

## **BREVE RASSEGNA BIBLIOGRAFICA DELLA CFS AGGIORNATA AL GIUGNO 2005**

Questa breve rassegna è rivolta ai medici che desiderano intraprendere un primo approfondimento della CFS. Sono articoli importanti sia per la qualità dello studio sia per l'impatto che hanno avuto sul mondo scientifico di chi studia la CFS. L'elenco è stato suddiviso in diverse categorie: iniziando dalle prime definizioni cliniche e la loro evoluzione, si passa necessariamente alle stime di frequenza della sindrome nelle diverse popolazioni del mondo, tra le quali c'è la popolazione particolare dei reduci della prima guerra del Golfo. La rassegna delle ipotesi delle cause possibili della sindrome supportate da dati scientifici a volte in contraddizione tra di loro, rende l'idea della complessità della sindrome, del bisogno di ulteriori studi ed approfondimenti, della necessità di vedere il paziente come un tutt'uno e non una somma delle sue parti. La forma pediatrica ha meritato un elenco specifico sia per il decorso più benigno in questi piccoli pazienti sia per l'incertezza maggiore riguardante l'eziologia. Infine qualche accenno ad una terapia tutt'ora deludente, le difficoltà riscontrate nell'implementarla e i risultati contrastanti ottenuti. Queste diverse categorie sono riprese e riassunte nelle numerosi reviews pubblicate sull'argomento, utili a riassumere la letteratura scientifica e adatte a chi vuole avvicinarsi a questo complesso argomento ma non ha troppo tempo a disposizione. Infine per facilitare la lettura, i riassunti degli articoli in apparenza più significativi sono stati tradotti in italiano. Il riassunto può servire per capire se quell'articolo susciterà un maggior interesse o meno e può invogliare allo sforzo di leggerlo in inglese. Molti di questi articoli sono reperibili nelle biblioteche ospedaliere o universitarie, ma anche on-line.

### **Definizioni cliniche:**

1. Holmes GP, Kaplan JE, Gantz NM, Komaroff AL, Schonberger LB, Straus SE, et al. Chronic fatigue syndrome: a working case definition. *Ann Intern Med* 1988;108:387-9.
2. Sharpe MC, Archard LC, Banatvala JE, Borysiewicz LK, Clare AW, David A, et al. A report--chronic fatigue syndrome: guidelines for research. *J R Soc Med.* 1991;84:118-21.
3. Fukuda K, Straus SE, Hickie I, Sharpe MC, Dobbins JG, Komaroff A. The chronic fatigue syndrome: a comprehensive approach to its definition and study. International Chronic Fatigue Syndrome Study Group. *Ann Intern Med* 1994;121:953-9
4. De Meirleir K, Peterson DL, De Becker P et al . Chapter 10 : From Laboratory to Patient Care. In: *Chronic fatigue Syndrome: A Biological Approach.* Boca Raton, CRC Press LLC 2002
5. Reeves WC, Lloyd A, Vernon SD et al. Identification of ambiguities in the 1994 chronic fatigue syndrome research case definition and recommendations for resolution. *BMC Health Serv Res* 2003; 3:25
6. \*Lloyd AR. Chronic fatigue and chronic fatigue syndrome: shifting boundaries and attributions. *Am J Med.* 1998;105(3A):7S-10S. Review

### **Epidemiologia**

7. \*Jason LA, Richman JA, Rademaker AW, Jordan KM, Plioplys AV, Taylor RR, et al. A community-based study of chronic fatigue syndrome. *Arch Intern Med* 1999;159:2129-37.
8. Lloyd AR, Hickie I, Boughton CR, Spencer O, Wakefield D. Prevalence of chronic fatigue syndrome in an Australian population. *Med J Aust* 1990;153:522-8
9. \*Arpino C, Carrieri MP, Valesini G, Pizzigallo E, Rovere P, Tirelli U. Idiopathic chronic fatigue and chronic fatigue syndrome: a comparison of two case-definitions. *Ann Ist Sup San* 1999;35: 435-441

10. Wessely S, Chalder T, Hirsch S, Wallace P, Wright D. The prevalence and morbidity of chronic fatigue and chronic fatigue syndrome: a prospective primary care study. *Am J Public Health.* 1997;87:1449-55.
11. Bazelmans E, Vercoulen JH, Galama JM, van Weel C, van der Meer JW, Bleijenberg G. [Prevalence of chronic fatigue syndrome and primary fibromyalgia syndrome in The Netherlands] *Ned Tijdschr Geneesk* 1997;141:1520-3.
12. Reyes M, Gary HE Jr, Dobbins JG, Randall B, Steele L, Fukuda K et al. Surveillance for chronic fatigue syndrome--four U.S. cities, September 1989 through August 1993. *MMWR CDC Surveill Summ* 1997;46(2):1-13.
13. \*Conti F, Priori R, De Petrillo G, Rusconi AC, Arpino C, Valesini G. Prevalence of chronic fatigue syndrome in Italian patients with persistent fatigue. *Ann Ital Med Int.* 1994 Oct-Dec;9(4):219-22.

### **Sindrome della Guerra del Golfo**

14. Gray GC, Reed RJ, Kaiser KS, Smith TC, Gastanaga VM. Self-reported symptoms and medical conditions among 11,868 Gulf War-era veterans: the Seabee Health Study. *Am J Epidemiol* 2002;155:1033-44
15. Tournier JN, Drouet E, Jouan A. The Gulf war syndrome. *Presse Med.* 2002;31:3- 9.

### **Eziologia Agenti infettivi**

16. Nijs J, Nicolson GL, De Becker P, Coomans D, De Meirleir K., Multiple co-infections (Mycoplasma, Chlamydia, human herpes virus-6) in blood of chronic fatigue syndrome patients: association with signs and symptoms. *APMIS.* 2003 May;111(5):557-66.
17. Nijs J, Nicolson GL, De Becker P, Coomans D, De Meirleir K., High prevalence of Mycoplasma infections among European chronic fatigue syndrome patients. Examination of four Mycoplasma species in blood of chronic fatigue syndrome patients. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2002 Nov 15;34(3):209-14
18. Chia JK., The role of enterovirus in chronic fatigue syndrome. *J Clin Pathol.* 2005 Nov;58(11):1126-32. Review
19. Lerner AM, Beqaj SH, Deeter RG, Fitzgerald JT., IgM serum antibodies to Epstein-Barr virus are uniquely present in a subset of patients with the chronic fatigue syndrome. *In Vivo.* 2004 Mar-Apr;18(2):101-6.

### **Immunologia**

20. Natelson BH, Haghghi MH, Ponzio NM. Evidence for the presence of immune dysfunction in chronic fatigue syndrome. *Clin Diagn Lab Immunol* 2002;9:747-52
21. \*Patarca R. Cytokines and chronic fatigue syndrome. *Ann N Y Acad Sci* 2001;933:185-200
22. Nijs j, De Meirleir k, Impairments of the 2-5A synthetase/RNase L pathway in chronic fatigue syndrome. *In Vivo.* 2005 Nov-Dec;19(6):1013-21. Review.
23. Pall MI, Satterlee Jd Elevated nitric oxide/peroxynitrite mechanism for the common etiology of multiple chemical sensitivity, chronic fatigue syndrome, and posttraumatic stress disorder. *Ann N Y Acad Sci.* 2001 Mar;933:323-9. Review.

24. Nijs J, Van de Velde B, De Meirleir K. Pain in patients with chronic fatigue syndrome: does nitric oxide trigger central sensitisation? *Med Hypotheses*. 2005;64(3):558-62
25. Skowera A, Stewart E, Davis ET, Cleare AJ, Unwin C, Hull L, et al. Antinuclear autoantibodies (ANA) in Gulf War-related illness and chronic fatigue syndrome (CFS) patients. *Clin Exp Immunol* 2002;129:354-8
26. Gupta S, Vayuvegula B. A comprehensive immunological analysis in chronic fatigue syndrome. *Scand J Immunol* 1991;33:319-27
27. Whiteside TL, Friberg D. Natural killer cells and natural killer cell activity in chronic fatigue syndrome. *Am J Med*. 1998 Sep 28;105(3A):27S-34S. Review.
28. \*Racciatti D, Dalessandro M, Delle Donne L, Falasca K, Zingariello P, Paganelli R, Pizzigallo E, Vecchiet J. Study of immune alterations in patients with chronic fatigue syndrome with different etiologies. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2004 May-Aug;17(2 Suppl):57-62

### **Neurologia**

29. Demitrack MA, Dale JK, Straus SE, Laue L, Listwak SJ, Kruesi MJ, et al. Evidence for impaired activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in patients with chronic fatigue syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;73:1224-34
30. Cleare AJ, Miell J, Heap E, Sookdeo S, Young L, Malhi GS, et al. Hypothalamopituitary- adrenal axis dysfunction in chronic fatigue syndrome, and the effects of low-dose hydrocortisone therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(8):3545-54
31. \*Tirelli U, Chierichetti F, Tavio M, Simonelli C, Bianchin G, Zanco P et al. Brain positron emission tomography (PET) in chronic fatigue syndrome: preliminary data. *Am J Med* 1998; 105:54s-58s.
32. Racciatti D, Guagnano MT, Vecchiet J, De Remigis PL, Pizzigallo E, Della Vecchia R, Di Sciascio T, Merlitti D, Sensi S. Chronic fatigue syndrome: circadian rhythm and hypothalamic-pituitary-adrenal(HPA) axis impairment. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2001 Jan;14(1):11-15.

### **Neuroimmunologia**

33. Kelley KW, Bluthé RM, Dantzer R, Zhou JH, Shen WH, Johnson RW, et al. Cytokine-induced sickness behavior. *Brain Behav Immun* 2003;17:S112
34. Dantzer R. Innate immunity at the forefront of psychoneuroimmunology. *Brain Behav Immun*. 2004 Jan;18(1):1-6.

### **Genetica**

35. Walsh C.M., Zainal N.Z., Middleton S.J., et al: A family history of chronic fatigue syndrome. *Psych Gen* 2001; 11(3): 123-128
36. \*Buchwald D, Herrell R, Ashton S, Belcourt M, Schmalting K, Sullivan P, Neale M, Goldberg J. A twin study of chronic fatigue. *Psychosom Med*. 2001 Nov- Dec;63(6):936-43.
37. Hickie I, Kirk K., Martin N., et al: Unique genetic and environmental determinants of prolonged fatigue: a twin study. *Psychol Med* 1999; 29:259-268
38. Vernon S., Unger E., Dimulescu I et al. Utility of blood for gene expression profiling and biomarker discovery in chronic fatigue syndrome. *Dis Markers* 2002; 18: 192-199

39. Whistler T, Unger ER, Nisenbaum R, Vernon S. Integration of gene expression, clinical and epidemiologic data to characterize chronic fatigue syndrome. *J Translational Med* 2003;1:10
40. Keller RH, Lane JL, Klimas N, Reiter WM, Fletcher MA, van Riel F, Morgan R. Association between HLA class II antigens and the chronic fatigue immune dysfunction syndrome. *Clin Infect Dis* 1994; 18: s154-156
41. Underhill JA, Mahalingam M, Peakman M, Wessely S. Lack of association between HLA genotype and chronic fatigue syndrome. *Eur J Immunogenet* 2001;28: 425-428
42. \*Vladutiu GD, Natelson BH. Association of medically unexplained fatigue with ACE insertion/deletion polymorphism in Gulf War veterans. *Muscle Nerve*. 2004 Jul;30(1):38-43.
43. \*Narita M, Nishigami N, Narita N, Yamaguti K, Okado N, Watanabe Y, Kuratsune H. Association between serotonin transporter gene polymorphism and chronic fatigue syndrome. *Biochem Biophys Res Commun*. 2003 Nov 14;311(2):264-6
44. Kaushik N, Fear D, Richards SC, McDermott CR, Nuwaysir EF, Kellam P, Harrison TJ, Wilkinson RJ, Tyrrell DA, Holgate ST, Kerr JR., Gene expression in peripheral blood mononuclear cells from patients with chronic fatigue syndrome. *J Clin Pathol*. 2005 Aug;58(8):826-32.
45. Fang H, Xie Q, Boneva R, Fostel J, Perkins R, Tong W., Gene expression profile exploration of a large dataset on chronic fatigue syndrome. *Pharmacogenomics*. 2006 Apr;7(3):429-40.
46. Kerr JR, Christian P, Hodgetts A, Langford PR, Devanur LD, Petty R, Burke B, Sinclair LI, Richards SC, Montgomery J, McDermott C, Harrison TJ, Kellam P, Nutt DJ, Holgate ST., Current research priorities in Chronic Fatigue Syndrome / Myalgic Encephalomyelitis (CFS/ME): disease mechanisms, a diagnostic test and specific treatments. *Current research priorities in Chronic Fatigue Syndrome / Myalgic Encephalomyelitis (CFS/ME): disease mechanisms, a diagnostic test and specific treatments*. *J Clin Pathol*. 2006 Aug 25
47. Rajeevan MS, Smith AK, Dimulescu I, Unger ER, Vernon SD, Heim C, Reeves WC., Glucocorticoid receptor polymorphisms and haplotypes associated with chronic fatigue syndrome. *Genes Brain Behav*. 2006 Jun 1;

### **Forma Pediatrica**

48. Stulemeijer M, de Jong LW, Fiselier TJ, Hoogveld SW, Bleijenberg G. Cognitive behaviour therapy for adolescents with chronic fatigue syndrome: randomised controlled trial. *BMJ*. 2005;330(7481):14-17
49. Segal TY, Hindmarsh PC, Viner RM. Disturbed adrenal function in adolescents with chronic fatigue syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2005 Mar;18(3):295-301.
50. van de Putte EM, Uiterwaal CS, Bots ML, Kuis W, Kimpfen JL, Engelbert RH. Is chronic fatigue syndrome a connective tissue disorder? A cross-sectional study in adolescents. *Pediatrics*. 2005 115:e415-22.

### **Terapia**

51. Whiting P, Bagnall AM, Sowden AJ, Cornell JE, Mulrow CD, Ramirez G. Interventions for the treatment and management of chronic fatigue syndrome: A systematic review. *JAMA* 2001; 286:1360-1368
52. De Becker P, McGregor NR, DeSmet K, De Meirleir K. Chapter 9 Current Advances in CFS Therapy . In: *Chronic Fatigue Syndrome: A Biological Approach*. Boca Raton, CRC Press LLC 2002.

53.\*Sharpe M. Cognitive behavior therapy for chronic fatigue syndrome: efficacy and implications. *Am J Med.* 1998;105(3A):104S-109S. Review.

## Reviews

54.Klonoff DC. Chronic Fatigue Syndrome. *Clin Infect Dis* 1992 ;15 : 812-823

55.\*Natelson BH, Lange G. A status report on chronic fatigue syndrome. *Environ Health Perspect.* 2002;110 Suppl 4:673-7. Review.

56\*.Afari N, Buchwald D. Chronic fatigue syndrome: a review. *Am J Psychiatry.* 2003;160(2):221-36. Review.

57 \*Sharpe M. The report of the Chief Medical Officer's CFS/ME working group: what does it say and will it help? *Clin Med.* 2002 Sep-Oct;2(5):427-9.

58. Carlo-Stella N, Lorusso L, Candura SM, Cuccia M. [Chronic fatigue syndrome: a review] *Recenti Prog Med.* 2004;95:546-52

Abs 6

### **Stanchezza cronica e sindrome da stanchezza cronica: confini diagnostici e interpretazioni che cambiano**

Lloyd A.R., MD

*Am J Med*, 1998

Il sintomo soggettivo della “stanchezza” è uno dei più diffusi nella popolazione generale e rappresenta una causa cospicua di utilizzo del sistema sanitario. La stanchezza prolungata, che non è il semplice risultato di una mancanza di generazione di forza da parte del muscolo, spesso si associa a sintomi neuropsicologici e muscoloscheletrici che costituiscono la base di varie diagnosi di sindromi, fra cui la sindrome da stanchezza cronica, la fibromialgia e la neurastenia. L’attuale ricerca epidemiologica in questo campo si basa prevalentemente su dati riportati dal paziente per documentare la prevalenza della stanchezza cronica e le condizioni ad essa associate; inevitabilmente, tale fonte soggettiva di informazioni rende i confini diagnostici incerti e dà origine a risultati epidemiologici, clinici e patofisiologici divergenti. Questa rassegna vuole mettere in evidenza l’impatto della definizione di caso e dei metodi di indagine sulle stime di prevalenza della sindrome da stanchezza cronica e sui profili di comorbilità psicologica riportata; saranno inoltre valutate le evidenze di una vera sindrome da stanchezza postinfettiva.

Abs 7

### **Sindrome da stanchezza cronica: uno studio di comunità**

Leonard A.J. *et al.*

*Arch Intern Med*, 1999

**Introduzione:** le stime di prevalenza della sindrome da stanchezza cronica (CFS) sono state ottenute, per la maggior parte, da popolazioni trattate e sono state influenzate dalle differenze di accesso ai trattamenti sanitari, queste ultime legate in particolare al sesso, al gruppo etnico e alla condizione socioeconomica.

**Obiettivo:** valutare la prevalenza puntuale della CSF in un campione casuale della comunità, differenziato dal punto di vista etnico.

**Piano dello studio e partecipanti:** un campione di 28673 adulti di Chicago, Illinois, è stato esaminato mediante intervista telefonica e i soggetti con sintomi di tipo CSF sono stati poi valutati dal punto di vista medico.

**Principali misure e analisi dei risultati:** per diagnosticare i pazienti affetti da CSF sono stati utilizzati questionari autosomministrati, valutazioni psichiatriche ed esami medici completi con analisi di laboratorio; per definire il tasso globale di CSF in questa popolazione sono stati impiegati metodi statistici univariati e multivariati e la prevalenza relativa è stata suddivisa in base al sesso, al gruppo etnico, all'età e alla condizione socioeconomica.

**Risultati:** nella prima fase dello studio, la percentuale di completamento delle interviste telefoniche è stata pari al 65,1%. I dati hanno indicato che la CSF è presente approssimativamente nello 0,42% (intervallo di confidenza al 95%, 0,29%-0,56%) di questo campione casuale della comunità. I livelli di CSF più elevati sono stati riscontrati in modo costante fra le donne, i gruppi di minoranza e le persone con livelli più bassi di istruzione e di condizione occupazionale.

**Conclusioni:** la sindrome da stanchezza cronica è una condizione cronica comune, specialmente fra le donne, che compare in tutti i gruppi etnici; osservazioni precedenti, secondo cui la sindrome colpisce prevalentemente pazienti bianchi, appartenenti alla classe media, non sono avvalorate dai nostri risultati.

Abs 8 Abs 12

### **Prevalenza della sindrome da stanchezza cronica in pazienti italiani con stanchezza persistente**

Conti *et al.*

*Ann Ital Med Int*, 1994

Il nostro studio è stato effettuato per determinare la prevalenza della sindrome da stanchezza cronica (CFS) in una popolazione selezionata di pazienti affetti da stanchezza persistente. Abbiamo esaminato soggetti con stanchezza ricorrente o persistente per almeno 6 mesi, e che soddisfacevano almeno quattro criteri minori per la diagnosi di CFS dei centri per il controllo della malattia (CDC, *Centers for Disease Control*); la valutazione ha incluso sia l'esame clinico che analisi di laboratorio. Tutti i pazienti hanno compilato un questionario progettato in modo specifico per acquisire informazioni riguardo alla durata e alla gravità dei sintomi e sono stati esclusi i soggetti con una diagnosi precedente di malattia associata a stanchezza. Lo studio è stato realizzato presso il centro per lo studio della stanchezza di un'unità di medicina interna (Clinica Medica I) dell'Università La Sapienza di Roma. 63 soggetti residenti nella regione Lazio hanno completato la valutazione diagnostica. In 37 di essi (59%) sono state stabilite diagnosi alternative. Una diagnosi di CSF basata sui criteri dei CDC è stata effettuata solo in 6 casi. In 2 soggetti, la sindrome è comparsa in seguito a mononucleosi infettiva. Infine, per 18 pazienti non è stato possibile formulare una diagnosi definitiva. In Italia, la CSF sembra essere una causa infrequente di stanchezza grave e persistente in una popolazione selezionata. Numerose condizioni morbose potrebbero essere responsabili di un quadro clinico strettamente somigliante alla CSF; raccomandiamo, pertanto, che i pazienti che soffrono di stanchezza siano valutati accuratamente.

Abs 16

### **Citochine e sindrome da stanchezza cronica**

Patarca R.

*Ann N Y Acad Sci*, 2001

I pazienti affetti da sindrome da stanchezza cronica (CSF) mostrano segni di attivazione del sistema immunitario, come dimostrato da un aumento del numero di linfociti T attivati, inclusi i linfociti T citotossici, e dai livelli elevati di citochine circolanti. Tuttavia, nei soggetti con CSF la funzionalità

dell'immunità cellulare è scarsa, caratterizzata da una bassa citotossicità delle cellule *natural killer* (NKCC), da una ridotta risposta ai mitogeni dei linfociti in coltura e da frequenti deficienze di immunoglobuline, più sovente IgG1 e IgG3. La disfunzione immunitaria nella CSF, con una predominanza di citochine espresse dai linfociti di tipo T helper 2 e citochine proinfiammatorie, può essere episodica e associata alla causa o all'effetto dell'alterazione delle funzioni fisiologiche e psicologiche e/o all'attivazione di virus latenti o altri patogeni. L'interazione di questi fattori può spiegare la persistenza della malattia con cicli di remissione/esacerbazione. Una prevalenza dei T helper di tipo 2 è stata osservata fra i pazienti affetti da sindrome della Guerra del Golfo e tale aspetto può essere presente in altri disturbi correlati, quali la sensibilità chimica multipla. Appare promettente l'intervento terapeutico che mira all'induzione di un profilo di espressione delle citochine e di uno stato del sistema immunitario più favorevoli.

Abs 20

### **Studio delle alterazioni immunitarie in pazienti affetti da sindrome da stanchezza cronica con eziologie differenti**

Racciatti *et al.*

*Int J Immunopathol Pharmacol*, 2004

La sindrome da stanchezza cronica (CSF) è caratterizzata da sintomi che perdurano per almeno sei mesi ed è accompagnata da una stanchezza invalidante; la sua eziologia è tuttora incerta. Presso il Centro Nazionale per lo Studio della CSF del Dipartimento di Malattie Infettive dell'Università di Chieti sono state effettuate alcune indagini di tipo immunitario allo scopo di rilevare possibili marcatori della malattia. Linfociti CD4+, CD8+, NK CD56+ e linfociti B CD19+ sono stati studiati in 92 pazienti maschi e 47 femmine, e in 36 soggetti di controllo. I pazienti affetti da CSF sono stati suddivisi in tre gruppi: ad esordio post-infettivo (PI-CSF), ad esordio non post-infettivo (NPI-CSF) e ad esordio non post-infettivo con infezioni associate (NPI-CSF + AI). Nei pazienti con CSF, sia i linfociti CD4+ che CD8+ erano ridotti; tuttavia, il rapporto CD4+/CD8+ appariva aumentato, senza differenze fra maschi e femmine. Negli stessi pazienti, è stata osservata una riduzione anche nelle cellule CD56+; in particolare, la conta ematica delle cellule CD56+ era significativamente più elevata nei soggetti PI-CSF che nei NPI-CSF. Questi dati confermano i nostri risultati preliminari, che sembrano indicare un ruolo chiave di una disfunzione del sistema immunitario come fattore che peggiora e/o perpetua la sindrome.

Abs 23

### **Tomografia a emissione di positroni (PET) cerebrale nella sindrome da stanchezza cronica: dati preliminari**

Tirelli *et al.*

*Am J Med* 1998

Negli ultimi anni la sindrome da stanchezza cronica (CFS) è stata ampiamente studiata mediante tecniche di *neuroimaging*, ma con risultati contrastanti. In particolare, utilizzando la tomografia computerizzata a emissione di singolo fotone (SPECT) e traccianti di perfusione, si è osservata un'ipoperfusione in diverse regioni cerebrali, anche se i dati mostrano una certa variabilità fra i centri di ricerca. Lo scopo di questo studio è consistito nell'analizzare il metabolismo cerebrale di pazienti affetti da CFS, impiegando la tomografia a emissione di positroni (PET) con [18F]fluorodesossiglucosio (18FDG). Abbiamo effettuato la PET con 18FDG in 18 pazienti che soddisfacevano i criteri della definizione di caso di CFS. 12 dei 18 pazienti erano femmine; l'età media era 34±15 anni (intervallo 15-68) e il tempo medio dalla diagnosi di CFS era 16 mesi (intervallo 9-138). In tutti sono state escluse le malattie psichiatriche e l'ansia/nevrosi. I pazienti con CSF sono stati

confrontati con un gruppo di 6 pazienti affetti da depressione (secondo il DSM IV-R) e con 6 controlli sani appaiati per età. Al momento della PET i soggetti con CSF non assumevano alcun farmaco e i soggetti depressi non hanno assunto farmaci per almeno una settimana prima dell'esame. Le immagini PET hanno analizzato 22 aree corticali e subcorticali. I pazienti con CSF esibivano un ipometabolismo significativo nella corteccia mediofrontale destra ( $p=0,010$ ) e nel tronco cerebrale ( $p=0,013$ ) rispetto ai controlli sani. Inoltre, paragonando i pazienti affetti da CSF e depressione, questi ultimi mostravano un grave e significativo ipometabolismo delle regioni frontali mediali e superiori bilateralmente ( $p=0,037-0,001$ ), mentre il metabolismo del tronco cerebrale era normale. La PET cerebrale con 18FDG ha evidenziato specifiche anomalie metaboliche nei pazienti con CSF rispetto sia ai controlli sani che ai pazienti affetti da depressione; il risultato più rilevante del nostro studio è rappresentato dall'ipometabolismo del tronco cerebrale che, come riportato in un'indagine SPECT di perfusione, sembra essere un marcatore per la diagnosi *in vivo* di CSF.

Abs 28

### **Stanchezza Cronica: uno studio sui gemelli**

Buchwald *et al*

*Psychosom Med*, 2001

**Obiettivo:** l'eziologia della sindrome da stanchezza cronica (CSF) è sconosciuta, ma l'influenza di fattori genetici potrebbe essere importante. Il nostro scopo è consistito nel valutare il ruolo di fattori genetici e ambientali nella stanchezza cronica essenziale.

**Metodi:** è stato condotto un classico studio sui gemelli utilizzando 146 coppie di gemelli femmina-femmina, in cui almeno un membro della coppia aveva riferito una stanchezza di durata pari o superiore ai 6 mesi. Dopo aver completato questionari sui sintomi, sulla zigosità, sulla salute fisica e un'intervista di tipo psichiatrico, i gemelli sono stati classificati utilizzando tre definizioni di selettività crescente: 1) stanchezza cronica 6 mesi, 2) stanchezza cronica non spiegabile attraverso condizioni mediche escludenti, 3) stanchezza cronica idiopatica non spiegabile tramite i criteri medici o psichiatrici di esclusione della definizione di caso di CSF. Per ogni definizione di stanchezza sono stati calcolati i tassi di concordanza nei gemelli monozigotici o dizigotici, insieme alle stime del peso relativo delle influenze genetiche e ambientali sulla stanchezza cronica.

**Risultati:** per ogni definizione di stanchezza cronica, il tasso di concordanza era maggiore nei gemelli monozigotici rispetto a quelli dizigotici.. Per la stanchezza cronica idiopatica, i tassi di concordanza erano pari al 55% nei monozigotici e al 19% nei dizigotici ( $p=0,042$ ). L'ereditabilità della predisposizione era del 19% (intervallo di confidenza al 95% = 0-56) per la stanchezza cronica 6 mesi, del 30% (intervallo di confidenza al 95% = 0-81) per la stanchezza cronica non spiegabile con condizioni mediche e del 51% (intervallo di confidenza al 95% = 7-96) per la stanchezza cronica idiopatica.

**Conclusioni:** questi risultati forniscono evidenze a sostegno di un'aggregazione familiare della stanchezza e suggeriscono che i geni possano svolgere un ruolo nell'eziologia della sindrome da stanchezza cronica.

**Parole chiave:** stanchezza cronica, gemelli, concordanza, genetica.

Abs 34

### **Associazione della stanchezza non spiegabile dal punto di vista medico con il polimorfismo inserzione/delezione del gene ACE in veterani della Guerra del Golfo**

Vladutiu G.D. e Natelson B.H.



*Muscle Nerve*, 2004

I geni associati al metabolismo muscolare e alla resistenza fisica sono stati analizzati per la presenza di varianti che potrebbero contribuire all'eziologia della stanchezza grave e cronica non spiegabile dal punto di vista medico. I soggetti studiati comprendevano 49 veterani della Guerra del Golfo e 61 non veterani con sindrome da stanchezza cronica (CFS) o stanchezza cronica idiopatica (ICF), oltre a 30 veterani e 45 non veterani come controlli sani. Un rischio aumentato di CSF/ICF era associato ad alterazioni del polimorfismo inserzione/delezione (I/D) dell'enzima convertitore dell'angiotensina solo nel gruppo dei veterani della Guerra del Golfo. La frequenza dell'allele I era ridotta nei veterani affetti rispetto a quelli non affetti (0,15 *versus* 0,48; *odds ratio* [OR], 5,08; intervallo di confidenza [IC] al 95%, 1,97-13,35;  $p < 0,0001$ ). In modo corrispondente, il genotipo II era diminuito di quattro volte nei veterani affetti (0,08 *versus* 0,35; OR=5,87; IC al 95%: 1,21- 28,36;  $p=0,02$ ), e il genotipo DD era aumentato di due volte (0,78 *versus* 0,39; OR=5,4; IC al 95%: 1,6-18,4;  $p=0,007$ ). I veterani con genotipo DD avevano 8 volte più probabilità di sviluppare CFS/ICF rispetto a quelli con genotipo II (OR=8,30; IC al 95%: 1,50-56,09;  $p=0,009$ ).

Abs 35

### **Associazione fra il polimorfismo del gene per il trasportatore della serotonina e la sindrome da stanchezza cronica**

Narita M. *et al.*

*Biochem Biophys Res Commun*, 2003

Vi è l'ipotesi che nei pazienti affetti da sindrome da stanchezza cronica (CSF) l'interazione fra l'asse ipotalamico-pituitario-adrenale e il sistema serotoninergico sia alterata. Utilizzando l'amplificazione mediante PCR del DNA genomico estratto dal sangue, abbiamo esaminato in 78 pazienti con CSF un polimorfismo del promotore del gene codificante per il trasportatore della serotonina (5-HTT), che influenza l'efficienza trascrizionale di 5-HTT. È stato riscontrato un aumento significativo delle varianti alleliche più lunghe (L e XL) nei pazienti con CSF rispetto ai controlli, sia tramite le analisi genotipiche che alleliche (entrambe  $p < 0,05$ , mediante *test*  $\chi^2$  e *test* esatto di Fisher). Una concentrazione attenuata di serotonina extracellulare dovuta alle varianti più lunghe potrebbe causare una maggiore suscettibilità alla CFS.

Abs 36

### **Interventi per il trattamento e la gestione della sindrome da stanchezza cronica Una rassegna sistematica**

Whiting P. *et al.*

*JAMA*, 2001

**Contesto** Nel trattamento e nella gestione della sindrome da stanchezza cronica (CSF) è stata utilizzata un'ampia varietà di provvedimenti e vi è attualmente dibattito fra gli operatori sanitari e i pazienti riguardo alle migliori strategie da adottare per affrontare la malattia.

**Obiettivo** Stabilire l'efficacia di tutti i provvedimenti finora valutati per un uso nel trattamento o nella gestione della CSF in adulti o bambini.

**Fonti dei dati** È stata condotta una ricerca di studi pubblicati o non pubblicati in diciannove banche dati specialistiche, dall'inizio fino a gennaio o luglio 2000, in qualsiasi lingua. L'indagine è stata aggiornata all'ottobre del 2000 utilizzando PubMed. Altre fonti di informazione hanno incluso la lettura di citazioni, la ricerca tramite *internet*, il colloquio con esperti e le richieste *online* di articoli.

**Selezione degli studi** Sono state incluse le sperimentazioni cliniche controllate (randomizzate o non randomizzate) che valutavano interventi in pazienti cui era stata diagnosticata la CSF secondo

qualunque criterio. L'inclusione degli studi è stata stabilita in modo indipendente da due revisori; di 350 studi inizialmente identificati, 44 hanno soddisfatto i criteri di inclusione: 36 sperimentazioni cliniche controllate randomizzate e 8 sperimentazioni cliniche controllate.

**Estrazione dei dati** L'estrazione dei dati è stata condotta da un revisore e controllata da un secondo. Due revisori si sono occupati della valutazione della validità e i punti di disaccordo sono stati risolti mediante consenso. È stata effettuata una sintesi qualitativa e gli studi sono stati raggruppati in base al tipo di intervento utilizzato e ai risultati ottenuti.

**Sintesi dei dati** Il numero di partecipanti inclusi in ogni sperimentazione variava da 12 a 326, con un totale di 2801 partecipanti nelle 44 sperimentazioni combinate. Negli studi sono stati valutati 38 risultati differenti, utilizzando circa 130 diverse scale o tipi di misurazione. Inoltre, gli studi sono stati raggruppati in 6 diverse categorie: nella categoria comportamentale, la terapia con esercizio graduale e la terapia cognitivo-comportamentale hanno mostrato risultati positivi e hanno conseguito un punteggio alto nella valutazione della validità; nella categoria immunologica, si sono osservati alcuni effetti limitati sia con l'immunoglobulina che con l'idrocortisone ma, complessivamente, i dati non si sono dimostrati convincenti; vi erano, infine, evidenze insufficienti riguardo all'efficacia nelle altre 4 categorie (interventi farmacologici, con supplementi, complementari/alternativi e altri tipi di intervento).

**Conclusioni** Globalmente, i vari tipi di provvedimenti hanno fornito risultati misti in termini di efficacia; tutte le conclusioni riguardo alla validità di tali approcci dovrebbero essere considerate tenendo conto delle inadeguatezze metodologiche degli studi. Fra gli interventi che hanno mostrato risultati promettenti vi sono la terapia cognitivo-comportamentale e la terapia con esercizio graduale; occorre proseguire la ricerca su questi e altri trattamenti utilizzando misure standardizzate dei risultati.

Abs 39

### **Sindrome da stanchezza cronica**

Klonoff D.C.

*Clinical Infectious Diseases*, 1992

La sindrome da stanchezza cronica (CSF) è definita attraverso i sintomi e diagnosticata senza alcun *test* diagnostico oggettivo. I fattori di rischio per lo sviluppo della CSF possono includere l'infezione, i disturbi psichiatrici e le allergie. In alcuni casi di CFS è stata identificata una modesta disfunzione di sistemi multi-organo, fra cui i sistemi immunitario, nervoso centrale, endocrino e muscolare. I sintomi di vari disturbi organici, psichiatrici e altri scarsamente compresi si sovrappongono a quelli della CSF. Non vi è alcuna cura nota per tale sindrome; tuttavia, l'esercizio, la consulenza di esperti e alcuni farmaci possono aiutare ad alleviarne i sintomi.

Abs 40

### **Un resoconto sullo stato della sindrome da stanchezza cronica**

Natelson B.H. *et al.*

*Environmental Health Perspectives*, 2002

La storia della medicina ha mostrato che le entità cliniche di malattia o sindromi sono composte da molti sottogruppi, ognuno con la propria causa e patogenesi. Sebbene non possiamo essere sicuri, ci attendiamo lo stesso per la sindrome da stanchezza cronica (CFS), una condizione non spiegabile dal punto di vista medico, caratterizzata da stanchezza invalidante e accompagnata da sintomi infettivi, reumatologici e neuropsichiatrici. Benché sia evidente che tale sindrome può verificarsi in seguito a una grave infezione, non vi sono prove convincenti a sostegno di un processo infettivo (o immunologico) nel mantenimento della malattia. I dati attuali sembrano invece indicare vari processi

patofisiologici possibili: un'encefalopatia misconosciuta, un'alterazione della capacità fisiologica di rispondere allo stress fisico e mentale e fattori psicologici quali preoccupazioni riguardo ai sintomi che aggravano l'affaticamento; ognuno di essi è oggetto di intense ricerche. In aggiunta, vi sono evidenze che suggeriscono un possibile coinvolgimento di fattori ambientali nell'indurre uno stato di stanchezza cronica. Ci aspettiamo un numero sempre maggiore di dati a favore dell'ipotesi che la CSF è determinata da molteplici cause. Parole chiave: cervello, cardiovascolare, sindrome da stanchezza cronica, cognizione, immunologico, psichiatrico, virale.

Abs 41

### **Sindrome da stanchezza cronica: una rassegna**

Afari N e Buchwald D.

*Am J Psychiatry*, 2003

**Obiettivo:** La sindrome da stanchezza cronica è una condizione caratterizzata da spossatezza invalidante che si protrae per almeno 6 mesi, accompagnata da numerosi altri sintomi. Questa rassegna riassume lo stato delle conoscenze riguardanti tale sindrome.

**Metodo:** Sono qui discusse la definizione di caso, la prevalenza, la presentazione clinica, la valutazione e la prognosi della sindrome da stanchezza cronica; inoltre, è presa in esame la ricerca sulla patofisiologia e sul trattamento della sindrome.

**Risultati:** La sindrome da stanchezza cronica è diagnosticata sulla base dei sintomi. I pazienti sperimentano una significativa alterazione funzionale. Le anomalie patofisiologiche riguardano molti ambiti e ciò suggerisce che la sindrome sia una condizione eterogenea, con un'etiologia complessa e multifattoriale; inoltre, cominciano a emergere evidenze di una possibile natura familiare della malattia. Sebbene la sindrome da stanchezza cronica esibisca una notevole sovrapposizione di sintomi e comorbilità con i disturbi psichiatrici, diverse linee di ricerca sembrano indicare che si tratta di una condizione patologica distinta; tuttavia, le percezioni del paziente, le sue interpretazioni e la sua capacità di affrontare le difficoltà possono contribuire a perpetuare la malattia. I trattamenti si basano sui sintomi e includono strategie farmacologiche e comportamentali; la terapia cognitivo-comportamentale e l'esercizio graduale possono essere efficaci nel trattare la stanchezza, i sintomi e l'inabilità ad essa associati.

**Conclusioni:** È improbabile che la sindrome da stanchezza cronica sia determinata o mantenuta da un singolo agente; i dati attuali suggeriscono che fattori fisiologici e psicologici agiscano di concerto per predisporre un individuo alla malattia e per aggravare e mantenere i sintomi. La valutazione e il trattamento della sindrome dovrebbero essere multidimensionali e adattati alle necessità del singolo paziente.

Abs 42

### **Il rapporto del gruppo di lavoro del Chief Medical Officer sulla CFS/ME: cosa stabilisce e quale utilità può avere?**

Sharpe M.

*Clin Med* 2002

La sindrome da stanchezza cronica (CFS), talvolta denominata encefalomielite o encefalopatia mialgica (ME), costituisce da tempo un argomento controverso. È stato pubblicato il rapporto di un gruppo di lavoro indipendente, avviato dal Chief Medical Officer (CMO) del Regno Unito allo scopo di stabilire delle raccomandazioni per la gestione della sindrome. Il rapporto definisce un certo numero di raccomandazioni generali relative alla fornitura di cure e servizi appropriati; i punti più dibattuti, fra cui la definizione di malattia, la natura della malattia e il trattamento d'elezione, sono tutti presi in

considerazione, ma sotto forma di compromesso più che di soluzione. Questo rapporto è sicuramente bene accetto nella misura in cui costituisce un passo avanti nell'evidenziare le necessità non solo dei pazienti con CSF, ma anche del gruppo più ampio dei pazienti con condizioni definite dai sintomi; tuttavia, come guida per una gestione della sindrome solleva tanti quesiti quanti quelli a cui risponde. Rimangono ancora molte questioni da risolvere prima di giungere a linee guida che siano basate sulle evidenze oltre che accettabili da tutte le parti coinvolte.