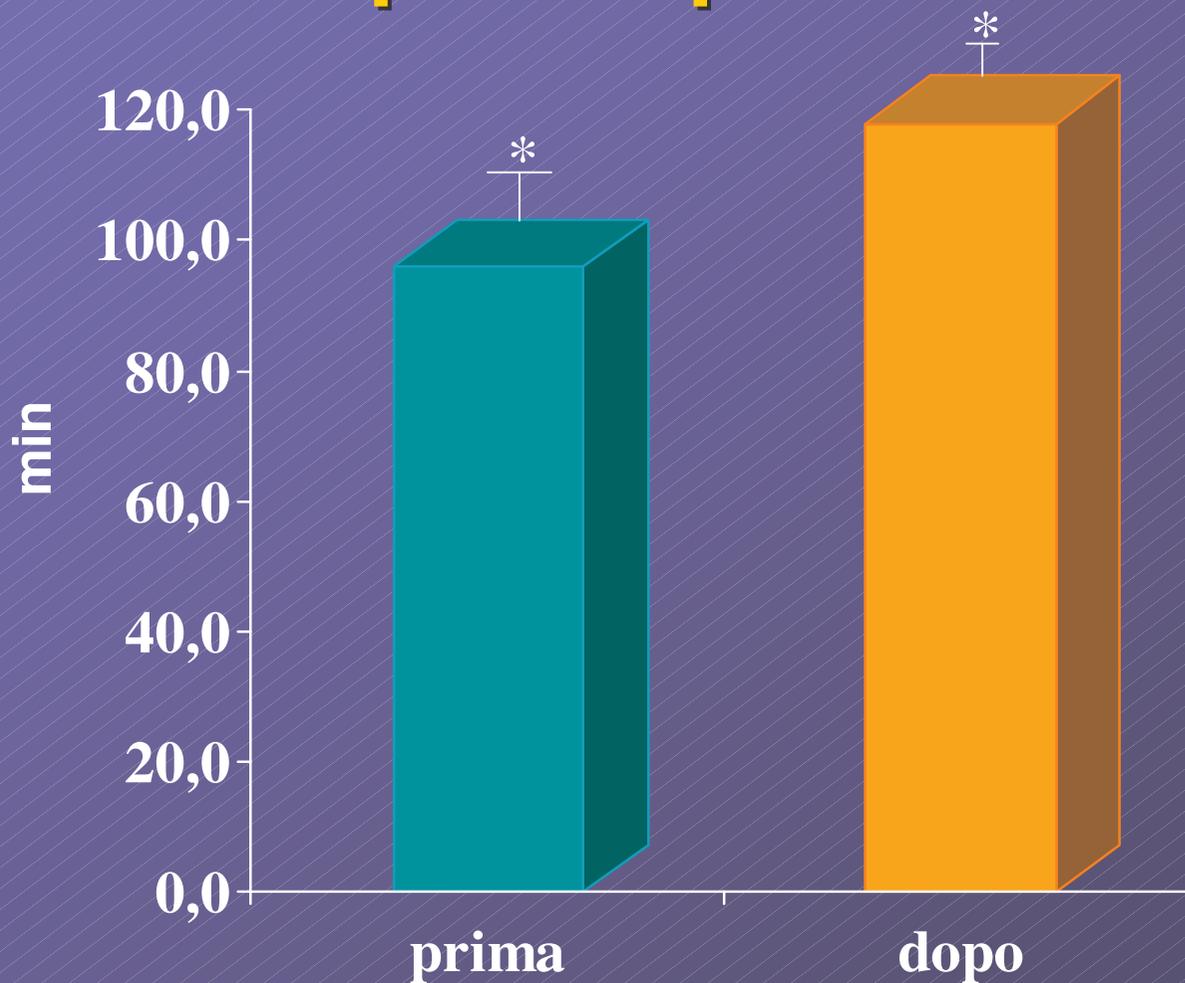


* $p < 0.02$



Centro di Riferimento per lo Studio della CFS
Clinica di Malattie Infettive
Università "G. d'Annunzio" - Chieti

Lag-Phase nei pazienti con CFS prima e dopo terapia con vitamina E



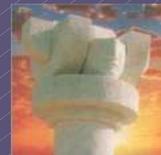
* $p < 0.000$



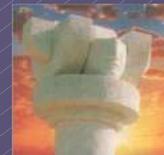
Centro di Riferimento per lo Studio della CFS
Clinica di Malattie Infettive
Università "G. d'Annunzio" - Chieti

CONCLUSIONI

- 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 dalla CFS alle altre numerose patologie croniche in cui rappresenta spesso il sintomo più rilevante.
- Tra queste vi sono anche le infezioni croniche da HCV e da HIV che 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.

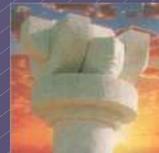


STRESS OSSIDATIVO VIRUS-INDOTTO



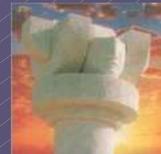
RUOLO DELLO STRESS OSSIDATIVO NELLE INFEZIONI VIRALI

- **Mediazione del danno tissutale virus-indotto (HCV)**
- **Modulazione della risposta immune dell'ospite (HIV)**
- **Modificazione dell'assetto genetico del virus:
selezione di ceppi mutanti virulenti (Coxsackie
virus), sviluppo di farmacoresistenza**



CFS: OBIETTIVI DEL NOSTRO STUDIO

- Analizzare le caratteristiche demografiche, cliniche e di laboratorio.
- Individuare gli eventuali parametri anamnestici, clinici e laboratoristico-strumentali che consentano di differenziare i casi di CFS non solo da altre patologie, organiche e non, ben definite, in particolare dalle sindromi psichiatriche maggiori, ma anche fra di loro con la caratterizzazione di specifici sottogruppi di pazienti.

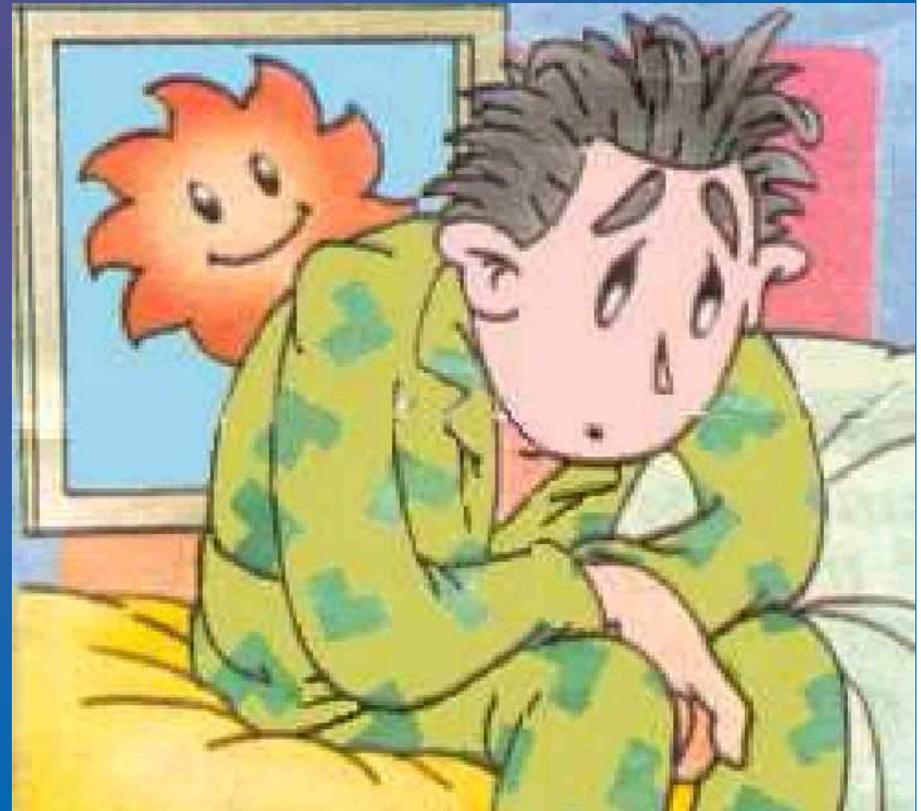


Centro di Riferimento per lo Studio della CFS
Clinica di Malattie Infettive
Università "G. d'Annunzio" - Chieti

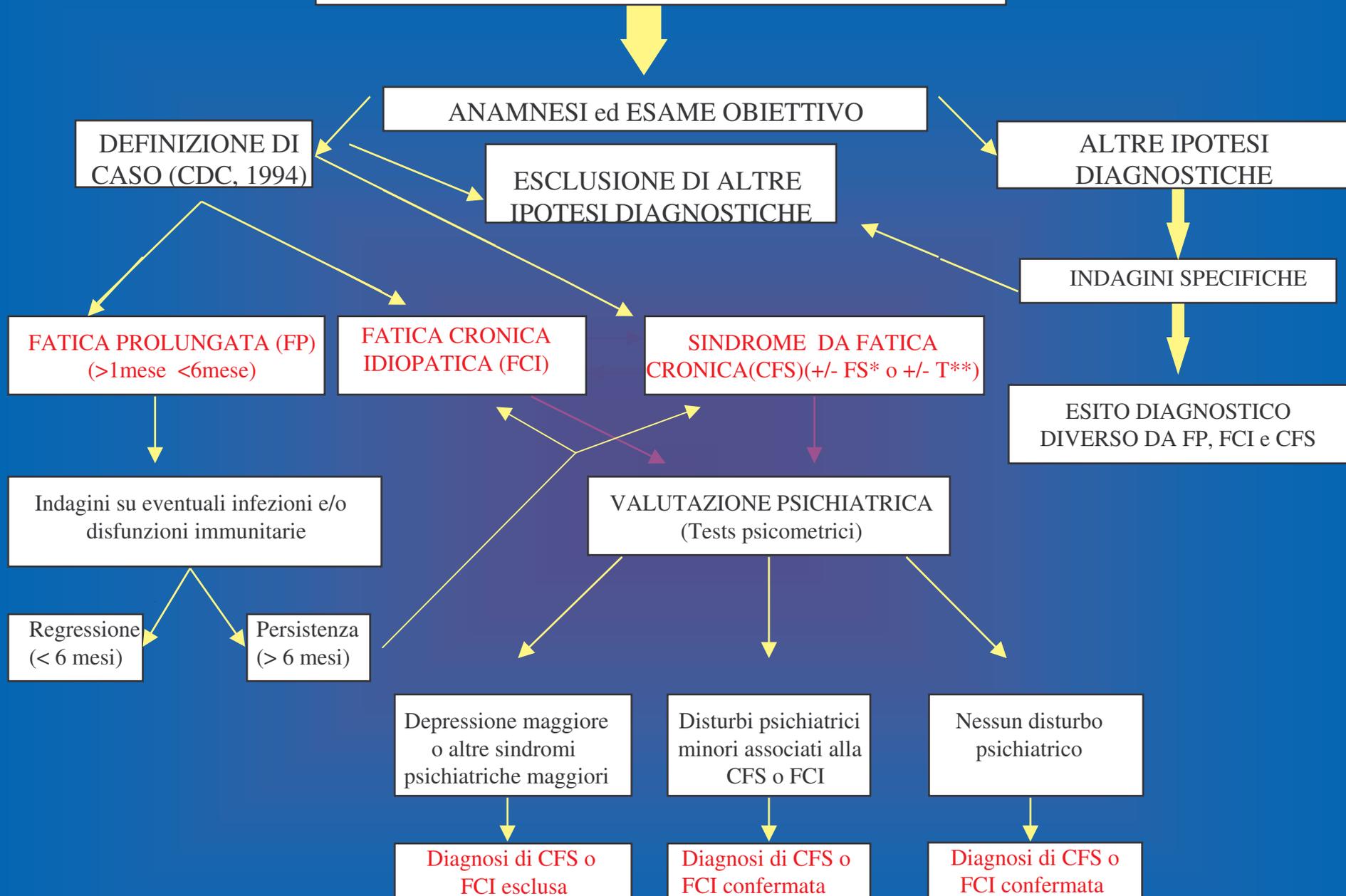


**CENTRO DI RIFERIMENTO PER
LO STUDIO DELLA SINDROME
DA FATICA CRONICA
(1992-2005)**

**Clinica di Malattie Infettive -
Universita' "G. D'Annunzio" -
Chieti**



FLOW-CHART DEI PAZIENTI CON STORIA DI FATICA



* SINDROME FIBROMIALGICA (Tender point: almeno 11/18)

** ESPOSIZIONE A TOSSICI (solventi, organofosfati, etc.)

FCI

CFS

Esami per confermare la diagnosi e selezionare le terapie:

- determinazione del magnesio sierico
- test da carico al buspirone
- valutazione algologica (soglie dolorifiche)
- esame ortottico
- esame ORL, audiometria, VEMP's

Esami routinari + esami per escludere altre ipotesi diagnostiche e selezionare le terapie del caso

Esami ematologici specifici

- cortisolo
- ACTH
- prolattina
- TSH
- DHEA-S

Disfunzioni endocrine

Esclusione di endocrinopatie specifiche

CFS o FCI

- immunoglobuline
- tipizzazione linfocitaria
- immunocomplessi, C3-C4
- beta-endorfine
- citochine (IL-2, IL-6, TNF)
- autoanticorpi
- ACE

Disfunzioni immunitarie

Esclusione di specifiche patologie auto-immuni

CFS o FCI

- IgM+IgG antiEBV, CMV, HSV, VZV, HHV-6, toxoplasma
- anticorpi anti-HIV
- markers per HBV, HCV, HAV
- anticorpi anti-coxsackie-echovirus
- anticorpi antiborrelia (se la storia epidemiologica è positiva)
- anticorpi anti-clamidia e micoplasma
- tamponi uretrali per micoplasmi e tamponi endocervicali per clamidia
- PCR per virus erpetici, enterovirus, clamidia e micoplasmi.

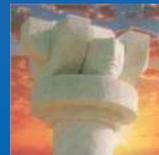
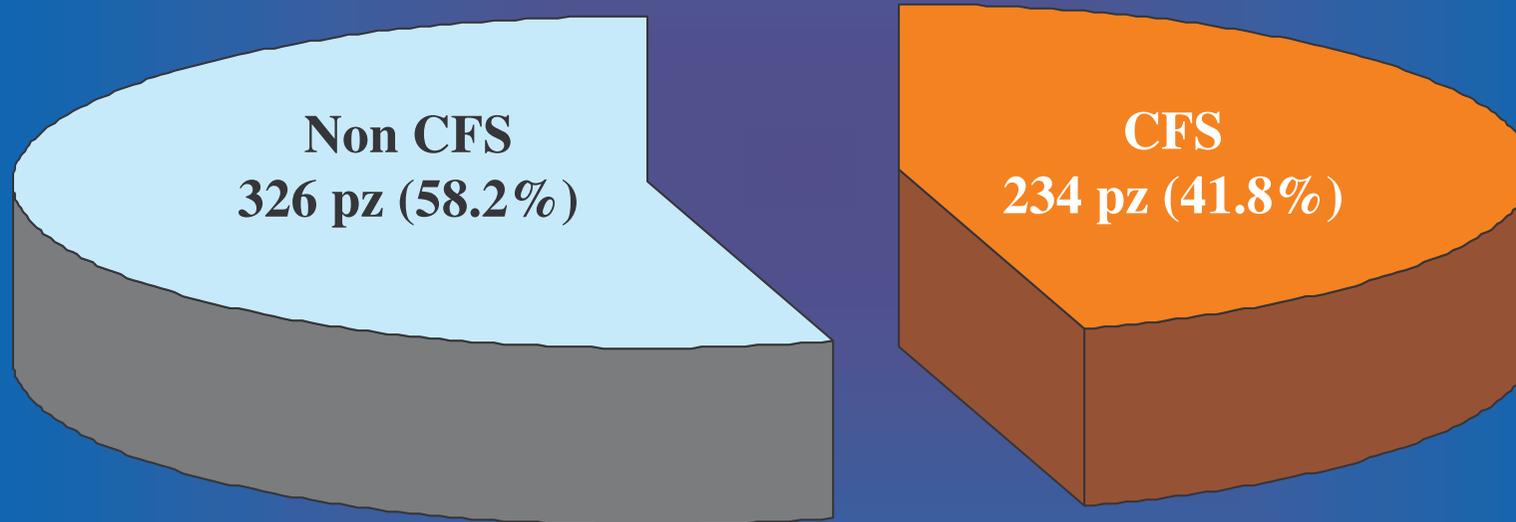
Esclusione di infezioni attive o recenti

CFS o FCI post-infettiva (CFS-PI; FCI-PI)

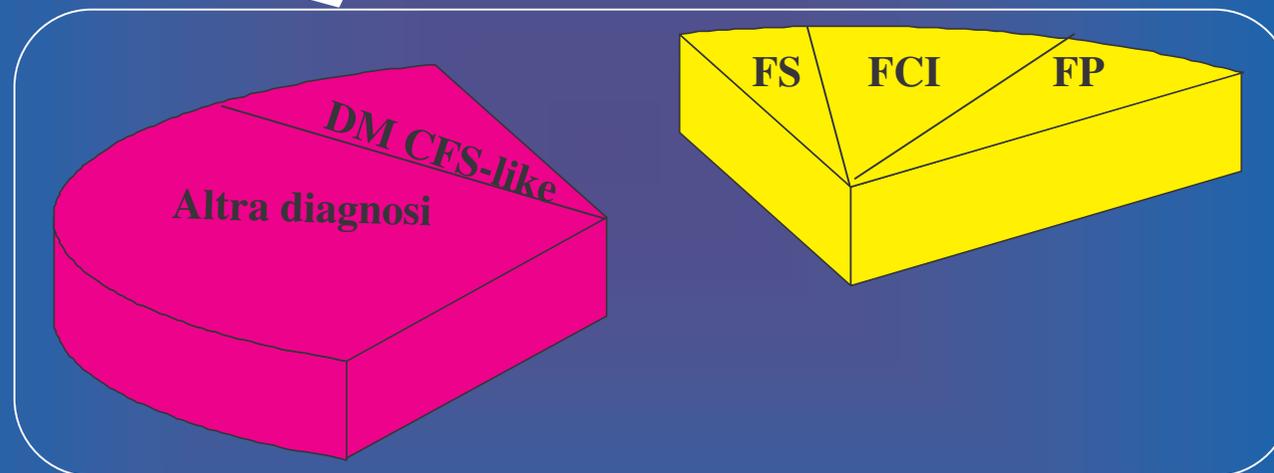
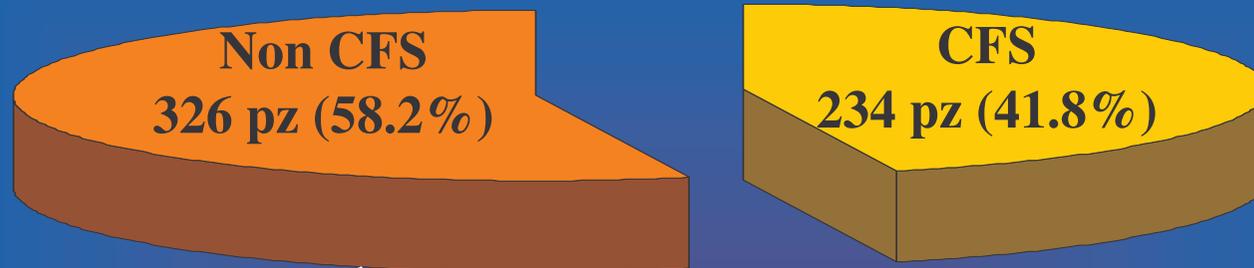
Altre indagini specifiche per confermare la diagnosi:

- 1- disturbi neuropsicologici: SPET cerebrale --> alterata perfusione (prevalentemente ipoperfusione)
- 2- P.A. e Holter cardiaco + tilt table test --> ipotensione neurologicamente mediata
- 3- EMG, test ergometrico e biopsia muscolare --> alterazioni muscolari anatomiche e/o funzionali (miopatia mitocondriale?)
- 4 - potenziali evocati auditivi e visivi

I 560 pazienti esaminati presso la Clinica di Malattie Infettive dell'Università "G. D'Annunzio" di Chieti (1992-2005)



Pazienti esaminati presso la Clinica di Malattie Infettive dell'Università "G. D'Annunzio" di Chieti (1992 – 2005)



- 234 pz (41.8%) con Sindrome da Fatica Cronica (CFS)
- 28 pz (5.0%) con Fatica Prolungata (FP)
- 44 pz (7.8%) con Fatica Cronica Idiopatica (FCI)
- 30 pz (5.3%) con Fibromialgia (FS)
- 224 pz (40.0%) con Altra diagnosi
 - 32 pz (14.3%) con Depressione Maggiore (DM) CFS-like

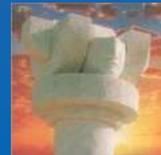
Classificazione dei pazienti

Diagnosi	N.
1) Sindrome da Fatica Cronica (CFS)	234
– Post-infettiva (CFS-PI)	113
– Non Post-Infettiva	121
– CFS + fibromialgia (CFS + FS)	34
– Post-esposizione a tossici (CFS-T)	7
2) Fatica prolungata (FP)	28
– Post-infettiva (FP-PI)	7
3) Fatica Cronica Idiopatica (FCI)	44
– Post-infettiva (FCI-PI)	9
4) CFS + depressione maggiore (CFS + DM)	32
– Post-infettiva (CFS-PI + DM)	21

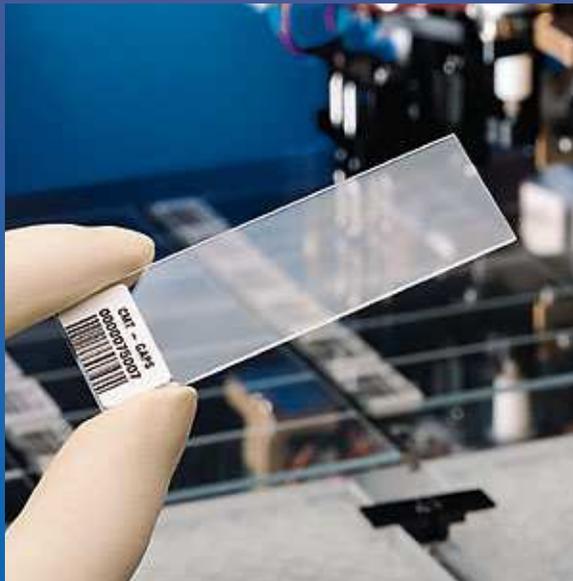
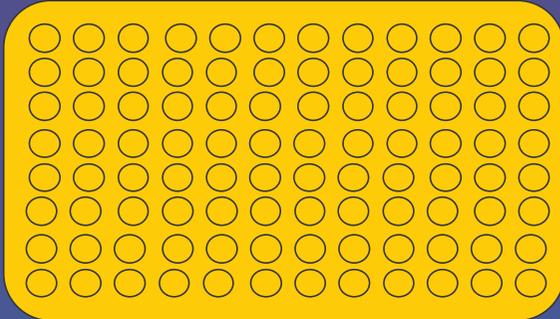
FORME CLINICHE DI CFS

E' possibile individuare diverse forme cliniche che spesso si sovrappongono tra di loro:

- **CFS post-infettiva o post-virale**
- **CFS con disfunzione immunitaria**
- **CFS neurodisendocrina**
- **CFS secondaria ad esposizione a tossici (ambientali e/o alimentari)**
- **CFS psicogena o associata a depressione**
- **CFS associata a fibromialgia**



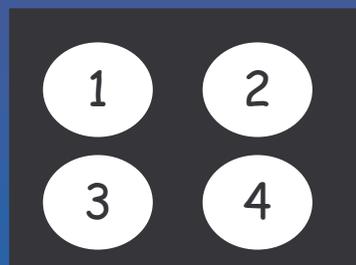
Microarray



- Tecnica volta a determinare l'espressione (mRNA) dei geni.
- Una schiera ordinata di spots (rappresentanti i geni) su un vetrino per microscopio

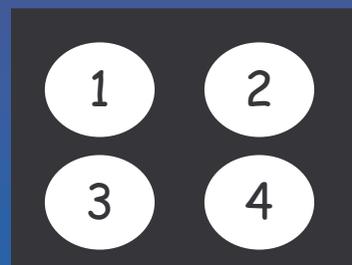
Come interpretare i dati del microarray?

Comparare l'intensità di un singolo spot (CFS) con l'intensità dello spot corrispondente (controllo).



CFS

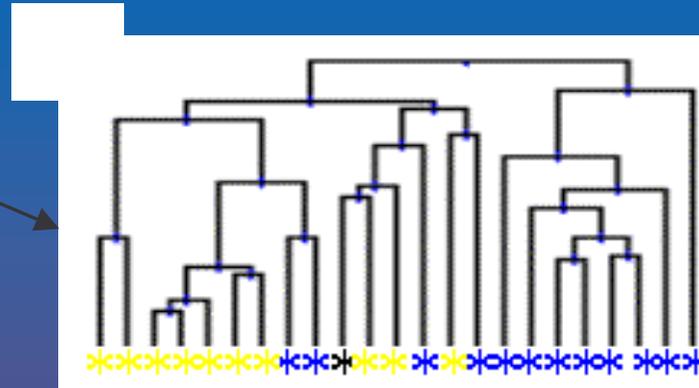
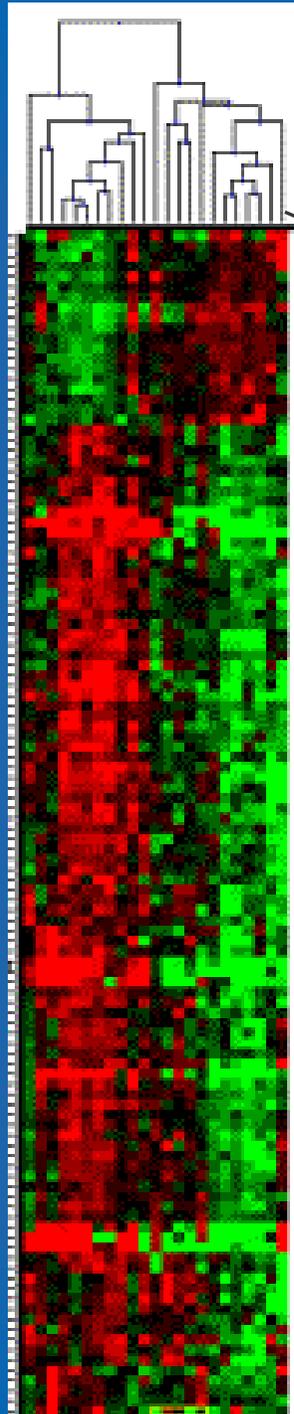
vs



Cont



	CFS	Cont	Ratio
1	100	100	1
2	60	30	2
3	20	80	4
4	100	100	1



Esordio graduale



Esordio acuto

- Di 3.800 geni studiati, 117 erano significativamente differenti nei casi ad esordio graduale vs casi ad esordio acuto.

La individuazione di sottogruppi di CFS sulla base dell'espressione genica

- E' stato dimostrato un coinvolgimento di molti geni immunologici, endocrini e metabolici.
- La differente espressione genica in corso di processazione dell'RNA e dei pathways metabolici spiegherebbero le differenze osservate fra i diversi casi di CFS ed i controlli.

Come individuare i sottogruppi

- Tipo di esordio, durata di malattia.
- Meccanismi fisiopatologici.
- Studi di intervento, basati sui meccanismi fisiopatologici (es.: immunomodulatori in base a criteri immunologici, mediatori per il sistema nervoso autonomo in base ai criteri autonomici, ecc.).

Conclusioni: nel classificare la CFS, è importante individuare dei sottogruppi.

- La CFS deriva dall'alterazione di complessi sistemi che regolano l'omeostasi.
- L'esistenza di sottogruppi fisiopatologici appare sempre più confermata a livello genetico e cellulare.
- Occorre quindi considerare la presenza di sottogruppi ed elaborare una corretta suddivisione dei sottogruppi stessi prima di sperimentare strategie di intervento.



CONCLUSIONI (1)

- Le indagini condotte presso il nostro Centro ed in altre parti del mondo volte ad individuare specifici sottogruppi di pazienti con CFS risultano abbastanza promettenti.



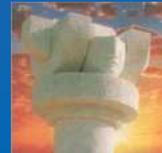
CONCLUSIONI (2)

- Le correlazioni che stiamo cercando di effettuare, tra questi ed altri sottogruppi di pazienti (ad es.: con fibromialgia o con depressione maggiore) e, nell'ambito dei diversi sottogruppi, tra parametri di tipo immunologico, endocrinologico, metabolico e neurofisiologico, dovrebbero aiutarci a ricomporre

IL PUZZLE DELLA CFS

- Dalla sua ricomposizione ci attendiamo un chiarimento sui complessi rapporti che esistono tra compartimenti solo apparentemente distinti del nostro organismo ed innanzitutto tra:

SOMA E PSICHE



CONCLUSIONI (3)

- La CFS rappresenta forse oggi l'esempio più paradigmatico di una sindrome ad eziologia sconosciuta il cui approfondimento clinico e patogenetico può illuminare altre patologie: quelle sostenute da infezioni virali croniche o persistenti rappresentano probabilmente l'aspetto più promettente e non ancora sufficientemente esplorato.





GRAZIE

Pescara



TERAPIA CFS

- **Farmaci antidepressivi:** sembrerebbero di una qualche utilità almeno per controllare alcuni sintomi di accompagnamento (es.: umore depresso, insonnia, ecc.), per cui potrebbero rivelarsi efficaci nei pz con CFS associata a sindrome depressiva.
- **Un'attività fisico-sportiva graduale** sembra essere in grado, anche in base ai numerosi altri studi non controllati effettuati nei pazienti con CFS, di determinare un miglioramento della sintomatologia astenica.



TERAPIA COGNITIVO-COMPORTAMENTALE (CBT)

- La CBT vuole interrompere il circolo vizioso che si determina tra fattori cognitivi (es.: false convinzioni relative alla malattia) e ambientali (es.: erronee prescrizioni come l'assoluto riposo), umorali e comportamentali oltre che fisiologici (es.: ridotta tolleranza dell'attività fisica), focalizzando l'attenzione più che sulla base organica del processo (peraltro insufficientemente nota), sulla risposta psicologica alla malattia.
- Essa si avvale anche dei programmi di attività fisica e riabilitativa già descritti per ottenere un risultato ottimale.

