

Substrato patogenetico ed inquadramento clinico-diagnostico della Sindrome da Fatica Cronica (CFS)

Uno stato di “fatica prolungata” rappresenta una condizione assai ricorrente nella pratica clinica ed ha usualmente carattere transitorio.

Secondo una definizione operativa di caso operata dai CDC di Atlanta nel 1994¹, la fatica prolungata comprende più sottogruppi ben distinti tra loro di astenia (figura 1), tra cui meritano una particolare attenzione la sindrome da fatica cronica (CFS) e la fatica cronica idiopatica (FCI) che si distingue dalla CFS per la non rispondenza dei criteri di carattere diagnostico, sia per l’interesse scientifico che hanno destato nel corso degli ultimi decenni, sia per la mancata individuazione di precisi meccanismi eziopatogenetici e fisiopatologici che ne determinano l’insorgenza.

Sebbene già in un aforisma di Ippocrate una stanchezza ad insorgenza spontanea venisse considerata un prezioso indicatore di malattia, un particolare interesse da parte del mondo scientifico nei confronti del sintomo “fatica” si è risvegliato verso la metà degli anni ‘80, quando nei dintorni del lago Tahoe in Nevada² venne descritta una sindrome caratterizzata da stanchezza, vari disturbi soggettivi ed elevati livelli anticorpali rivolti verso il virus di Epstein-Barr o della mononucleosi infettiva. Venne pertanto coniato il termine di “mononucleosi cronica”³, poi sostituito dalla nuova denominazione di “sindrome da fatica cronica” (CFS)⁴.

Nel caso specifico della CFS l’astenia deve presentare un esordio recente o comunque ben definito, non deve derivare da un’eccessiva attività fisica e deve comportare una sostanziale riduzione dell’attività lavorativa. Deve sempre essere esclusa la concomitante presenza di patologie organiche ben definite che normalmente si associano all’astenia; in particolare vanno escluse le malattie psichiatriche maggiori ivi compresa la depressione maggiore, cosicchè viene ad essere eliminato il problema principale della precedente definizione di caso ovvero di una misclassificazione diagnostica con tale patologia psichiatrica. Per una diagnosi certa, accanto all’astenia, occorre che siano presenti almeno 4 criteri minori soggettivi¹.

Gli studi clinici finora condotti descrivono la CFS come una malattia eterogenea ad esordio per lo più acuto, in un terzo dei casi susseguente un episodio di tipo infettivo per lo più aspecifico, di tipo simil-influenzale⁵. A volte invece l’esordio è riferito essere associato a particolari situazioni di stress psichico e/o fisico, quali la perdita di un familiare o del lavoro⁶. Accanto all’astenia invalidante, la classica sintomatologia della CFS include una cefalea con caratteristiche precedentemente inusuali, difficoltà di concentrazione, disturbi della memoria specialmente a breve termine, faringotonsilliti ricorrenti, dolenzia linfonodale, artromialgie diffuse, disturbi del sonno, fatica prolungata dopo sforzo. La severità di tale quadro può variare ampiamente da soggetto a soggetto e le fasi più severe in genere si osservano nel corso dei primi anni di malattia. Il decorso clinico si caratterizza da un alternarsi di fasi di remissione e fasi di riesacerbazione⁵. Molti AA segnalano una maggior prevalenza di fenomeni allergici in corso di CFS, di nuova insorgenza o riesacerbati da tale sindrome. La prognosi rimane favorevole: non è una sindrome a carattere progressivo, spesso si osservano remissioni spontanee più o meno complete, mentre altri pazienti alternano periodi di remissione a periodi di recrudescenza. In generale, la prognosi sembra essere più favorevole in caso di forme ad esordio acuto, eventualmente circoscritte in ben definiti clusters, forse da correlare almeno in parte ad una minore incidenza di sintomi psichiatrici in questi casi. Non è tuttavia ancora possibile delineare e quindi predire il decorso clinico della CFS nè sono fino

ad ora emersi particolari fattori di rischio associati ad essa, quali ad esempio un aumentato rischio di ammalare di cancro⁷.

Attualmente non esistono test diagnostici specifici per la CFS e le indagini laboratoristico-strumentali hanno solamente lo scopo di escludere altre patologie note che possano giustificare la sintomatologia riferita da tali pazienti. Inoltre, non sono disponibili al momento terapie specifiche e mirate, dato che la eziopatogenesi della sindrome rimane ancora in parte non chiarita e pertanto vengono impiegate solo terapie sintomatiche, quali acidi grassi poliinsaturi, farmaci antiossidanti e carnitina, oltre a terapie di supporto quali la terapia cognitivo-comportamentale e la terapia fisica riabilitativa⁸.

Alcune forme di CFS si è visto essere riconducibili a cause ben precise, come quelle dovute ad esposizione a tossici ambientali e/o alimentari⁹. In un sottogruppo di pazienti, ad esempio, l'esordio faceva seguito ad un episodio di gastroenterite da intossicazione da ciguatera¹⁰, dovuta cioè all'ingestione di pesci che si cibano di alghe normalmente presenti nei mari tropicali contenenti una particolare tossina termoresistente, che ha la proprietà cioè di resistere alla cottura degli alimenti. Anche tra i veterani della guerra del Golfo¹¹ è stata descritta una sindrome che ha sorprendenti analogie con la CFS anche se gli specifici fattori causali (di tipo infettivo, tossico e/o ambientale) sono tuttora ipotetici: gas tossici nervini (piridostigmina?), pesticidi (DEET, permetrina), tossine alimentari, agenti microbici, polveri da sparo, vaccini e farmaci impiegati a scopo profilattico. Ma a parte gli inquinanti ambientali in occasione di eventi bellici, non mancano le correlazioni della CFS con altri xenobiotici di più comune riscontro. Casi di CFS sono stati descritti negli impiegati che lavoravano in un unico grattacielo (*sick building syndrome*)¹². Finora sono state descritte tre epidemie di questo tipo in impiegati di uffici ubicati in edifici costruiti dopo il 1965 con alcune caratteristiche in comune: finestre sigillate, condizionatori d'aria fredda a circuito chiuso, rivestimenti di tipo impermeabile. Altre forme di CFS sono state descritte in lavoratori agricoli esposti ad organofosforici e pesticidi come anche in piccoli "clusters" di lavoratori industriali esposti a solventi o altre sostanze chimiche¹³.

Per tutte queste forme e per le altre, che costituiscono poi la maggioranza, ad eziologia ancora meno definita, sono state formulate 3 ipotesi patogenetiche principali: immunologica, neuroendocrina e virale- o ancor meglio infettiva.

L'ipotesi immunitaria è dovuta all'osservazione di numerose anomalie immunologiche in corso di CFS tanto che alcuni AA. considerano sinonimo della CFS la denominazione "Sindrome da disfunzione immunitaria"¹⁴. In particolare vi sarebbe uno stato di attivazione immunitaria persistente – testimoniato da un incremento dei markers di attivazione linfocitaria (HLA-DR+, CD38+, CD28+) - con produzione di citochine responsabili della fatica, mialgie e disturbi neuropsicologici, il tutto verosimilmente da imputare ad uno stimolo irritativo, probabilmente di natura virale. In particolare, è stato evidenziato in corso di CFS uno "shift" del pattern Th1 - il sottogruppo di linfociti T CD4+ in condizioni normali preponderante - verso un pattern di tipo Th2. Ciò comporterebbe una predominanza di cellule T CD4+ che rilasciano citochine che a loro volta inducono i linfociti B (es.: IL4, IL5, IL6, IL10). Questo fenomeno rivestirebbe un interesse particolare, non solo nella comprensione dei meccanismi fisiopatologici chiamati in causa nell'insorgenza di questa sindrome, ma anche nella potenziale ripercussione su quelli che potrebbero essere identificati come i più appropriati approcci terapeutici, cioè nel caso specifico nell'applicazione di terapie immunomodulanti atte a ripristinare un pattern di tipo Th1 in quota preponderante al posto di quello di tipo Th2.

Occorre tuttavia ricordare che, poichè analoghe alterazioni immunitarie si osservano comunemente in corso di infezioni virali acute, esse potrebbero essere espressione dell'esposizione cronica ad un agente infettivo. Rimane comunque insoluto il problema se sia un'infezione virale persistente a mantenere la disfunzione immunologica o se sia quest'ultima a mantenere persistentemente la noxa virale.

L'ipotesi neuroendocrinologica è giustificata dalla frequente ricorrenza di sintomi neuropsicologici lamentati dai pazienti con CFS, altamente suggestivi per la possibile esistenza di una disregolazione a livello ipotalamico: intolleranza allo stress, ritenzione idrica, alterazioni della termoregolazione, eccessiva irritabilità, alterazioni del ciclo mestruale. A tal proposito, è stato ad esempio evidenziato un deficit dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene di tipo terziario, verosimilmente da imputare ad un deficit di CRH ipotalamico¹⁵. Peraltro l'ipocorticosurrenalismo potrebbe contribuire, almeno in parte, alla persistente e cronica attivazione del sistema immunitario ben documentata in questi pazienti. Altri Autori¹⁶ hanno descritto un comportamento anomalo sempre a livello ipotalamico, ossia una sovraregolazione dei recettori ipotalamici per la serotonina. Tale disregolazione recettoriale è stata evidenziata mediante un test da carico al buspirone, un agonista parziale della serotonina, attraverso un incremento molto più marcato dei livelli di prolattina nei pazienti con CFS rispetto ai sani e, soprattutto, rispetto ai pazienti affetti da depressione maggiore, tanto che attualmente tale test riveste un importante ruolo nella diagnostica differenziale tra CFS e depressione maggiore. Inoltre l'ipotesi di un possibile coinvolgimento della serotonina e di altri neurotrasmettitori nella patogenesi della CFS sembra essere avvalorata da numerosi studi-pilota con farmaci inibitori del re-uptake della serotonina.

Inoltre, dalle indagini della sfera neuroendocrinologica effettuate da alcuni AA. in corso di CFS sarebbe emerso, almeno in un sottogruppo di pazienti, un deficit di GH, il che potrebbe giustificare alcuni dei sintomi usualmente riferiti (es.: disturbi del sonno, debolezza muscolare generalizzata, mialgie)¹⁷.

Infine, la terza ipotesi eziopatogenetica, ossia l'ipotesi infettiva, deriva innanzitutto dalla relativa frequenza con cui ricorre nei pazienti con CFS una sintomatologia d'esordio di tipo infettivo, talora legata ad infezioni ben note (es.: infezione da varicella, mononucleosi infettiva, rosolia, ecc.), ma più spesso di tipo aspecifico, simil-influenzale¹⁸. Tra i virus implicati, occorre innanzitutto ricordare l'EBV visto che i primi casi di CFS segnalati si accompagnavano ad elevati livelli di anticorpi rivolti verso antigeni del virus della mononucleosi infettiva. Altri virus candidati sono CMV, HHV6, retrovirus, virus Borna ed enterovirus. In relazione a questi ultimi è suggestivo il fatto che, oltre il noto tropismo che essi presentano per le strutture neuromuscolari, alcuni AA hanno riscontrato con la metodica della PCR sequenze geniche dei coxsackievirus nelle strutture muscolari dei pazienti con CFS; tuttavia tale dato è stato successivamente ridimensionato dagli stessi AA visto l'isolamento delle suddette sequenze anche dal muscolo di soggetti sani di controllo.

Occorre però sottolineare che il riscontro di titoli anticorpali virus-specifici nei pazienti con CFS potrebbe anche rappresentare una manifestazione aspecifica, dal momento che è frequente in corso di tale sindrome l'osservazione di un'attivazione policlonale dei linfociti B.

Inoltre, ruolo non secondario, o addirittura preminente in altri sottogruppi di pazienti con CFS potrebbero avere fattori disreattivi o dismetabolici pure documentati in numerosi studi clinici: deficit del metabolismo ossidativo, in particolare a livello mitocondriale, accumulo di radicali liberi dell'ossigeno, deficit di magnesio, di acyl-carnitina, ecc.

In definitiva, dagli studi eziopatogenetici condotti fino ad ora può delinarsi un quadro, ove la CFS viene a collocarsi in un crocevia nel quale si incontrano meccanismi patogenetici più svariati, non tutti del resto necessariamente presenti in ogni singolo paziente ma tutti comunque in grado di interagire in qualche modo tra di loro: infezioni virali latenti e/o croniche, disfunzioni immunologiche e neuroendocrine, fattori psicologici, ambientali e comportamentali¹⁹ (figura 2).

Negli ultimi anni, assai accreditata sembrerebbe essere la teoria avanzata da Pall²⁰, la cosiddetta "teoria del perossinitrito (OONO)". Infatti secondo tale teoria, lo stress ossidativo sarebbe l'elemento unificante le varie ipotesi eziopatogenetiche tra di loro, rappresentando la

causa scatenante le varie alterazioni osservate in corso di CFS (es.: alterazioni del pattern citochinico, disregolazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene, ecc.). Altri "inducers" potrebbero poi determinare un aumento dei livelli di OONO in corso di CFS: infezioni virali e/o batteriche, traumi fisici e/o psichici e qualsiasi condizione che si associ ad elevazione dei livelli di citochine pro-infiammatorie, a loro volta in grado di attivare la forma inducibile dell'enzima deputato alla sintesi di OONO (iNOS). Esisterebbero poi diversi meccanismi a feedback positivo e di amplificazione che determinerebbero il persistere di livelli elevati di OONO in circolo, una volta che questo è aumentato. I livelli elevati di perossinitrito comporterebbero inoltre una depressione dell'attività dell'asse HPA e la diminuzione dei livelli di glucocorticoidi che ne consegue a sua volta perpetuerebbe l'elevazione del perossinitrito a causa di un'aumentata attività degli enzimi deputati alla sua sintesi e del rilascio di citochine.

Al momento non è ancora possibile stabilire la sequenza di eventi attraverso la quale una noxa primitiva, sia essa virale o immunologica o di altro tipo, determini le alterazioni metaboliche e/o strutturali che vanno sempre meglio delineandosi.

Quello che è certo è che il problema merita grande attenzione: la CFS può essere una malattia che illumina altre malattie (come la sindrome fibromialgica e le miopatie mitocondriali); il suo studio può condurre alla scoperta di nuovi agenti infettivi, di nuove alterazioni immunologiche e/o neuroendocrine, può ampliare il panorama nosografico di alcune forme morbose, può infine dimostrare connessioni insospettite tra soma e psiche.

Bibliografia

1. Fukuda K., Straus S.E., Hickie I. et al. *Ann Intern Med* 1994; 121: 953-9.
2. Holmes G.P., Kaplan J.E., Stewart J.A. et al. *JAMA* 1987; 257: 2297-302.
3. DuBois R., Seeley J., Brus I. et al. *Southern Med J* 1984; 77: 1376-82.
4. Holmes G.P., Kaplan J.E., Gantz N.M. et al. *Ann Intern Med* 1988; 108: 387-9.
5. Afari N., Buchwald D. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 221-36.
6. Kato K., Sullivan P.F., Evengard B. et al. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63: 1267-72.
7. Levine P.H., Peterson D., McNamee F.L. et al. *Cancer Res* 1992; 52: 5516-18.
8. Chambers D., Bagnall A.M., Hempel S. et al. *J R Soc Med* 2006; 99: 506-20.
9. Racciatti D., Vecchiet J., Ceccomancini A. et al. *Sci Total Environ* 2001; 270: 27-31.
10. Pearn J.H. *Med J Aust* 1997; 166: 309-10.
11. Meggs W.J. *Arch Environ Health* 1999; 54: 309-11.
12. Chester A.C., Levine P.H. *J Psychiatr Res* 1997; 31: 51-7.
13. Tahmaz N., Soutar A., Cherrie J.W. *Ann Occup Hyg* 2003; 47: 261-7.
14. Gerrity T.R., Papanicolau D.A., Amsterdam J.D. et al. *Neuroimmunomodulation* 2004; 11: 351-7.
15. Demitrack M.A. *Am J Med* 1998; 105: 11-4.
16. Bakheit A.M., Behan P.O., Dinan T.G. et al. *BMJ* 1992; 304: 1010-2.
17. Cleare A.J. *Endocr Rev* 2003; 24: 236-52.
18. Behan P.O., Behan W.M.H. *CRC Critical Rev Neurobiol* 1988; 4: 157-78.
19. Racciatti D., Barberio A., Vecchiet J et al. *J Chronic Fatigue Syndrome* 1999; 5: 61-70.
20. Pall M.L. *Med Hypotheses* 2000; 54: 115-25.