

UNIVERSITA' "G. D'ANNUNZIO" - CHIETI

Dipartimento di Medicina e Scienze  
dell'Invecchiamento (Sezione Malattie Infettive)

*E. Pizzigallo*

**“Trattamento della CFS:  
l’esperienza di Chieti”**

**“Sindrome da stanchezza cronica e astenia correlata  
ai tumori” – 1° Convegno Internazionale**

**Aviano (PN), 5 maggio 2006**

**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.**



# CFS: PATOGENESI (1)

**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.

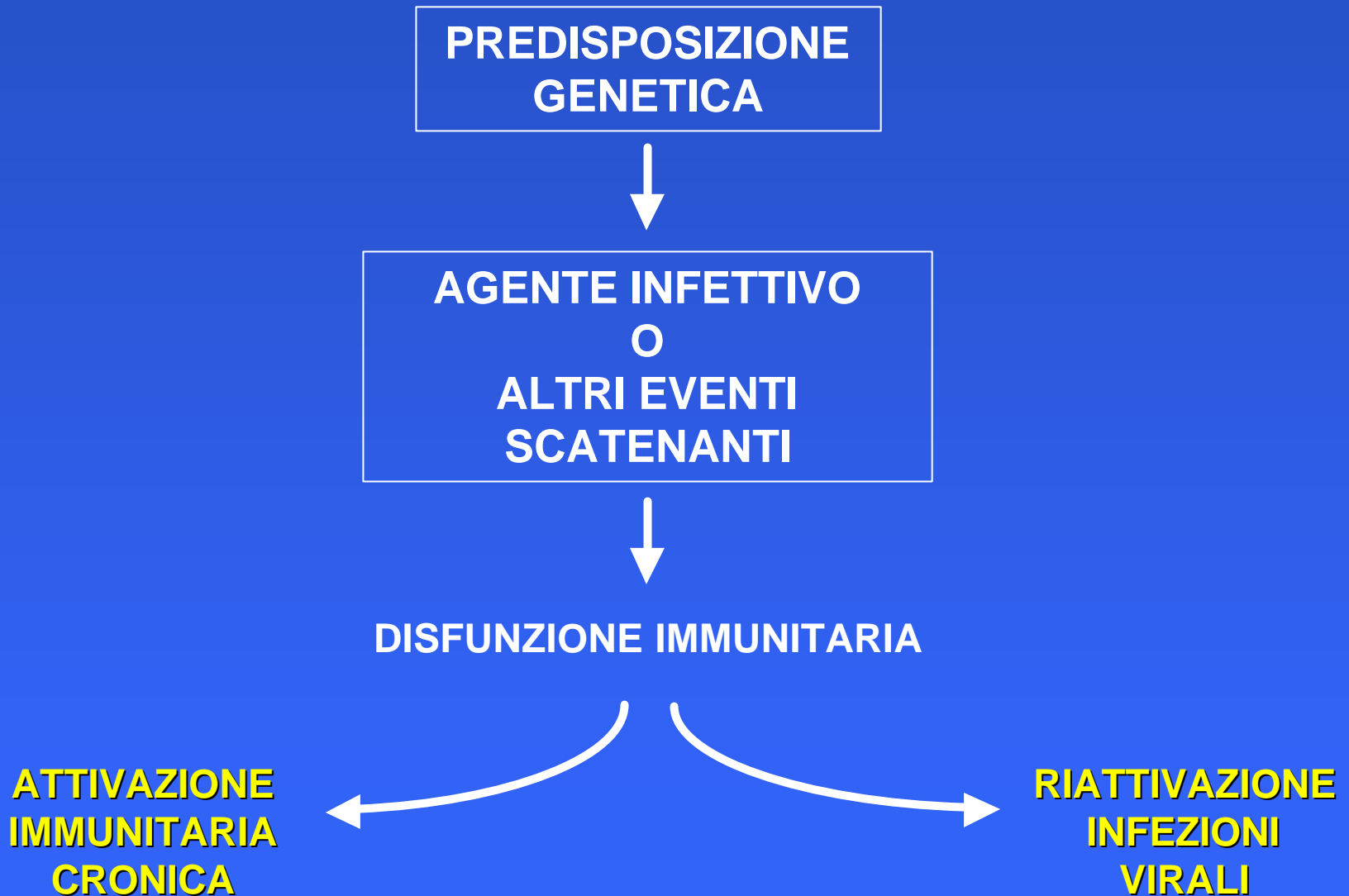
**ALTERAZIONI NEURO-ENDOCRINE  
(Asse ipotalamo-ipofisi-surrenalico)**

**FATTORI PSICOLOGICI E COMPORTAMENTALI**

**TOSSICI AMBIENTALI E/O ALIMENTARI**



# CFS: PATOGENESI (2)



# 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**

# FORME CLINICHE DI CFS

**E' possibile tuttavia 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**



# TERAPIA DELLA CFS

La terapia della CFS ha risentito dell'eterogeneità delle ipotesi eziopatogenetiche e della relativa diversità delle forme cliniche.

Sono state tentate le più disparate forme di terapia, poche delle quali tuttavia sono state oggetto di indagini ben controllate e/o randomizzate (RCTs).

Due principali *bias* ne inficiano i risultati e non consentono di confrontare tra di loro i vari studi:

- a) Le diverse definizioni di caso adottate (CDC, Oxford, ecc.).
- b) Nessuna distinzione dei pazienti in sottogruppi sia pure nell'ambito della definizione di caso.



# CFS E TERAPIA

*Qual è la reale efficacia dei  
trattamenti fino ad ora  
sperimentati in corso di CFS?*





# FARMACI ANTIDEPRESSIVI

## Razionale (1)

Varia a seconda della classe di farmaco antidepressivo considerata:

### ANTIDEPRESSIVI TRICICLICI (es.: amitriptilina)

- Effetto diretto di controllo sui nocicettori periferici (possibile miglioramento delle soglie dolorifiche che sono risultate ridotte nei pz con CFS e fibromialgia - *Centro di Riferimento per la CFS di Chieti*).
- Azione sui recettori centrali della serotonina e delle beta-endorfine (correggendo la ipoincrezione dimostrata nei pz con CFS – *ibidem*).



# FARMACI ANTIDEPRESSIVI

## Razionale (2)

### INIBITORI DEL REUPTAKE DELLA SEROTONINA (SSRI) (es.: fluoxetina)

- Correzione della sovraregolazione dei recettori 5HT<sub>1A</sub> ipotalamici evidenziata nei pz con CFS (*Bakheit, 1992; ibidem*).
- Alcuni di questi farmaci potrebbero agire anche come antagonisti a livello dei recettori dopaminergici ipofisari (es.: buspirone).
- Da rilevare che le vie serotoninergiche ipotalamiche hanno un effetto modulatorio sull'attività dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene, anch'esso coinvolto in corso di CFS (*Behan, 1994*).



# FARMACI ANTIDEPRESSIVI

## Razionale (3)

- **INIBITORI DELLE MAO (es.: moclobemide)**
  - Azione simpaticomimetica dovuta ad un'azione diretta sul metabolismo della tirosina che influenza la sintesi delle catecolamine.
  - La loro utilità nella terapia della CFS deriverebbe dall'ipotesi più recente di una ridotta attività simpaticotonica a livello del SNC nei pz con CFS (*Natelson, 1996*).



# FARMACI ANTIDEPRESSIVI

## Risultati e conclusioni (1)

- Studi limitati (3 RCTs).
- 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.
- Tuttavia, non tutti gli AA. sono concordi in tal senso, visto che alcuni non hanno osservato variazioni significative (se non addirittura un peggioramento !) né della fatica né dei sintomi depressivi rispetto a gruppi trattati con placebo.



# FARMACI ANTIDEPRESSIVI

## Risultati e conclusioni (2)

- Sembrerebbe pertanto che vi sia una genesi differente dei sintomi depressivi in corso di CFS rispetto a quella dei pazienti con depressione primaria.

### *FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE:*

Moderata evidenza (**I**) contro la loro utilizzazione (**D**) eccetto che nelle forme di CFS con importanti disturbi dell'umore (es.: depressione primaria o reattiva).

### *GRADO DI EVIDENZA: I d.*



# CORTICOSTEROIDI

## Razionale

- Alterata attività dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrenalico nei pz con CFS.
- In particolare deficit di CRH (ipocortisolismo di origine centrale? - *Demitrack, 1991*).
- Potenziale maggiore efficacia nelle forme di CFS post-infettive per l'effetto anti-infiammatorio dei farmaci corticosteroidi.
- Utilità di farmaci ad azione mineralcorticoidica (fludrocortisone) nei pz con CFS ed ipotensione neurologicamente mediata (*Rowe, 1995*).



# CORTICOSTEROIDI

## Risultati e conclusioni

Studi sull'impiego di corticosteroidi limitati (4 RCTs) non comparabili tra di loro perchè impiegano corticosteroidi con proprietà farmacologiche e con indicazioni diverse (sospetto iposurrenalismo e/o ipotensione neurologicamente mediata).

Corticosteroidi a basso dosaggio sembrano indurre un miglioramento clinico anche se con effetto breve transitorio. Potrebbe essere utile una terapia a lungo termine, non scevra però da importanti effetti collaterali.

### *FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE:*

Moderata evidenza (**I**) a favore della loro utilizzazione (**B**) per ottenere risultati di breve durata e/o a rischio di notevoli effetti collaterali.

*GRADO DI EVIDENZA: I d.*



# TERAPIA ANTIVIRALE E/O IMMUNOMODULANTE

## IgG e.v.

### Razionale

- Se la causa scatenante della sindrome è rappresentata da un'infezione sostenuta da virus ubiquitari (es.: EBV), le IgG potrebbero contribuire alla neutralizzazione dell'agente virale persistente e/o dei suoi antigeni.
- Le IgG potrebbero correggere il deficit (in particolare di IgG1 e IgG3) evidenziato spesso nei pz con CFS.
- Le IgG potrebbero correggere le eventuali alterazioni immunitarie dei pz con CFS come per altre malattie autoimmuni.





IgG e.v.

## Risultati e conclusioni (1)

(4 RCTs)

•L'utilizzo delle immunoglobuline in corso di CFS non può essere raccomandato per diversi motivi:

- 1) benefici non sempre dimostrati, comunque modesti e transitori
- 2) elevato tasso di eventi avversi
- 3) elevato costo (> per l'uso e.v.)
- 4) rischio teorico di esposizione parenterale ad altri virus (HCV!)



IgG e.v.

## Risultati e conclusioni (2)

- E' possibile ipotizzarne l'impiego in casi selezionati: esordio post-infettivo, alterazioni immunologiche (in particolare, deficit IgG).

### *FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE:*

Scarsa evidenza (**III a**) a favore della loro utilizzazione (**C**) proveniente da studi di dimensioni limitate e non confermati da altri studi randomizzati o anche osservazionali, protratti nel tempo.



## Ampligen

### Razionale (1)

- Catena a doppia elica di RNA (poli-I:poliC<sub>12</sub>U) dotata di proprietà antivirali ed immunomodulanti.
- Inibisce la DNA-polimerasi della variante A di HHV6, la cui riattivazione è stata spesso dimostrata in corso di CFS.
- Blocca il *pathway* della 2,5A Sintetasi/RNasi L, che è attivata dall'HHV6 e che spesso è aumentata in corso di CFS, rappresentando un indice di attivazione del sistema immunitario, oltre che di persistenza dell'infezione virale.



## Ampligen

### Razionale (2)

- Il trattamento sembra particolarmente indicato in pz con livelli di RNasiL e di 2,5A a 37 KDA (LMW 2,5A) aumentati.
- Posologia: 200 mg e.v. due volte la settimana per il 1° mese; 400 mg e.v. due volte la settimana nei mesi successivi.
- Effetti collaterali: malessere generalizzato, rialzo della Tc, mialgie diffuse, cefalea, nausea, vomito, aumento delle transaminasi (?).



# TERAPIA ANTIVIRALE E/O IMMUNOMODULANTE

## Ampligen

### Risultati e conclusioni (1)

#### (1 RCT ed altri studi osservazionali)

• Studi in fase II numericamente limitati sembrano indicare una buona efficacia, anche se mancano dati sul follow-up post-trattamento.

• Studi in fase III ancora in corso sembrano indicare che il farmaco possa rappresentare un trattamento efficace per le forme di CFS particolarmente debilitanti e severe.



# TERAPIA ANTIVIRALE E/O IMMUNOMODULANTE

## Ampligen

### Risultati e conclusioni (2)

- La sua utilità potrebbe essere maggiore nei pz con segni di infezione da HHV6 riattivata.
- Non disponibile in Italia.

### *FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE:*

Moderata evidenza (**I**) a favore della sua utilizzazione (**B**) nelle forme più severe di CFS e/o post-virali, con risultati a lungo termine non ancora noti.

*GRADO DI EVIDENZA: I d.*



# TERAPIA ANTIVIRALE E/O IMMUNOMODULANTE

## Acyclovir

- **Razionale:** EBV ed altri virus erpetici quale causa scatenante la sindrome.
- **Studio:** 27 pz con CFS (criteri CDC) e IgG antiEA pos. suddivisi in 2 braccia: a) acyclovir (AC) 500 mg/m<sup>2</sup> e.v. ogni 8 h per 7 gg., poi 800 mg per os ogni 6 h per 30 gg. b) placebo (PL). Dopo 6 settimane di *wash-out*: *cross-over* dei 2 gruppi.
- **Metodi di valutazione:** test psicometrici.
- **Risultati:** miglioramento clinico (transitorio!) in 11/24 AC e 10/24 PL.
- **Limiti:** 3 *drop-outs* per insufficienza renale da AC. Eventi avversi gastroenterici e a carico del SNC in AC > PL.



# SUPPLEMENTI DIETETICI

## Magnesio

### Razionale (1)

- Il Magnesio ( $Mg^{2+}$ ) ha un ruolo cruciale nell'attivazione di numerosi enzimi (ca 300!), in particolare di quelli deputati alla sintesi dell'ATP, indispensabile per le funzioni cellulari, tra cui la contrazione muscolare.
- Altri processi fisiologici correlati all'attivazione di enzimi Mg-dipendenti: crescita, termoregolazione, attività neuromuscolare, attività cardiaca, immunocompetenza.
- Inoltre gioca un ruolo importante nel determinare le concentrazioni intracellulari di  $K^+$ .





# SUPPLEMENTI DIETETICI

## Magnesio

### Razionale (2)

- La stanchezza e la facile esauribilità, insieme a molti altri sintomi minori della CFS, si ritrovano, oltre che in diverse condizioni morbose, anche nel deficit di magnesio.
- *Cox* (1991) ha dimostrato ridotti livelli di  $Mg^{2+}$  intraeritrocitario nei pz con CFS (*Cox, 1991*), non confermati però da altri Autori (*Deulofeu, 1991; Gantz, 1991*).
- Anche noi abbiamo riscontrato livelli di magnesemia diminuiti in corso di CFS rispetto ai controlli sani (*Dragani, 1992*).



# SUPPLEMENTI DIETETICI

## Magnesio

### Risultati e conclusioni (1) (1 RCT)

- Dati in letteratura contrastanti sulla presenza di un deficit di  $Mg^{2+}$  in corso di CFS.
- Studi limitati sull'impiego del magnesio nel trattamento della CFS.
- Un trattamento con  $Mg^{2+}$  solfato potrebbe tuttavia rivelarsi utile almeno in quella quota di pz con deficit di magnesio documentato.



# SUPPLEMENTI DIETETICI

## Magnesio

### Risultati e conclusioni (2)

- A tal proposito, occorrono altre determinazioni del magnesio oltre a quello intra-eritrocitario, il quale non riflette il contenuto effettivo di magnesio dell'organismo (contenuto muscolare e intramonocitario di Mg, test da carico con Mg e.v., ecc.).

### *FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE:*

Scarsa evidenza (**III**), ricavata da studi di scarsa qualità e dall'esperienza clinica, a favore della sua utilizzazione (**C**).



# SUPPLEMENTI DIETETICI

## Acidi grassi essenziali (EFA)

### Razionale

- Gli EFA costituiscono il substrato essenziale per molti sistemi cellulari, inclusi la fosforilazione ossidativa mitocondriale a livello muscolare, ed il metabolismo neuronale.
- I diminuiti livelli di EFA, che si osservano in corso di infezioni virali acute e croniche, possono contribuire nel determinismo di sintomi quali malessere e facile affaticabilità.
- Inoltre, gli EFA giocano un ruolo importante nell'attività del sistema immunitario, in quanto l'acido arachidonico rappresenta il precursore degli eicosanoidi, la famiglia di sostanze biologicamente attive (es.: prostaglandine e leucotrieni).



# SUPPLEMENTI DIETETICI

## Acidi grassi essenziali (EFA)

### Risultati e conclusioni (2 RCTs)

- I risultati contrastanti dei due RCTs possono dipendere in parte dalla differente selezione dei pz (pz ad esordio post-infettivo nel primo studio).
- Inoltre, il placebo era composto da sostanze diverse nei due studi, con diversa tollerabilità (paraffina liquida nel primo studio, olio nel secondo).

### *FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE:*

Evidenza scarsa (**III**) a favore della loro utilizzazione (**C**); studi controllati non ancora sufficienti; evidenza derivata dal parere di esperti e di osservazioni cliniche non controllate.



# NADH

## Razionale

- **Coenzima indispensabile per la produzione di ATP.**
- **Azione antiossidante essendo un componente chiave per la riparazione del DNA e la rigenerazione cellulare.**
- **Stimolante la sintesi di dopamina, noradrenalina e serotonina.**



# NADH

## Risultati e conclusioni

Basati sull'evidenza di un solo RCT:

### □ Forsyth, 1999:

- 52 pz con CFS.
- NADH 10 mg/die vs placebo.
- Risultati: miglioramento nel 31% pz trattati vs 7% pz trattati con placebo.

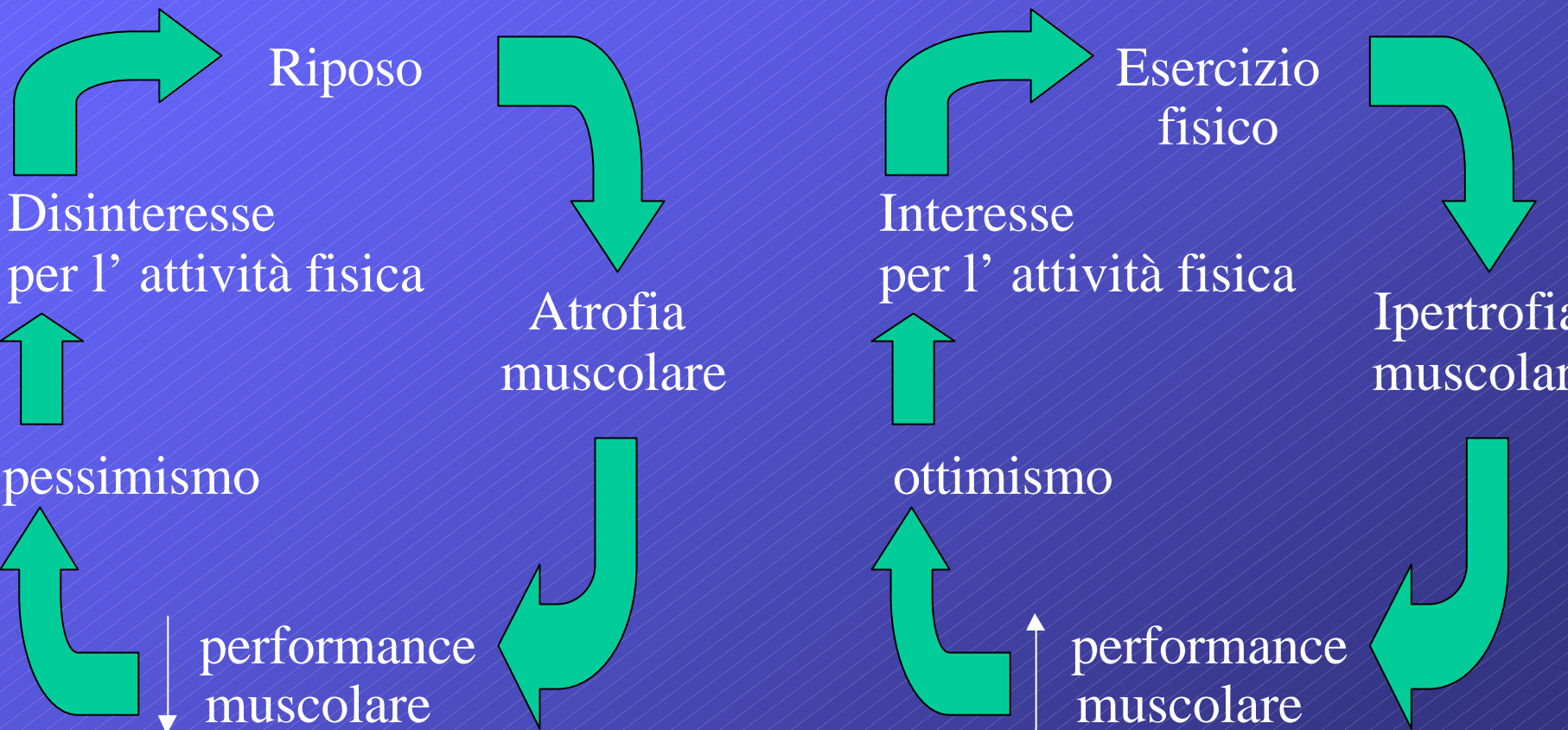
### *FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE:*

Moderata evidenza (**I d**), ricavata da un solo RCT di limitate dimensioni, a favore della sua utilizzazione (**B**).



# TERAPIA FISICO-RIABILITATIVA

## Razionale



Ciclo negativo pre-trattamento

Ciclo positivo post-trattamento





# TERAPIA FISICO-RIABILITATIVA

*Centro di Riferimento per la CFS di Chieti – Saggini, 2006*

(1)

20 pz con CFS trattati con: a) tecniche di rilassamento e stretching per 3 mesi; poi wash-out per 1 mese; infine b) esercizio aerobico submassimale per altri 3 mesi, realizzato con il sistema Galileo 2000 (una piattaforma che induce vibrazioni meccaniche [18 Hz nei primi 2 mesi, 24 Hz nei mesi successivi], caratterizzate da sollecitazioni verticali sinusoidali che provocano modificazioni di breve durata della lunghezza delle fibre muscolari).



# TERAPIA FISICO-RIABILITATIVA

*Centro di Riferimento per la CFS di Chieti – Saggini, 2006*

(2)

• Metodi di valutazione: profilo estesiologico parietale; valutazione della fatica mediante scala analogo-visiva (VAS), valutazione della forza esplosiva muscolare mediante dinamometro *CIBEX 6000*.

• Risultati:

- Tutti i pazienti hanno riferito un peggioramento dei sintomi nelle 24 ore successive l'inizio del trattamento aerobico ed un progressivo miglioramento dalla seconda settimana di trattamento in poi.



# TERAPIA FISICO-RIABILITATIVA

*(Centro di Riferimento per la CFS di Chieti – Saggini, 2006)*

(3)

➤ L'esercizio aerobico submassimale con vibrazioni meccaniche praticato per tre mesi ha indotto in maniera significativa una variazione delle soglie dolorifiche dei muscoli deltoide ( $p < 0.05$ ) e quadricipite ( $p < 0.001$ ) (tabella 1).



# Tabella 1. Medie $\pm$ DS delle soglie dolorifiche nei pz con CFS. Analisi comparativa dei valori prima e dopo i due tipi di trattamento: stretching (controlli) vs vibrazioni meccaniche.

Muscolo	Controlli (n=24)			Vibrazioni meccaniche (n=12)		
	V. basali 1	Fine trattam.	$\Delta$	V. basali 2	Fine trattam.	$\Delta$
quadricipite	4.9 $\pm$ 1.8	5.1 $\pm$ 1.8	+0.2 <sub>a</sub>	4.7 $\pm$ 2.0 <sup>†</sup>	8.8 $\pm$ 1.0	+4.1
deltoide	3.8 $\pm$ 1.8	4.2 $\pm$ 1.6	+0.4 <sub>a</sub>	3.8 $\pm$ 2.0 <sup>†</sup>	4.7 $\pm$ 1.4	+0.9
trapezio	3.8 $\pm$ 1.7	4.2 $\pm$ 1.5	+0.4 <sup>a</sup>	3.8 $\pm$ 1.6 <sup>†</sup>	4.0 $\pm$ 1.2	+0.2

ns. t-test per dati non appaiati v.basali 2 vs v. basali 1.

ns. t-test per dati non appaiati v.basali 2 vs v. basali 1.



# TERAPIA FISICO-RIABILITATIVA

*Centro di Riferimento per la CFS di Chieti – Saggini, 2006*

(4)

➤ I valori della V.A.S. dopo tre mesi di esercizio aerobico submassimale con l'impiego delle vibrazioni meccaniche sono risultati significativamente ridotti ( $p < 0.001$ ) (tabella 2).

• Limiti: casistica relativamente esigua.



**Tabella 2. V.A.S. nel pz con CFS. Analisi comparativa dei valori, espressi con mediana (10°-90° percentile), prima e dopo i due tipi di trattamento: stretching (controlli) vs vibrazioni meccaniche.**

Variabile	Controlli (n=24)			Vibrazioni meccaniche (n=12)		
	Valori basali 1	Fine trattam.	D	Valori basali 2	Fine trattam.	D
Mal di testa	9.8 (7.8-10.0)	8.5 (6.0-10.0)	-1.3 <sup>a</sup>	9.3 (7.6-10.0) ‡	3.2 (1.1-8.0)	-6.1 <sup>†</sup>
Mialgie	9.6 (8.8-10.0)	9.0 (7.6-9.4)	-0.6 <sup>a</sup>	9.3 (7.4-10.0) ‡	4.1 (0.3-6.4)	-5.2 <sup>†</sup>
Paura	8.8 (7.6-10.0)	8.5 (6.4-9.2)	-0.3 <sup>a</sup>	8.8 (7.5-10.0) ‡	2.8 (0.2-6.7)	-6.0 <sup>†</sup>
Qualità di vita	9.0 (7.6-10.0)	8.8 (6.2-9.4)	-0.2 <sup>a</sup>	8.5 (7.0-10.0) ‡	2.9 (0.2-6.9)	-5.6 <sup>†</sup>
Capacità lavorativa	9.0 (7.8-10.0)	8.3 (7.0-9.6)	-0.7 <sup>a</sup>	9.7 (8.4-10.0) ‡	2.9 (0.2-7.0)	-6.8 <sup>†</sup>

‡ statisticamente non significativo; † p<0.001 Wilcoxon test.

n.s. U-Mann Whitney test v. basali 2 vs v. basali 1.

# TERAPIA FISICO-RIABILITATIVA

## Risultati e conclusioni (9 RCTs)

- 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.

### *FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE:*

Buona evidenza (**I a**) a favore della raccomandazione (**A**) ricavata da numerosi RCTs e metanalisi di studi clinici controllati e non.



# RIPOSO PROLUNGATO

Benchè non esistano studi controllati al riguardo, il riposo prolungato sembra invece innescare un circolo vizioso: muscolo decondizionato → esacerbazione dei sintomi dopo minimo sforzo. Ciò è stato osservato sia in soggetti sani che in soggetti in fase di convalescenza da malattie infettive ad eziologia virale.

## *FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE:*

Moderata evidenza (**III**) contro la raccomandazione (**D**) ricavata dall'opinione di esperti e da studi clinici non controllati.





# TERAPIA COGNITIVO-COMPORTAMENTALE (CBT)

## Razionale (1)

• La CBT rappresenta un'opzione terapeutica valida per molte condizioni psichiatriche: depressione, ansia, fobia, attacchi di panico, disturbi ossessivo-compulsivi, disturbi alimentari.

• Inoltre si è rivelata un utile supporto nel trattamento dei disturbi psichiatrici associati a malattie quali tumori, fibromialgia, sindrome del colon irritabile, ecc.

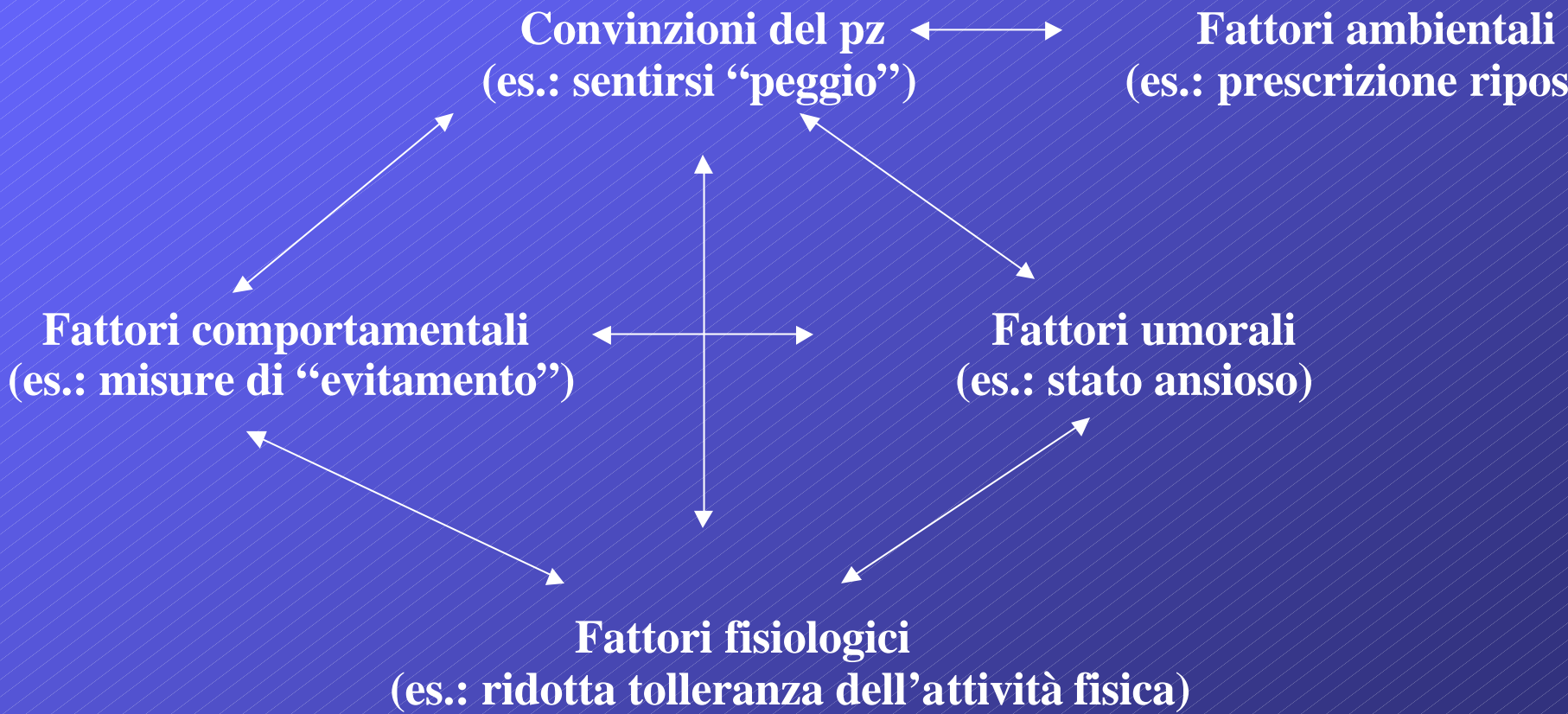


## Razionale (2)

- Rappresenta un possibile approccio razionale per convivere con i sintomi di una malattia la cui patogenesi non è definita e per la quale non esistono terapie sicuramente efficaci.
- La sua utilizzazione nella CFS si basa sull'ipotesi che alcune convinzioni e determinati comportamenti del pz relativi alla sua malattia possano perpetuare i sintomi e la disabilità fungendo da ostacolo alla guarigione.



# TERAPIA COGNITIVO-COMPORTAMENTALE (CBT) Razionale (3)



# TERAPIA COGNITIVO-COMPORTAMENTALE (CBT)

## Razionale (4)

• 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.



## Risultati e conclusioni (1) (13 RCTs)

- La CBT ha dimostrato di poter ridurre l'intensità della fatica e di altri sintomi addizionali, aumentando la capacità funzionali, particolarmente nei pz più giovani.
- I migliori risultati sono stati ottenuti in centri specializzati i cui terapeuti hanno accumulato o mantenuto una specifica esperienza sulla CFS.
- Sembrerebbe indispensabile tuttavia un programma di attività fisico-riabilitativa di supporto.

### *FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE:*

Buona evidenza (**I b**) proveniente da RCTs e metanalisi di RCTs a favore della raccomandazione (**A**).



## Risultati e conclusioni (2)

E' interessante rilevare che nel 2001, due studi rispettivamente di Chisholm e Ridsdale, non hanno evidenziato differenze significative tra un gruppo di pz trattati con CBT ed un gruppo di controllo nel quale era stato semplicemente effettuato un *counseling* mirato.



# ALTRI STUDI CASO-CONTROLLO O CONTROLLATI SULLA TERAPIA DELLA CFS (1)

<b>terapia</b>	<b>follow-up (mesi)</b>	<b>n° pz</b>	<b>metodi di valutazione</b>	<b>efficacia</b>
<b>terfenadine</b>	<b>9</b>	<b>30</b>	<b>Fis., QoL</b>	<b>nessun</b>
<b>IFN-alfa</b>	<b>12</b>	<b>30</b>	<b>Lab., QoL</b>	<b>nessun</b>
<b>amantadina</b>	<b>8</b>	<b>28</b>	<b>Fis., lab., QoL</b>	<b>nessun</b>
<b>aciclovir</b>	<b>26</b>	<b>11</b>	<b>QoL</b>	<b>nessun</b>
<b>galbutiamina</b>	<b>4</b>	<b>326</b>	<b>Psicol., QoL</b>	<b>nessun</b>
<b>galantamina</b>	<b>2</b>	<b>49</b>	<b>Fis., psicol., QoL</b>	<b>nessun</b>

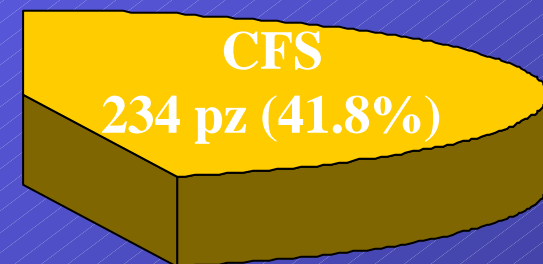
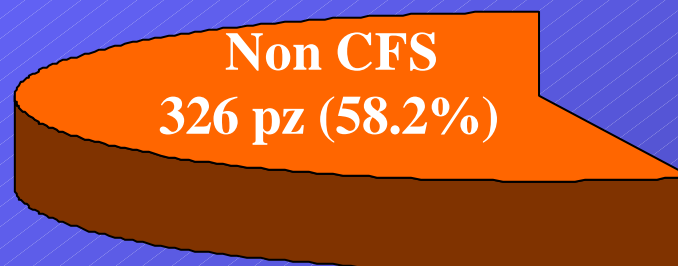
# ALTRI STUDI CASO-CONTROLLO O CONTROLLATI SULLA TERAPIA DELLA CFS (2)

Terapia	Follow-up (mesi)	N° pz	Metodi di valutazione	Efficacia
estratti epatici	2	15	Fis., psicol., QoL	nessun
integratori	7	12	Fisici	+
. omeopatici	26	104	Fis., psicol.	nessun
. omeopatici	52	64	QoL	+
fisioterapia	5	20	Fis., psicol., lab.	+
PH	12	20	Fisici	nessun
transfer factor	26	136	Fis., psicol., QoL	nessun
vaccino antitossina afilococcica	12	98	CPRS	+

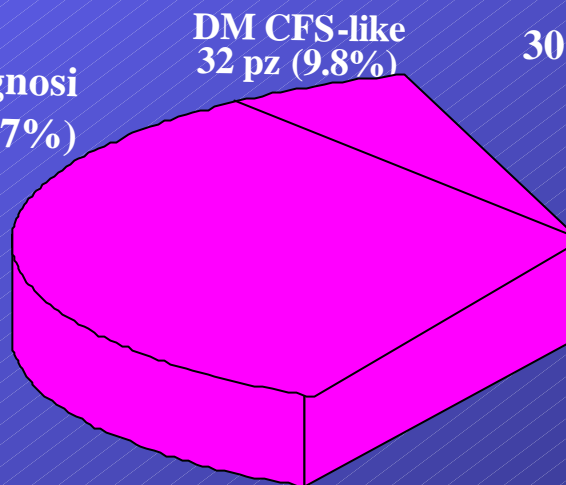




# Pazienti esaminati presso la Clinica di Malattie Infettive dell'Università "G. D'Annunzio" di Chieti (1992 – 2005)



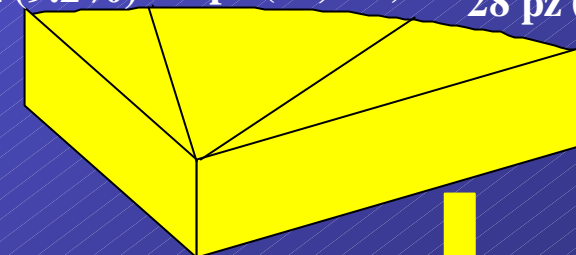
Altra diagnosi  
224 pz (68.7%)



FS  
30 pz (9.2%)

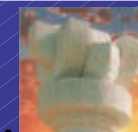
FCI  
44 pz (13,5%)

FP  
28 pz (8,6%)



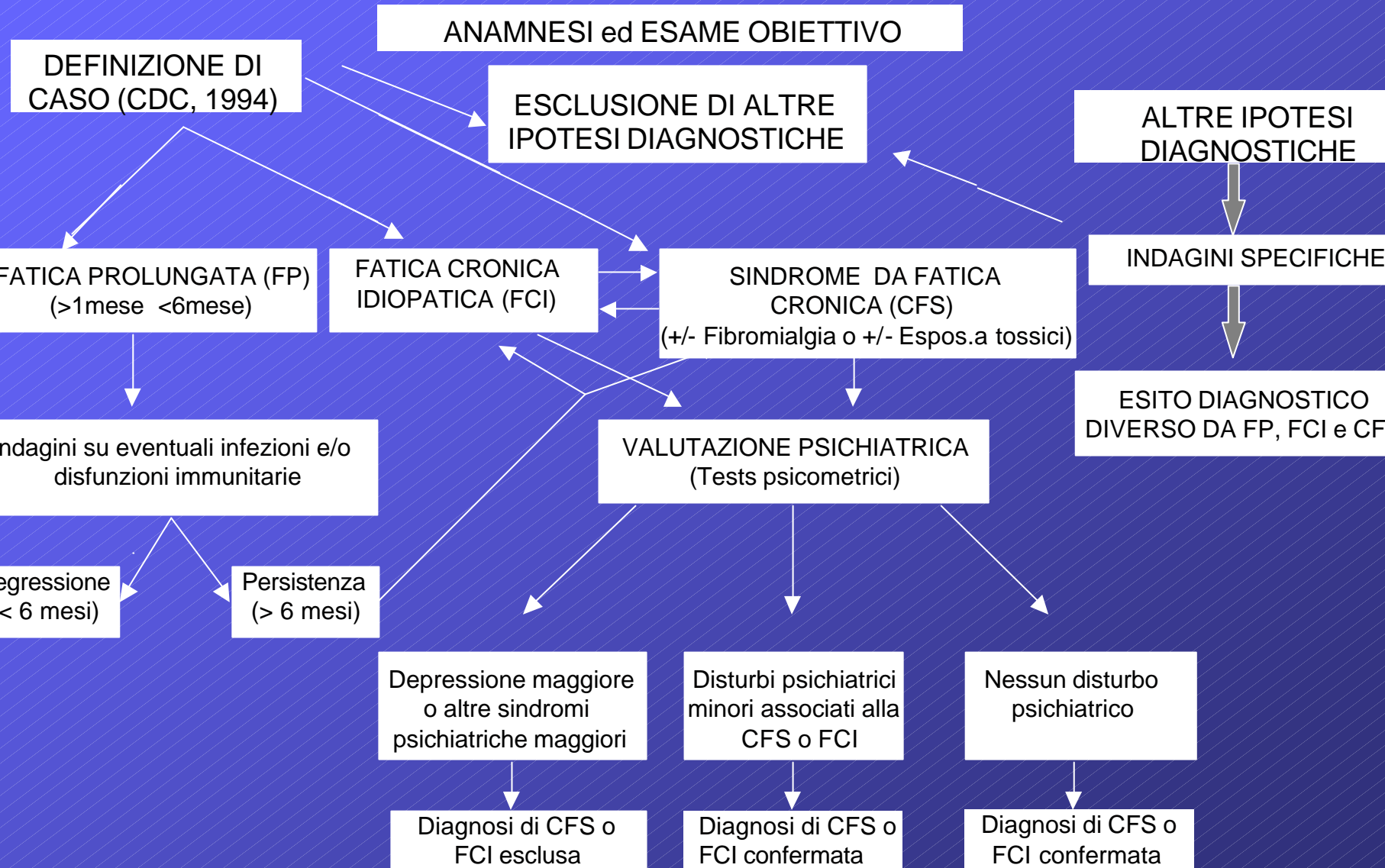
102 (31.2%)

M= depressione maggiore; FS= Fibromialgia;  
FCI= Fatica Cronica Idionatica; FP= Fatica Prolungata.



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

# FLOW-CHART DEI PAZIENTI CON STORIA DI FATICA



# 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 con decay test

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 immuni

CFS o FCI

Esclusione di infezioni attive o recenti

- 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-brucella
- titolo antistreptolisinico
- esame parassitologico delle feci

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

tre indagini specifiche per confermare la diagnosi:

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

# Classificazione dei pazienti

<b>Diagnosi</b>	<b>N.</b>
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

# TERAPIA EFFETTUATA NEI PZ CON CFS DEL CENTRO DI RIFERIMENTO DI CHIETI (1)

## TERAPIA DI BASE

- **Vitamina E: 300 mg x 2 per 6 mesi -1 anno**
- **Efamarine\*** (omega-3, omega-6):  
**2 capsule da 500 mg 3-4 volte al dì per 6 mesi-1 anno.**

### \* **Composizione Efamarine:**

•Evening Primarose Oil	360 mg
•Ac. gamma-linolenico	40 mg
•Vitamina E	5 mg
•Olio di pesce marino	134 mg
•Ac. Eicosapentaenoico	20 mg
•Ac. Docosaesanoico	14 mg



## Substrato patogenetico della fatica (1)

Nell'ambito degli studi volti ad individuare il substrato patogenetico fondamentale della fatica (periferica e/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 attiverebbero 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 perossinitrio (OONO).



# Teoria del perossinitrito nella CFS (Pall, 2000)

Infezione virale e/o LPS o altri antigeni batterici



- IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$



Induzione iNOS e aumento dell'ossido nitrico



Aumento del perossinitrito



Disfunzione mitocondriale  
Perossidazione lipidica  
Aumento  $\text{Ca}^{2+}$  intracellulare  
Attivazione del NF- $\kappa$ -B  
Altri danni



**DISFUNZIONE DELL'HPA E DI ALTRI ORGANI**



**FATICA E ALTRI SINTOMI**

# RAZIONALE

## Substrato patogenetico della fatica (2)

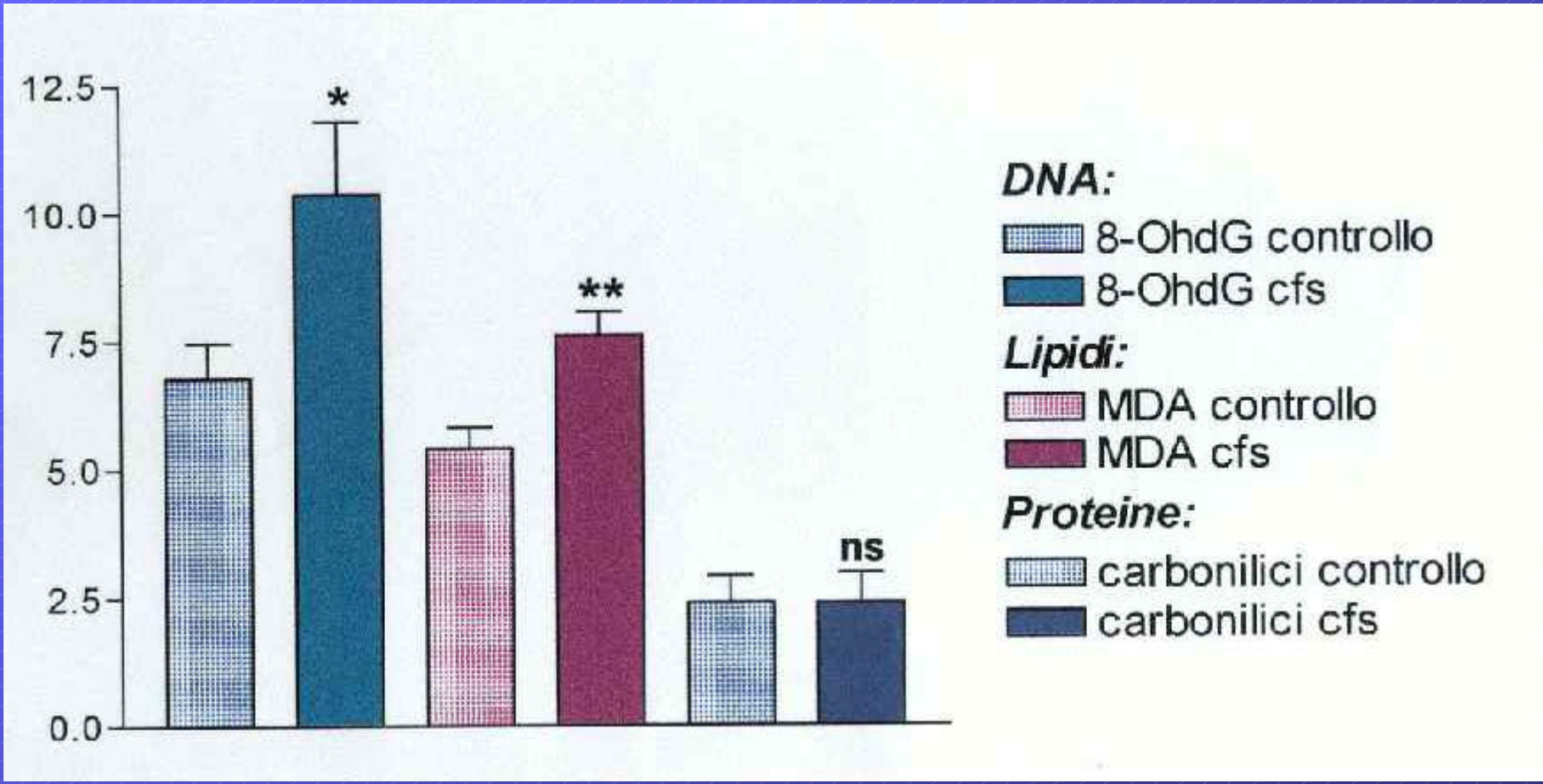
- Un ridotto metabolismo di tipo ossidativo, con produzione di acido lattico, era già stato da noi evidenziato nel muscolo scheletrico di pz. con CFS.
- Più recenti ricerche del nostro gruppo hanno individuato nella CFS, a livello muscolare, alterazioni del metabolismo ossidativo, con accumulo dei radicali 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

unità arbitrarie



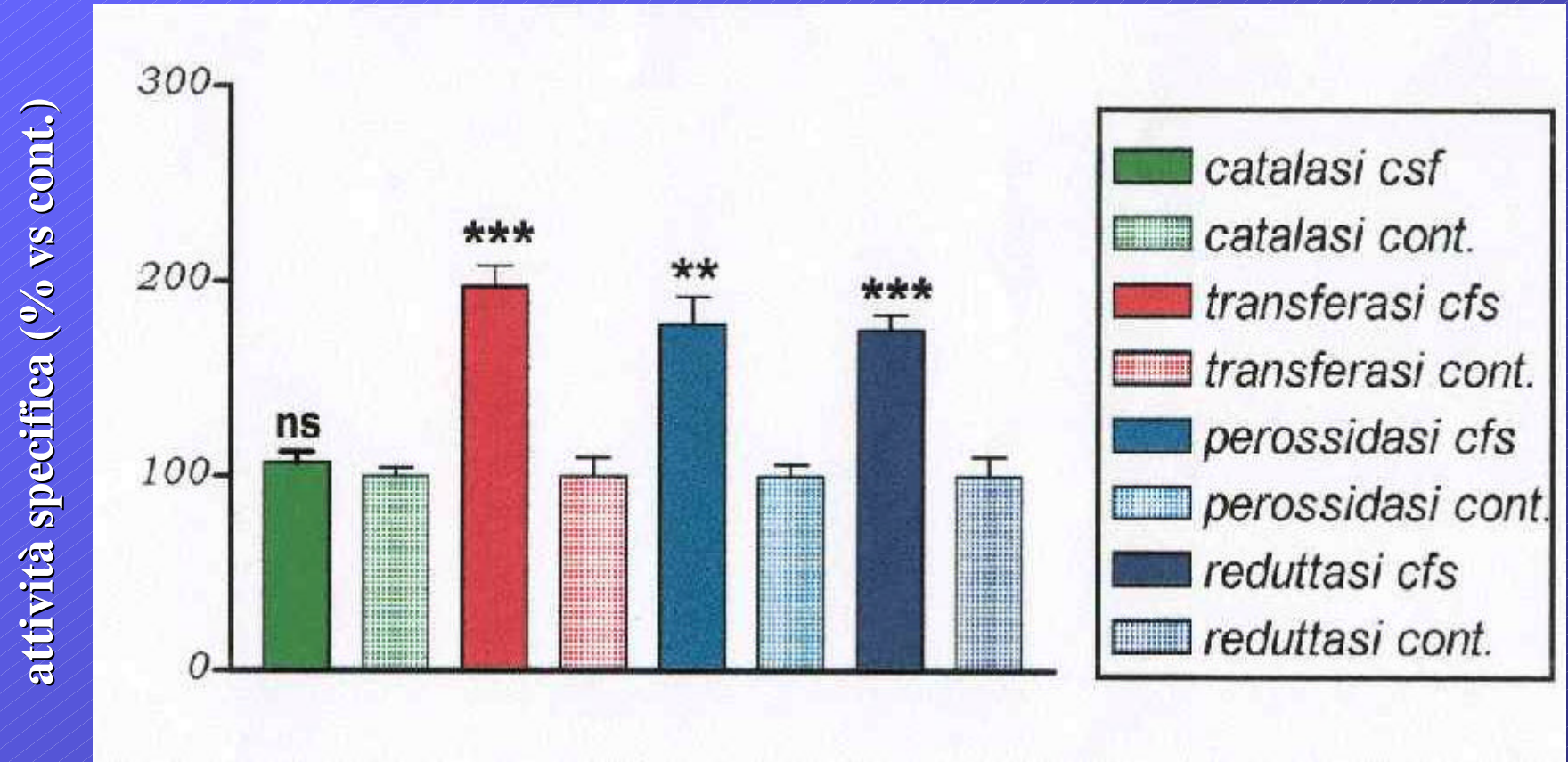
\* $p < 0.05$ ; \*\* $p < 0.01$

Fulle et al, Free Rad Biol Med, 2000; 29: 1252-9.



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

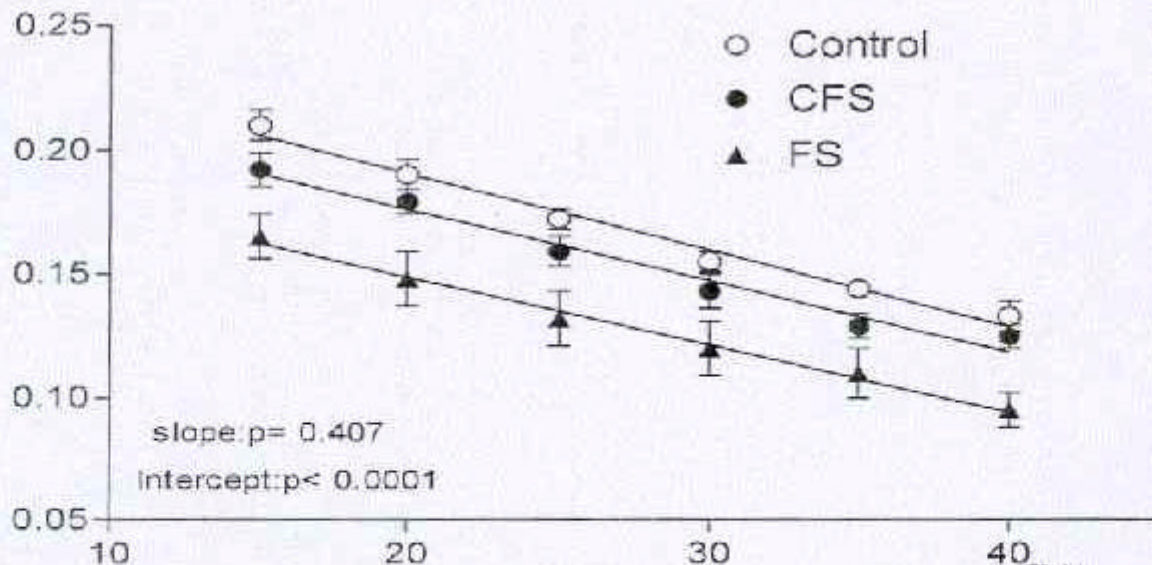


\* $p < 0.002$ ; \*\*\* $p < 0.0005$

*Fulle et al, Free Rad Biol Med, 2000; 29: 1252-9.*



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



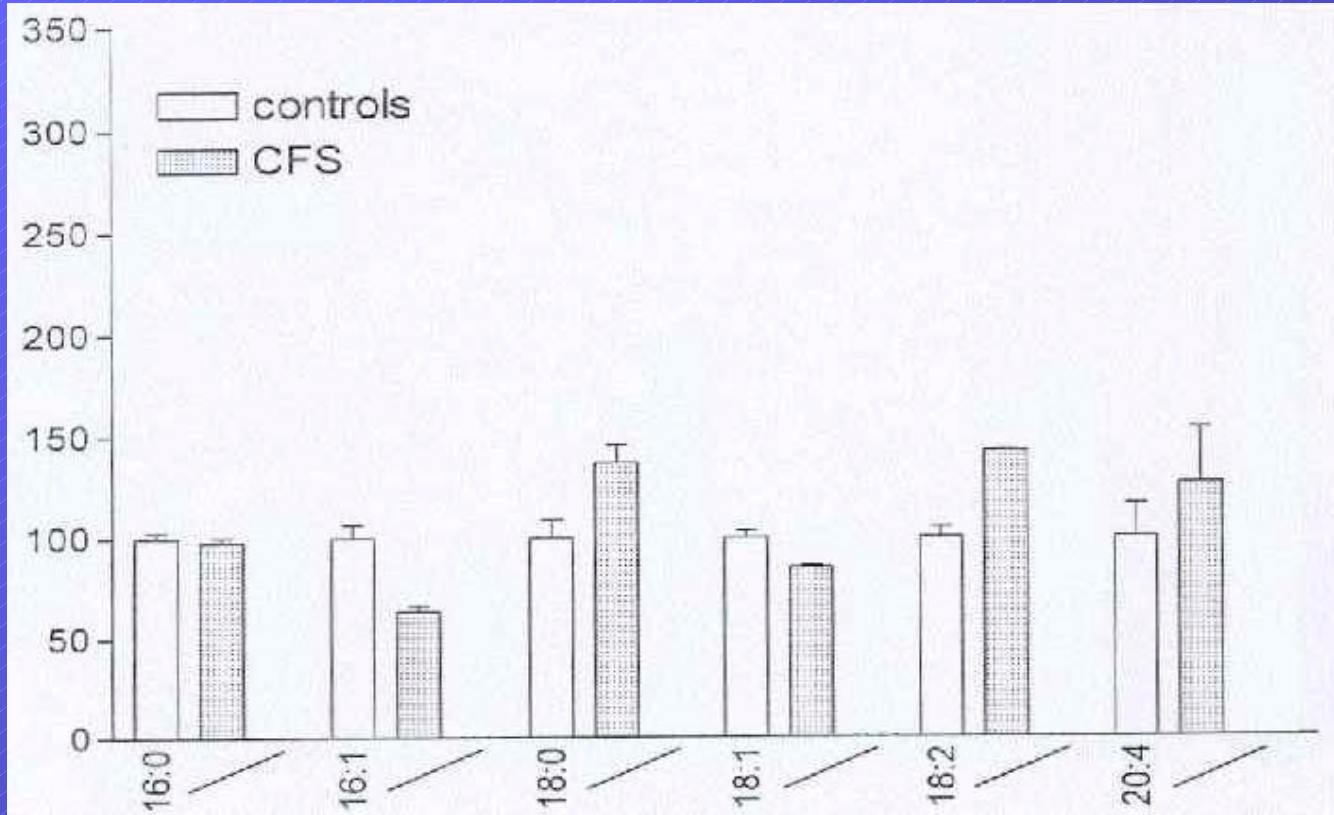
	Control	CFS	Fibromyalgia
Slope	-0.003086 ± 0.0001936	-0.002863 ± 0.0002315	-0.00272 ± 0.0001184
Y-intercept	0.2522 ± 0.005576	0.2332 ± 0.006666	0.2031 ± 0.003409
X-intercept	81.73	81.47	74.68

*Fulle et al, Free Rad Biol Med, 2000; 29: 1252-9.*



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

variazioni % rispetto ai controlli



acidi grassi

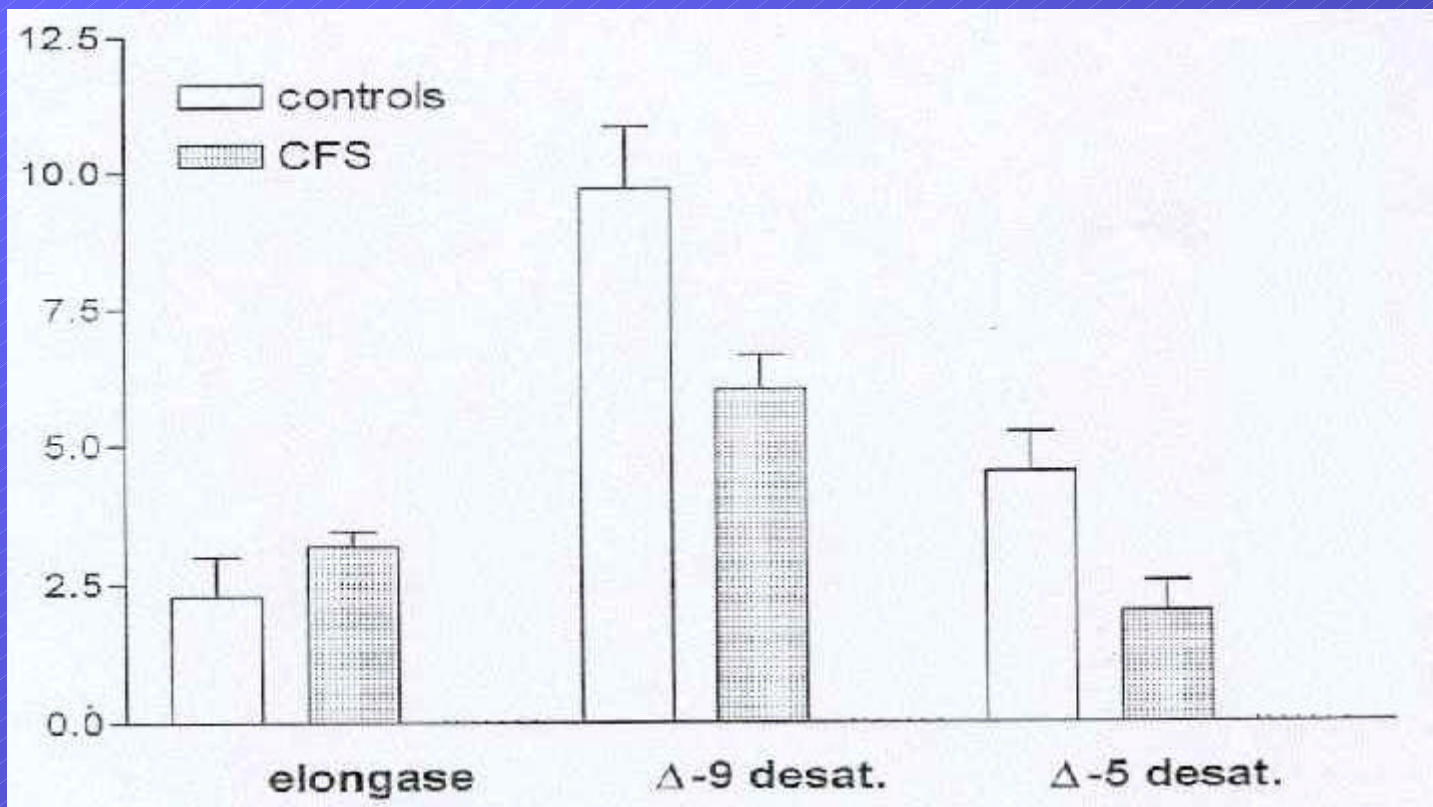
*Fulle et al, Free Rad Biol Med, 2000; 29: 1252-9.*



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

*Fulle et al, Free Rad Biol Med, 2000; 29: 1252-9.*



## Substrato patogenetico della fatica (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 glutatione 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 et al, 2003; Racciatti et al, 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:  $42 \pm 8.1$  aa.)**

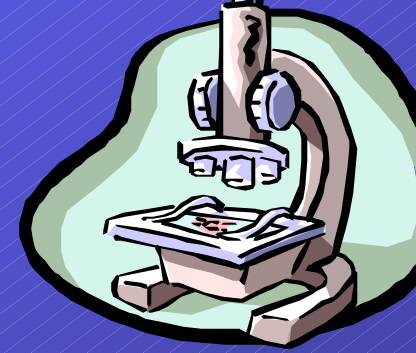
- **Durata media di malattia:  $44.5 \pm 27.6$  mesi**
- **Esordio post-infettivo: 7 casi**
- **Associata sindrome fibromialgica: 7 casi**

**20 controlli sani (11 F e 9 M; età media  $46 \pm 10$  aa.)**





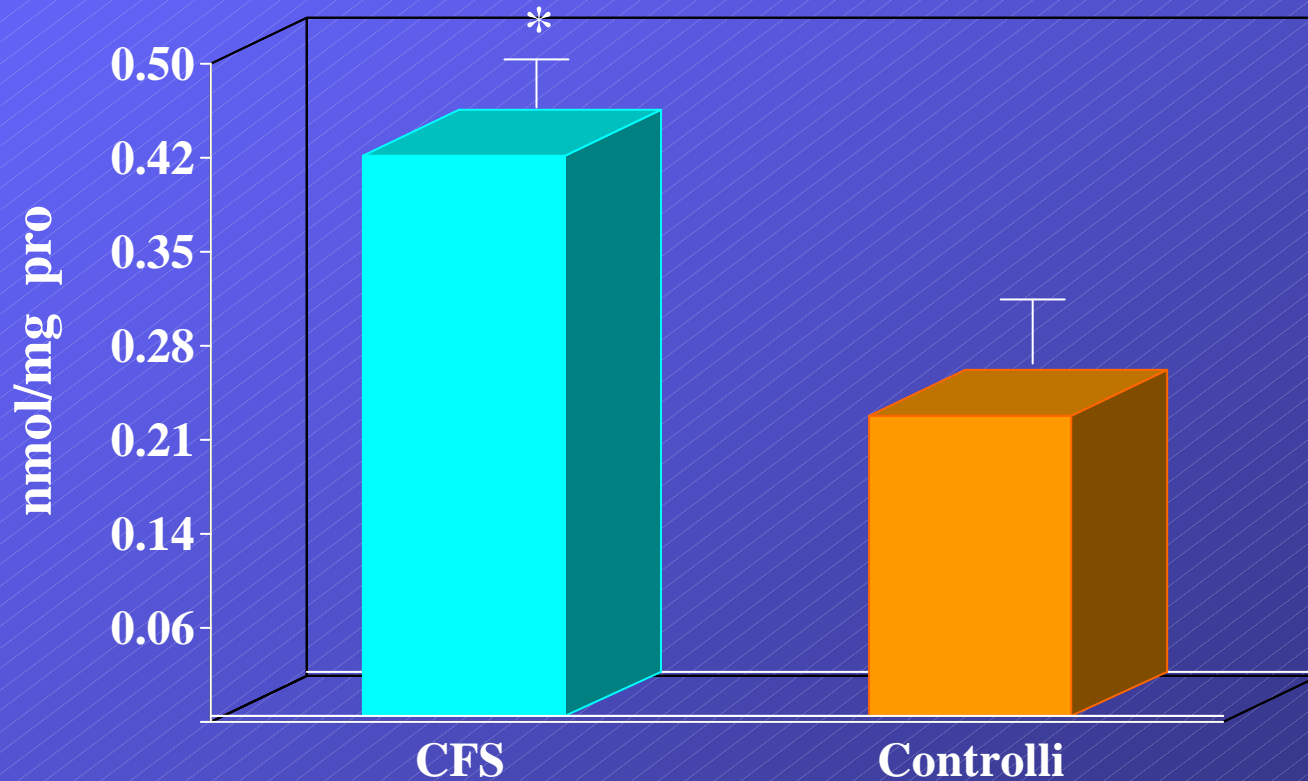
# METODI



- **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)**



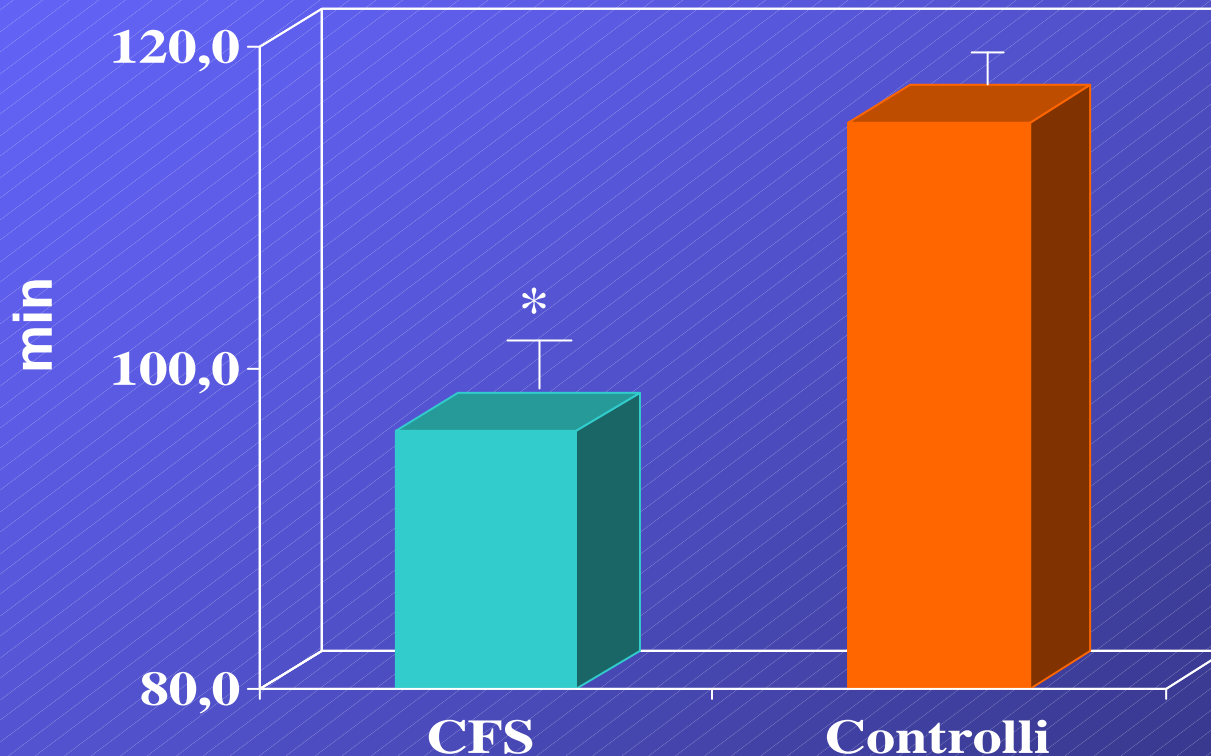
# Livelli di TBARs nei pazienti con CFS e nei controlli



\*  $p < 0.0001$



# Lag-Phase nei pazienti con CFS e nei controlli

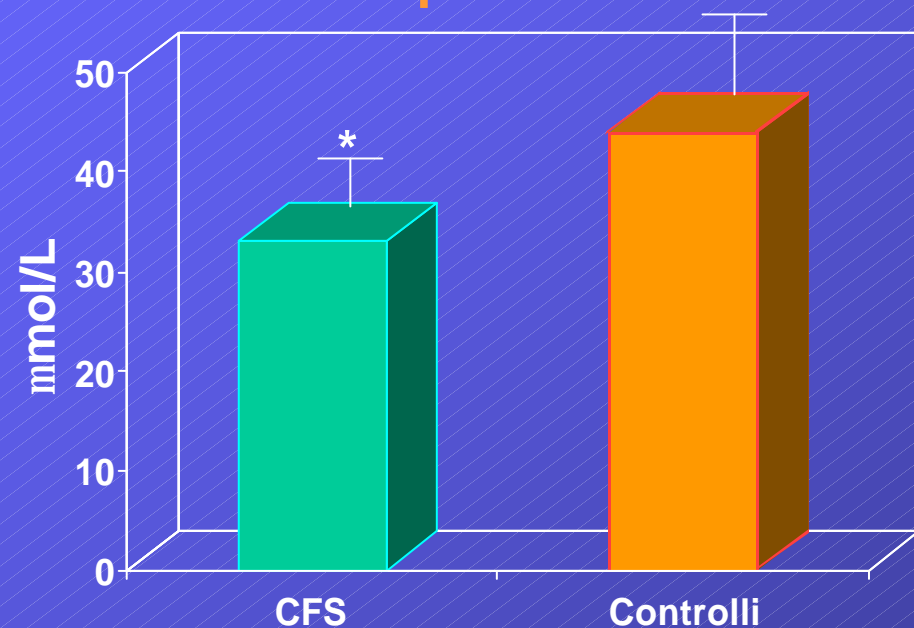


\*  $p < 0.0001$

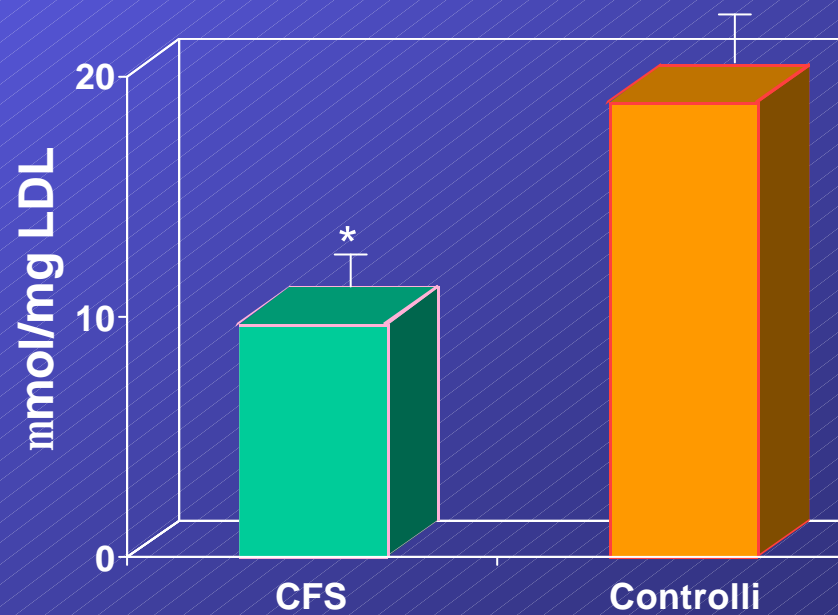


# Livelli di vitamina E nel plasma e nelle LDL dei pazienti con CFS e nei controlli

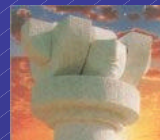
plasma



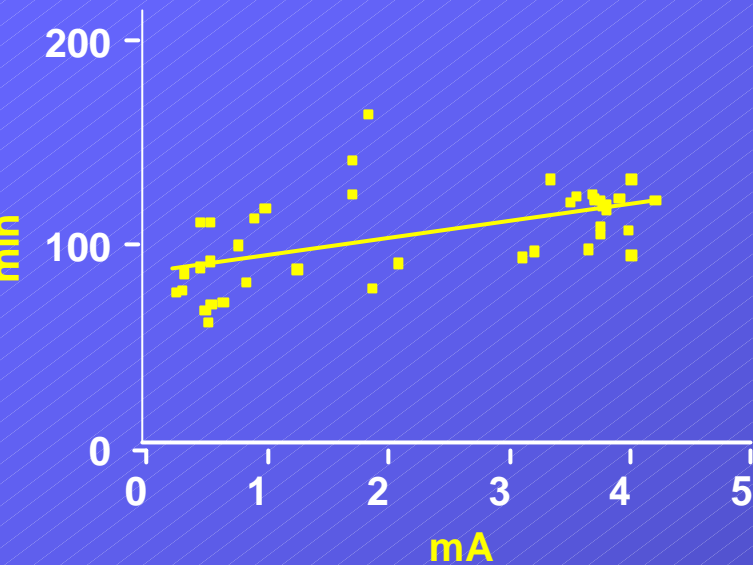
LDL



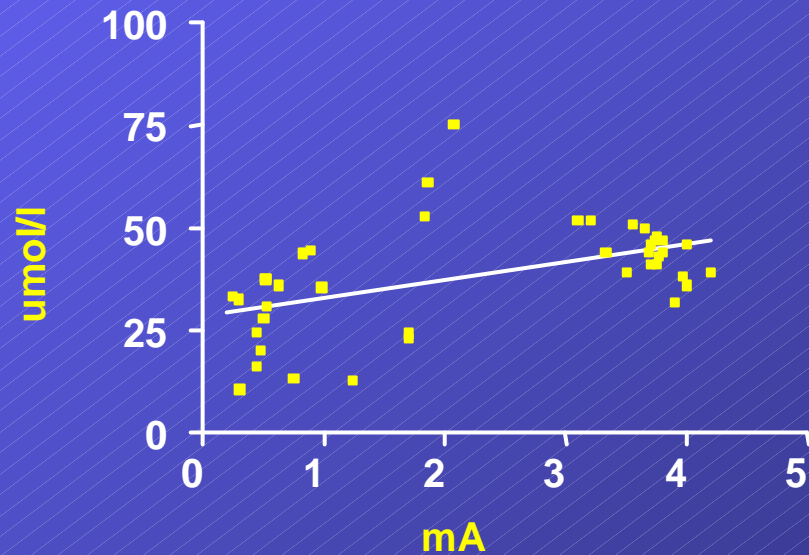
\*  $p < 0.005$



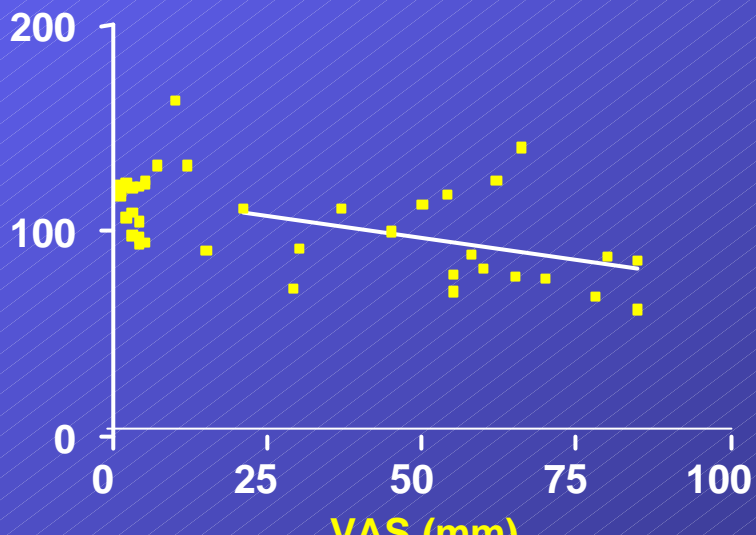
### Soglie del dolore muscolari vs Lag Phase



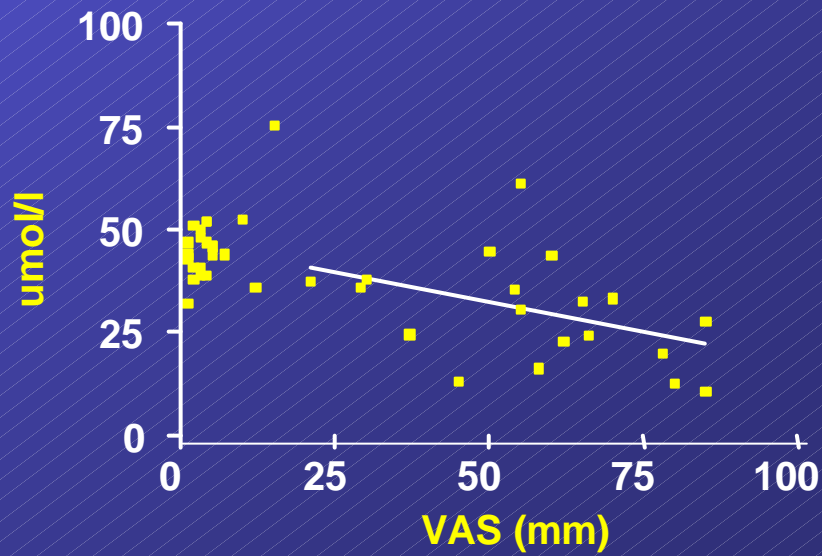
### Soglie del dolore muscolare vs Vit E nel plasma



### Fatica vs Lag Phase



### Fatica vs Vit E nel plasma



# CONCLUSIONI

## (I)

- 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.

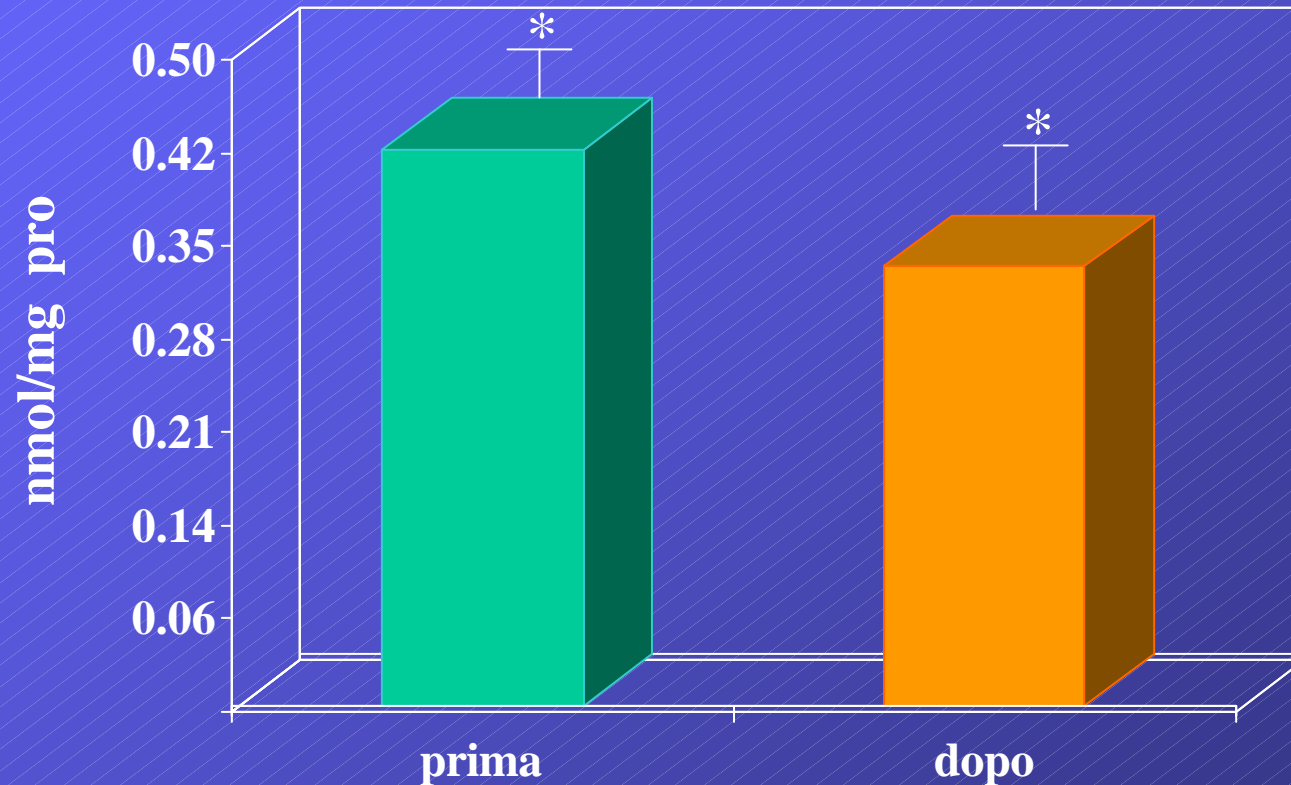


# CONCLUSIONI (II)

- 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

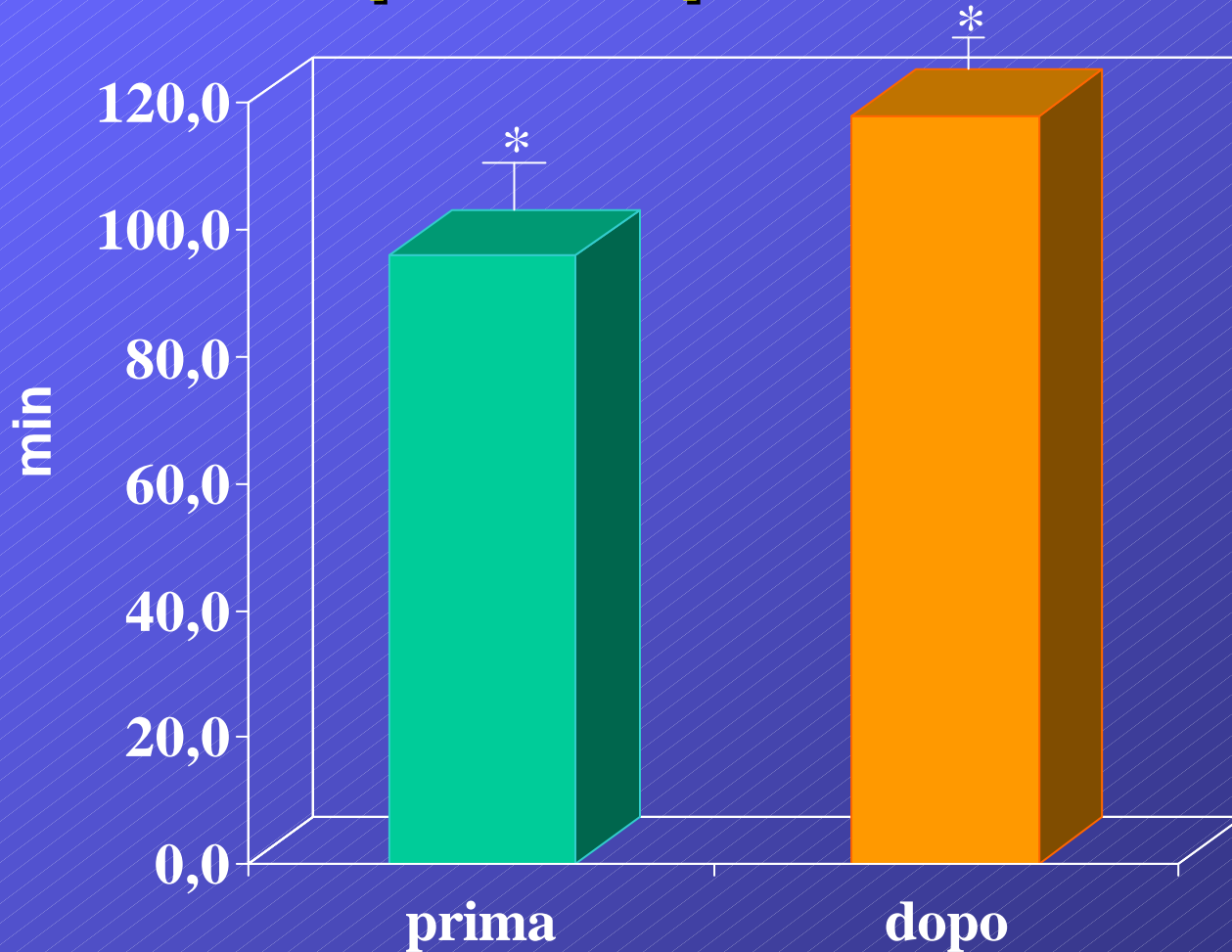


\*  $p < 0.02$





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

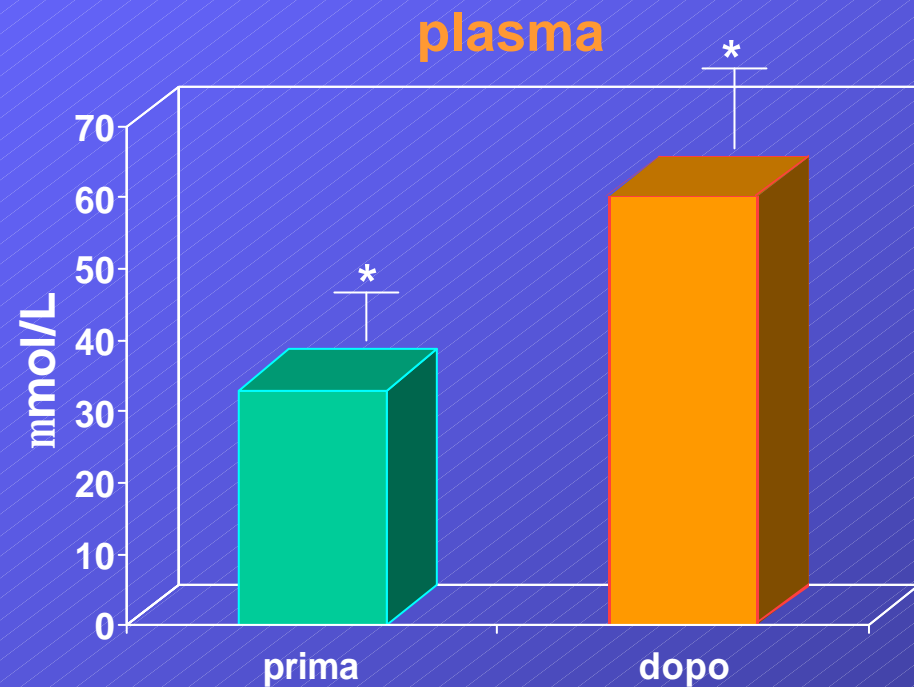


\*  $p < 0.000$



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

# Livelli di vitamina E nel plasma e nelle LDL nei pazienti con CFS prima e dopo terapia



\*  $p < 0.000$



# TERAPIA DI BASE NEI PZ CON CFS DEL CENTRO DI RIFERIMENTO DI CHIETI

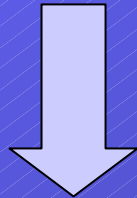
## Razionale (4)

- La terapia di base che viene effettuata nel nostro Centro si basa quindi sul razionale che lo stress ossidativo rappresenta 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.

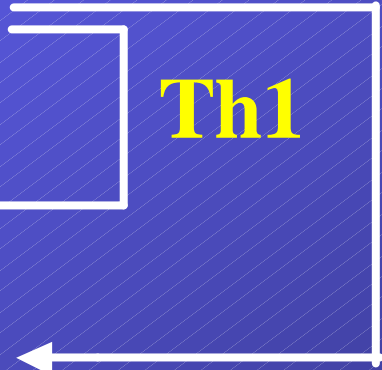
# STRESS OSSIDATIVO VIRUS-INDOTTO

Replicazione virale,  
componenti virali  
(HIV gp 41, core di  
HCV)

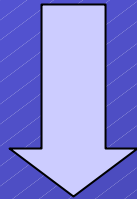
INFEZIONE VIRALE



IFN-?



INDUZIONE DI  $i$ NOS



SOVRAPRODUZIONE DI NO



ANTIOSSIDANTI (vit. E, NADH, ecc.)

ACIDI GRASSI POLI-INSATURI

# TERAPIA EFFETTUATA NEI PZ CON CFS DEL CENTRO DI RIFERIMENTO DI CHIETI

## *TERAPIE INTEGRATIVE*

(nei casi di deficit documentato e fino a normalizzazione)

- Deidroepiandrosterone (DHEA)
- Magnesio solfato (per via orale o endovenosa)
- Acido folico/Vitamina B12



# TERAPIA EFFETTUATA NEI PZ CON CFS DEL CENTRO DI RIFERIMENTO DI CHIETI

## *TERAPIE ANTIDEPRESSIVE E ANSIOLITICHE*

(nei casi di documentata coesistenza di depressione primaria e/o reattiva)

- Venlafaxina
- Sertralina
- Mirtazapina
- Benzodiazepine



# TERAPIA EFFETTUATA NEI PZ CON CFS DEL CENTRO DI RIFERIMENTO DI CHIETI

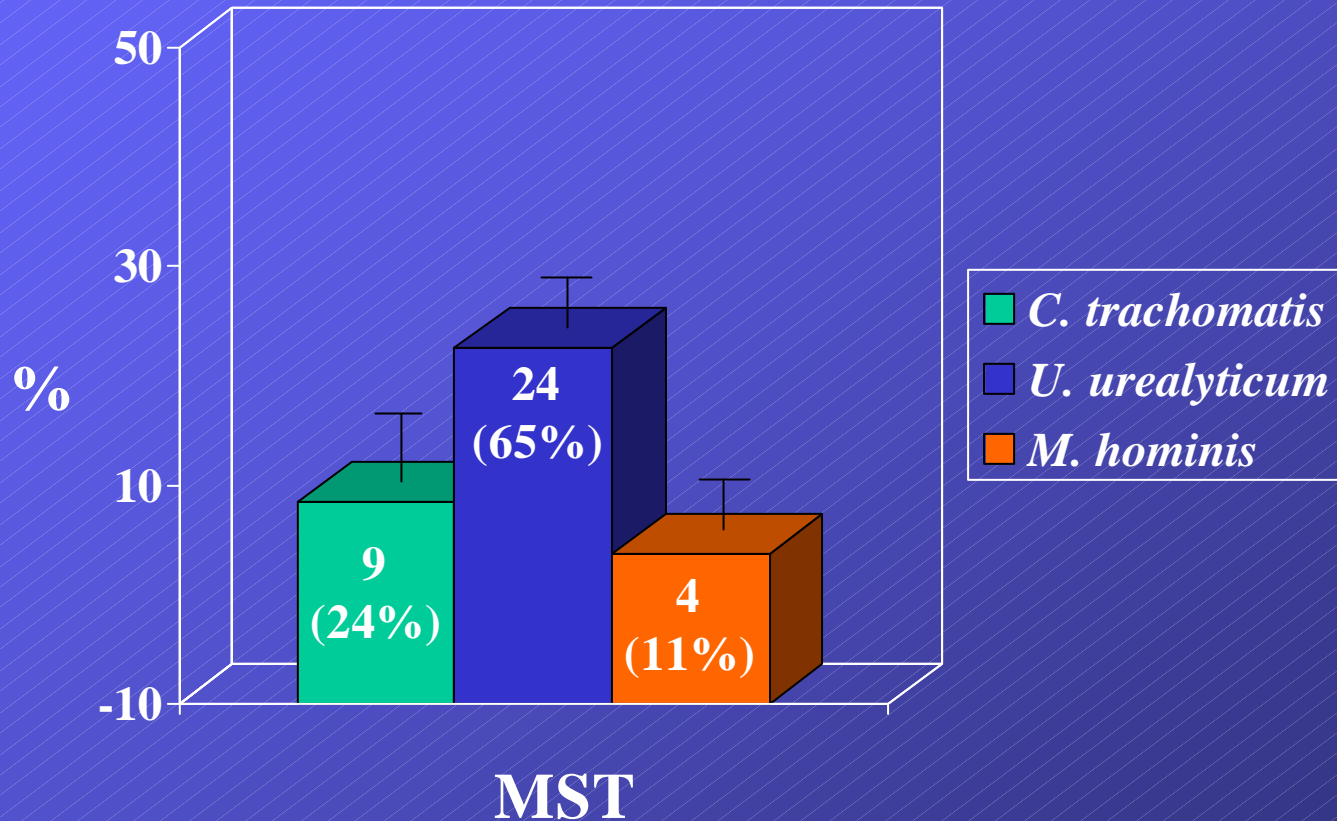
## • *TERAPIE ANTI-INFETTIVE*

(nel caso di infezioni latenti e/o croniche associate)

- ACYCLOVIR (per le infezioni erpetiche)
- INTERFERONE e RIBAVIRINA (per i portatori di HCV)
- CEFTRIAXONE (per le infezioni da Borrelia)
- DOXICICLINA o AZITROMICINA (per le infezioni uro-genitali da clamidia o da micoplasmi)



# Prevalenza di infezioni uro-genitali nei pz con CFS\* (*Centro di Riferimento di Chieti*)



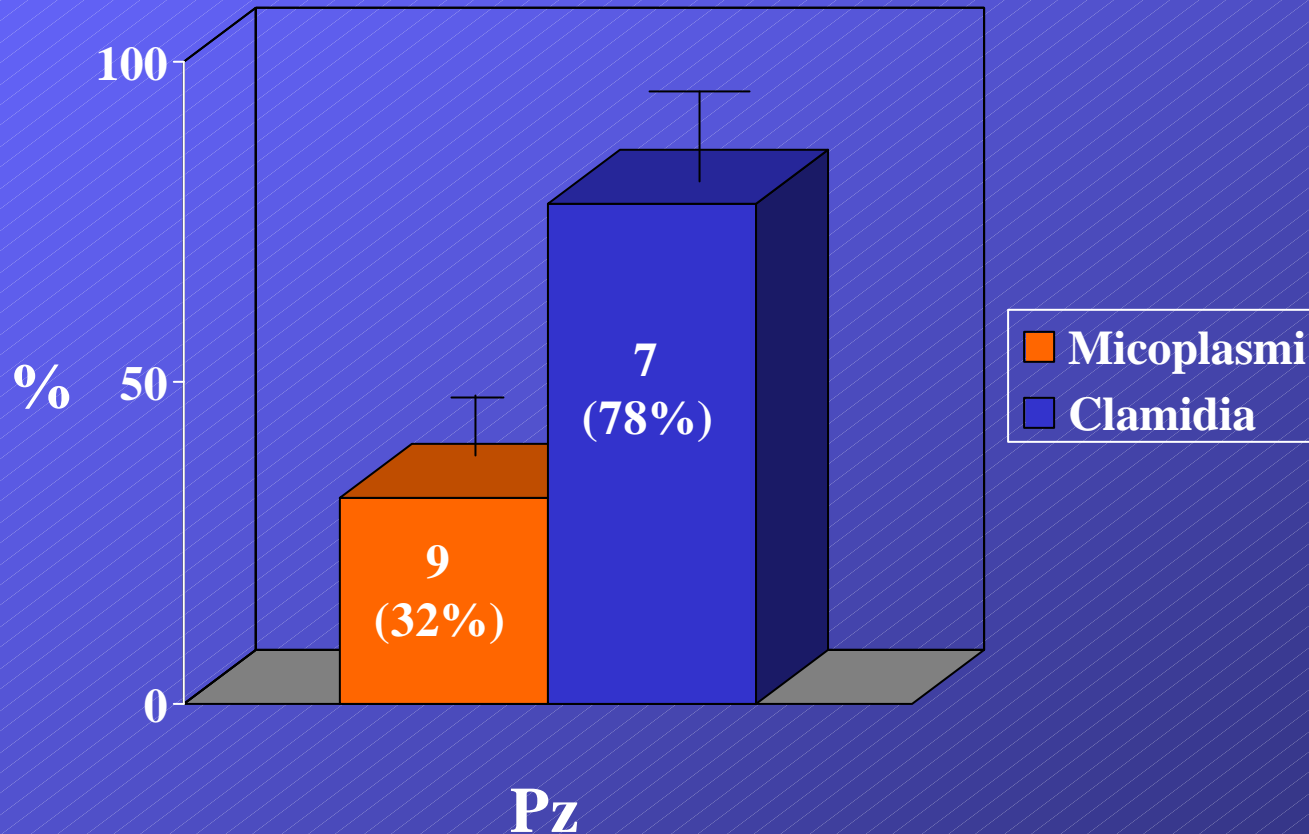
\* Tot. pz = 37



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



# Miglioramento della fatica dopo eradicazione dell'agente infettivo



# EVOLUZIONE E DECORSO DI 147 PAZIENTI CON CFR SEGUITI PRESSO IL CENTRO DI RIFERIMENTO DI CHIETI CON FOLLOW-UP DI ALMENO 5 ANNI

147 pz



**19 (12,9%): guarigione entro 4 anni dalla  
prima osservazione**

**57 (38,8%) : miglioramento persistente da  
almeno 6 mesi**

**71 (48,3%): stazionari o con “relapse”**



**CENTRO DI RIFERIMENTO PER  
LO STUDIO DELLA SINDROME  
DA FATICA CRONICA  
(1992-2006)**

*Thank you*

**Clinica Malattie Infettive -  
Universita' "G. d'Annunzio" Chieti  
(Direttore: Prof. E. Pizzigallo)**

