

La sindrome da stanchezza cronica

Nicoletta Carlo-Stella¹, Lorenzo Lorusso², Stefano M. Candura³, Mariacarla Cuccia¹

Riassunto. La sindrome da stanchezza cronica, causa di notevole disabilità in chi ne è affetto, è una patologia poco conosciuta e diagnosticata in Italia; a tutt'oggi l'epidemiologia e l'eziologia restano incerte. I criteri classificativi di Fukuda permettono un inquadramento diagnostico della sindrome. L'epidemiologia sembra rilevare una maggior frequenza nei paesi del Nord Europa. È stata studiata in particolare nei reduci della prima guerra del Golfo. Le ipotesi eziologiche riguardano le aree infettivologica, immunologica e neurologica. La "sickness behavior" mima per certi versi questa sindrome. Infatti è tipicamente caratterizzata da uno squilibrio di citochine centrali e periferiche. Non ci sono valide terapie attualmente disponibili. Il gruppo di Immunogenetica di Pavia sta costituendo una banca biologica della sindrome per meglio studiare gli aspetti immunogenetici della malattia e per delucidare i molti lati oscuri della sua eziopatogenesi.

Parole chiave. Citochine, immunogenetica, "sickness behavior", sindrome da stanchezza cronica.

Summary. *Chronic fatigue syndrome: a review.*

Chronic fatigue syndrome is a relatively unknown and underdiagnosed entity in Italy where its epidemiology remains uncertain, as well as its etiology, although it causes important disability in those affected. Classification criteria by Fukuda are available to diagnose the syndrome. Its epidemiology indicates that it is probably more frequent in Northern countries and it is described in Gulf War veterans. Etiological hypotheses include infectious diseases, immunology and neurology. Among these hypotheses sickness behavior mimics certain aspects of this syndrome and is characterized by a cytokine imbalance in the central nervous system and in the periphery. There are no valid therapies available at the moment. In the laboratory of Immunogenetics, we are constituting a biological bank of the syndrome to study the immunogenetic aspects of the disease in the hope of delucidating some of the obscure areas of its etiopathogenesis.

Key words. Chronic fatigue syndrome, cytokines, immunogenetics sickness behavior.

Introduzione

Il concetto di stanchezza non è nuovo in medicina; molte malattie sistemiche iniziano o si accompagnano a questo sintomo. Per questo motivo la stanchezza è considerata un sintomo aspecifico. L'astenia, intesa come inefficienza di uno o più muscoli con una precisa localizzazione e definizione del disturbo, deve essere distinta dalla stanchezza, che è una sensazione vaga la cui causa sfugge al giudizio del paziente.

Dalla metà dell'Ottocento è sorta la considerazione che la stanchezza non accompagnata da altri sintomi organo-specifici che indirizzino verso una malattia definita, possa essere spia di una malattia ancora sconosciuta. La concomitanza di disturbi neurologici, come disturbi della memoria

e della concentrazione, cefalee, disturbi cognitivi e mialgie aveva suggerito il termine "neurastenia", la cui causa restava sconosciuta. Va ricordato che agli inizi del Novecento era stato invece coniato il termine "encefalopatia mialgica" per distinguere la sindrome da altre encefalopatie, soprattutto infettive ed epidemiche, frequenti in quell'epoca.

Negli anni '50 si verificò il primo focolaio epidemico documentato della sindrome da stanchezza cronica, a Lake Tahoe (California, USA) che rimase documentato clinicamente¹. Negli anni 80, in concomitanza con la definizione eziologica della mononucleosi infettiva da virus di Epstein-Barr, si è fatto strada il concetto di una forma "cronica" di mononucleosi causa della stanchezza persistente presentata da questi pazienti.

¹Laboratorio di Immunogenetica, Dipartimento di Genetica e Microbiologia, Università, Pavia; ²Clinica Neurologica, Ospedale M. Mellini, Chiari; ³Cattedra di Medicina del Lavoro, Fondazione S. Maugeri IRCCS, Università, Pavia.
Pervenuto il 4 giugno 2004.

Più genericamente, la sindrome veniva considerata come “stanchezza post-infettiva cronica” per pazienti che non presentavano titoli anticorpali elevati, segno di pregressa infezione da EBV. Recentemente, per spiegare l’eterogeneità delle popolazioni di malati che spesso non rientravano nelle definizioni precedenti pur presentando una sintomatologia analoga, è stato coniato il termine “Chronic Fatigue Syndrome” (CFS, in italiano “sindrome da stanchezza cronica”) corredato da una definizione clinica più rigorosa, seppur ancora mutevole per ulteriori recenti revisioni.

Attualmente la patologia è considerata una sindrome, costituita da una costellazione di almeno tre sintomi e/o segni che si ritengono siano collegati tra di loro, ma che non si associano ad un dato diagnostico patognomonico (obiettività clinica, esami di laboratorio o strumentali). Ne consegue che la diagnosi è essenzialmente clinica, basandosi sul riscontro della sintomatologia lamentata dal paziente e/o degli eventuali segni obiettivi che insieme sono ritenuti significativi. La diagnosi è una diagnosi di esclusione di altre cause di stanchezza (per cui la diagnosi differenziale è molto estesa). Infine, la definizione della patologia come “sindrome” permette d’ipotizzare più elementi nella sua eziopatogenesi.

Clinica

DEFINIZIONE CLINICA

La prima definizione della sindrome è stata sviluppata da Holmes² e risulta costituita da due criteri maggiori e da undici criteri minori (sintomi e segni obiettivi). Questo primo tentativo di classificazione non è riuscito ad abolire l’eterogeneità nella popolazione dei pazienti affetti dalla sindrome, nonostante un valido tentativo di precisazione (guidelines for research) conosciuto come gli “Oxford Criteria”³. Per questo motivo, nel 1994, Fukuda et al.⁴ (CDC, Atlanta, USA) hanno modificato la definizione clinica della sindrome, mantenendo intatti i due criteri maggiori, ma semplificando i criteri minori e abolendo i criteri obiettivi.

Per porre diagnosi di CFS è necessaria la presenza di entrambi i criteri maggiori e di almeno otto degli undici criteri minori.

Per essere soddisfatto, il primo criterio maggiore richiede la presenza di “nuova insorgenza di stanchezza debilitante, persistente o recidivante, in anamnesi negativa, che non si risolve con il riposo a letto, che riduce le attività quotidiane di almeno il 50% e che dura da almeno sei mesi.”

Il secondo criterio maggiore richiede l’esclusione di altre condizioni cliniche che potrebbero produrre questa sintomatologia. Queste condizioni cliniche sono indicate nella tabella 1. Accanto a diagnosi cliniche che escludono permanentemente la sindrome da stanchezza cronica, altre condizioni possono escludere la diagnosi soltanto in modo temporaneo (ad es. patologie scoperte nella valutazione iniziale del paziente e non ancora in tratta-

mento; condizioni che si risolvono con il tempo: ad es. un decorso post-operatorio; condizioni la cui risoluzione resta incerta: ad es. l’obesità morbosa).

Tabella 1. - Criteri clinici di esclusione per la sindrome da stanchezza cronica.

Malattie oncologiche
Malattie autoimmuni/ reumatologiche
Infezioni: locali, occulte o sistemiche, subacute, croniche da batteri, funghi, parassiti, virus (incluso HIV ed epatiti croniche)
Patologie psichiatriche: depressione bipolare, schizofrenia, demenza, anoressia o bulimia nervosa
Patologie infiammatorie croniche (es. granulomatosi di Wegener, sarcoidosi)
Malattie neuromuscolari (es. <i>miastenia gravis</i> , sclerosi multipla)
Patologie endocrine: ipotiroidismo, m. di Addison, m. di Cushing, IDDM
Tossicodipendenza (alcool, droghe, psicofarmaci)
Patologie croniche: cardiache, gastrointestinali, epatiche, renali o ematologiche

I criteri minori comprendono: febbre o brividi (37,5 a 38,5° C), faringodinia, linfadenopatia latero-cervicale o ascellare, miastenia generalizzata, mialgie, artralgie migranti senza artrite, cefalee, turbe del sonno, stanchezza prolungata generalizzata dopo esercizio che non si risolve con il riposo, disturbi neuropsicologici (fotofobia, amnesie, irritabilità, confusione mentale, difficoltà alla concentrazione).

I criteri obiettivi sono costituiti da: febbre rilevata da un medico, faringite non-essudativa, modesta linfadenopatia latero-cervicale o ascellare (<2 cm). La loro presenza non è più necessaria per porre diagnosi di sindrome da stanchezza cronica.

La definizione è complicata dal fatto che gli studiosi contemplano la possibilità che la sindrome da stanchezza cronica non sia una patologia isolata, ma che possa associarsi ad alcune patologie di natura psichiatrica (quali depressione, sindromi ansiose e somatizzazioni quale la sindrome da colon irritabile), reumatologica (soprattutto fibromialgia) e alla sensibilità chimica multipla.

DIAGNOSI

Per porre diagnosi di CFS è necessario che siano presenti i due criteri maggiori e almeno otto dei criteri minori.

Per rilevare una sintomatologia assai aspecifica è necessario un’anamnesi accurata sia per verificare i sintomi lamentati sia per escludere altre possibili patologie. In particolare è utile interrogare il paziente riguardo le modalità d’insorgenza della sintomatologia, in quanto spesso vengono riferiti un periodo di stress intenso e un evento infettivo simil-influenzale concomitanti. In altri casi l’insorgenza è più graduale e sfumata.

È utile rilevare la presenza di infezioni pregresse, soprattutto respiratorie, interventi pregressi accompagnati da trasfusione ematica, esposizione a sostanze tossiche, viaggi all'estero, vaccinazioni recenti, problemi odontoiatrici, problemi tiroidei, assunzione di farmaci e turbe del sonno. Nei pazienti di sesso femminile è inoltre utile indagare su eventuali anomalie del ciclo mestruale, metrorragie, gravidanze, carenze di ferro. Infine risulta importante l'anamnesi lavorativa in quanto si è accertata una maggior presenza, fra i malati di CFS, di insegnanti e addetti al mondo socio-sanitario⁵.

L'esame obiettivo dovrebbe essere completo. Un esame obiettivo che riscontri febricola (da 37,5 °C a 38,5 °C), faringite non-essudativa e/o linfadenomegalia latero-cervicale o ascellare (di diametro < 2 cm) è compatibile con una diagnosi di CFS. Spesso negli studi più accreditati l'esame obiettivo viene affiancato da un colloquio psichiatrico che può anche avvalersi di strumenti obiettivi (questionari) per escludere patologie psichiatriche maggiori e per meglio vagliare i difetti neurocognitivi lamentati da questi pazienti. Recentemente si è precisato che una pregressa diagnosi di malattia psichiatrica definitivamente guarita non esclude *a priori* la presenza della sindrome da stanchezza cronica⁶.

Gli esami di laboratorio consigliati sono riportati nella tabella 2^{3,7}.

Tabella 2. - *Esami di laboratorio consigliati come screening di routine per la sindrome da stanchezza cronica.*

Esame emocromocitometrico con formula leucocitaria
VES, PCR
AST, ALT, gammaGT, CPK, LDH
Protidemia ed elettroforesi sieroproteica
Creatininemia
Glicemia
Elettroliti e calcemia
Urine
TSH
Sideremia
Fattore reumatoide e ANA

Uno screening generale è sufficiente se l'esame obiettivo risulta negativo. Alcuni autori⁵ propongono anche uno screening infettivologico, che spesso risulta negativo o aspecifico (più frequentemente si riscontra una pregressa infezione da EBV o CMV). Una caratteristica della malattia è proprio la normalità delle indagini di laboratorio. Questo induce il medico a ritenere che il paziente non presenti malattie e lo indirizza verso una diagnosi psichiatrica. Spesso anche tale indagine dà esito negativo. È in questo momento che si può contemplare una diagnosi di sindrome da stanchezza cronica.

Epidemiologia

Diversi studi sono stati pubblicati negli Stati Uniti per stimare la prevalenza nella popolazione generale partendo da popolazioni di pazienti in cura negli ospedali o in cliniche specializzate.

Lo studio di Jason L et al.⁸ ha stimato la prevalenza nella comunità di Chicago tramite uno screening telefonico di 28.673 adulti. I soggetti che hanno riferito astenia sono stati visitati e valutati tramite un questionario, una valutazione psichiatrica, un esame obiettivo ed esami di laboratorio. Dall'indagine è risultata una stima di prevalenza della sindrome dello 0,42% della popolazione generale. Si è rilevato che è presente in tutti i gruppi etnici esaminati (anglo-sassoni, ispanici, africani) e che è presente in maggior frequenza nel sesso femminile, nell'età compresa tra i 18 e 50 anni. Si è notata una maggior frequenza nei lavoratori specializzati, ma non si sono evidenziate differenze nella scolarizzazione o nello stato civile. Infine, i pazienti affetti da CFS sono più frequentemente disoccupati o lavorano a tempo parziale per effetto della malattia.

In Australia, l'indagine si è articolata con la collaborazione dei medici di medicina generale⁹, i quali hanno segnalato la presenza di pazienti astenici nella loro casistica, poi studiati mediante questionari, una visita medica e un colloquio psichiatrico. La stima della prevalenza di CFS nella popolazione è di 37,1 casi per 100000 abitanti con un rapporto M: F 1: 1,3. L'età media d'insorgenza è di 28,6 anni. Non si sono osservate differenze di prevalenza nelle diverse classi sociali, ma circa la metà dei pazienti presentava impedimento alla frequentazione scolastica o a svolgere un'attività lavorativa.

In Europa studi epidemiologici sono stati svolti in Gran Bretagna e in Olanda. In Italia non è stato ancora attuata una indagine epidemiologica comprensiva sul territorio. Arpino C et al hanno svolto uno studio nel 1999¹⁰, confrontando le due definizioni cliniche (del 1988 e del 1994) in una popolazione italiana selezionata; tuttavia, la prevalenza e l'incidenza di questa sindrome non sono state calcolate.

Una ricerca inglese¹¹ ha indagato la prevalenza della CFS in pazienti in cura da medici di medicina generale in uno studio caso-controllo. Sono stati studiati 2.376 pazienti con una visita medica che comprendeva diversi questionari, più valutazioni psichiatriche (misure soggettive ed oggettive, somatizzazioni), esami di laboratorio. La prevalenza della CFS è stata stimata al 2,6%, che scendeva a 0,5% se si escludeva la frequente co-morbilità psichiatrica. Si è rilevato che la sindrome è più frequente nelle donne, soprattutto tra i 18 e 45 anni di età. Da questi autori non è stata evidenziata una differenza di prevalenza tra classi sociali, mentre si è constatata una maggior disabilità fisica e co-morbilità psicologica rispetto a pazienti con sola astenia.

L'indagine olandese svolta da Bazelmans et al¹² è stata condotta inviando un questionario a medici di medicina generale sul numero di pazienti astenici nella loro casistica. In base ai dati ricevuti, la prevalenza stimata per la CFS è di 112 casi per 100000 abitanti. Si è rilevato che il sesso femminile costituisce l'81 % e i soggetti tra i 25 e 44 anni di età costituiscono il 55 % della popolazione dei malati.

Nella figura 1 sono evidenziate le diverse prevalenze nelle popolazioni studiate.

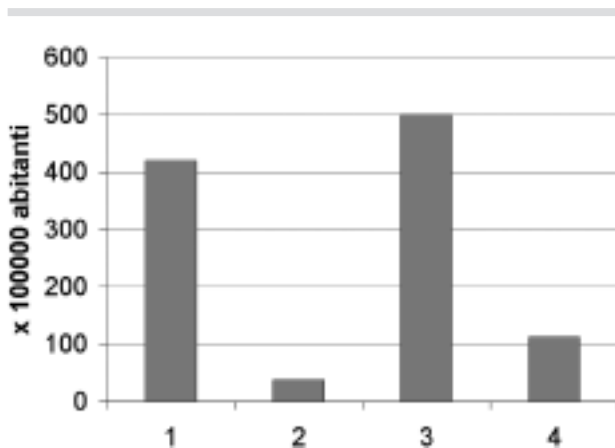


Figura 1. Prevalenza della sindrome da stanchezza cronica. 1. Stati Uniti; 2. Australia; 3. Gran Bretagna; 4. Olanda

LA SINDROME DELLA GUERRA DEL GOLFO

Alcune indagini epidemiologiche particolari riguardo la CFS sono state svolte dalle autorità statunitensi e britanniche nei reduci della prima guerra del Golfo (1991)^{13,14}. Molti di questi soggetti hanno lamentato stanchezza dopo l'intervento militare in medioriente e sono stati valutati dal medico curante.

Il primo studio riguarda le Unità del Genio della Marina americana (Naval Mobile Construction Battalions). Lo studio confronta i soggetti di due Unità mobili inviate nel Golfo con due Unità inviate in altra sede non teatro di guerra e due Unità rimaste negli Stati Uniti. I soggetti sono stati esaminati mediante un questionario inviato a casa ed una visita medica.

I risultati hanno appurato che le tre popolazioni oggetto di studio erano demograficamente omogenee. Il rischio di CFS nei reduci della guerra del Golfo è 5,76 (IC = 4,03-8,24) rispetto ai reduci inviati in altra sede, e di 7,6 (IC = 4,76-12,13) rispetto ai reduci rimasti negli Stati Uniti. Un'indagine svolta in parallelo con i medici di famiglia di questi soggetti ha permesso di evidenziare quattro patologie più frequenti nei veterani della guerra del Golfo (sindrome da stanchezza cronica, disturbo da stress post-traumatico, sensibilità chimica multipla, sindrome da colon irritabile) rispetto ai controlli (che sono le altre Unità). La costellazione di queste quattro patologie è stata riconosciuta come "sindrome della guerra del Golfo".

Il secondo studio ha revisionato dati di prevalenza della CFS in soldati statunitensi e britannici dopo la guerra del Golfo. Si evidenzia una prevalenza di forme moderate o severe nel 6% e 39% rispettivamente della popolazione di reclute americane confrontato al 14% e 0,7% nella popolazione generale. Nei reduci britannici la prevalenza è del 3,3%. Per essi si è ipotizzata una eziopatogenesi legata alla vaccinazione multipla contenente idrossido d'alluminio come adiuvante. In soggetti sottoposti a stress si potrebbe alterare la barriera emato-encefalica permettendo la penetrazione di bassi dosi di sostanze tossiche che indurrebbero non solo la stanchezza ma anche i sintomi neurologici tipici della sindrome.

Eziopatogenesi

La varietà delle modalità d'insorgenza della sindrome (graduale o immediata; in seguito ad un episodio infettivo simil-influenzale, in seguito ad un mononucleosi o in modo asintomatico), la variabilità del decorso clinico (ciclico con remissioni e recidive, gradualmente ingravescente, stazionario con lento miglioramento fino alla guarigione) e la comorbilità (psichiatrica, reumatologica, o allergica) frequente in questi pazienti hanno indotto ad ipotizzare diverse possibili eziologie. Le ipotesi più avvalorate riguardano l'area infettivologica, il sistema immune e il sistema neurologico. Da ultima si propone una teoria che comprende questi diversi aspetti in un'ipotesi unitaria.

IPOTESI INFETTIVA

Questa ipotesi è la più antica e propone che la persistenza di un agente infettivo sia la causa della sindrome. In una percentuale di pazienti si riscontra una pregressa infezione da virus di Epstein-Barr (titolo anticorpale IgG elevato), indice di un episodio di mononucleosi infettiva spesso anamnesticamente positiva, più raramente asintomatica. La definizione della sindrome da stanchezza cronica nasce dalla constatazione che non tutti i pazienti presentano un titolo anticorpale significativo per il virus di Epstein-Barr, per cui si è iniziato a studiare altri possibili agenti patogeni.

Tabella 3. - Agenti infettivi esclusi dalla patogenesi della sindrome da stanchezza cronica.

Virus di Epstein-Barr
HIV-1, HIV-2, HTLV
Human herpes virus 6
Enterovirus
Virus della rosolia
<i>Candida albicans</i>
Mycoplasma
Bornavirus

A questo scopo, il Four-city surveillance study¹⁵, del dipartimento di Malattie Infettive del CDC (Stati Uniti) nei primi anni novanta ha escluso un rapporto di causalità della sindrome con numerosi patogeni (tabella 3). L'ipotesi infettiva potrebbe risultare essere ancora valida qualora si scoprisse un agente infettivo in grado di provocare la patologia. Tuttavia l'ipotesi infettiva rimarrebbe pertinente anche come fattore scatenante in un soggetto immunogeneticamente vulnerabile.

IPOTESI IMMUNOLOGICA

Nonostante numerosi indagini di laboratorio, non si sono evidenziati difetti o alterazioni gravi del sistema immune. Il numero totale di linfociti, il rapporto CD4/CD8, i titoli anticorpali IgG, IgA, IgM, la funzionalità dei linfociti T, l'attività mitogena sono normali o poco alterati. Gli unici parametri che risultano consistentemente alterati sono l'attività delle cellule NK che è difettosa (ma non in tutti i pazienti) e l'espressività dei marcatori di attivazione delle cellule T¹⁶. Si è anche rilevata un'alterata produzione di citochine che vengono espresse in modo s coordinato nel sangue periferico dei pazienti. Tuttavia, non si è riusciti ad individuare un quadro caratteristico di secrezione¹⁷.

In alcuni pazienti è stata rilevata la presenza di autoanticorpi antinucleo e di immunocomplessi circolanti, indici di una possibile patologia autoimmune^{17,18}; tuttavia non sono accompagnati da danno tessutale, elemento caratteristico di queste patologie. Non si sono evidenziati aumenti di infezioni opportunistiche o la comparsa di patologie neoplastiche come avviene in pazienti immunodepressi. È stato notato un aumento della frequenza di allergie in una sottopopolazione di pazienti, per cui si pensa che sia un fenomeno concomitante⁷. I dati a sostegno di un coinvolgimento del sistema immune sono suggestivi, indice di un ruolo importante, anche se non sono stati rilevati difetti funzionali macroscopici¹⁹.

IPOTESI NEUROLOGICA

La sintomatologia lamentata dai pazienti con CFS suggerisce un coinvolgimento del sistema nervoso. Una ipotesi propone l'interessamento dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene nella patogenesi della sindrome. In particolare è noto che nei sani lo stress fisico e/o emotivo, spesso citati come fattori predisponenti, attivano l'asse ipotalamo-ipofisi-surrene, incrementando la sintesi e la secrezione ormonale, in particolare di cortisolo. Il cortisolo influisce sull'attività del sistema immune e di altri sistemi corporei.

Studi preliminari nei soggetti con CFS hanno evidenziato una produzione di cortisolo inferiore alla norma²⁰. Poiché il cortisolo sopprime l'infiammazione e l'attivazione dell'immunità cellulare, si pensa che una riduzione del cortisolo circolante possa allentare il controllo di questi processi. Tuttavia, il decremento di cortisolo osservato oscilla ancora nell'intervallo di normalità e l'alterazione si rileva solo nella stima della media tra casi e soggetti di controllo. Pertanto il dato non può essere

utilizzato come esame diagnostico. Dopo uno studio caso-controllo, si è concluso che i livelli circolanti di cortisolo non svolgono direttamente un ruolo causale e che la somministrazione di cortisolo non è una terapia efficace per la CFS²¹.

"SICKNESS BEHAVIOR"

Si è scoperto recentemente che una parte della risposta immune alle infezioni coinvolge la secrezione di citochine pro-infiammatorie²². Queste citochine sono: IL-1, IL-6, IFN- γ , TNF-alfa e sviluppano nell'organismo una sintomatologia caratteristica (tabella 4).

Tabella 4. - Sintomatologia da "Sickness behavior".

Debolezza
Spossatezza
Difficoltà di concentrazione
Disturbi del sonno
Riduzione delle attività quotidiane
Anoressia

Si ritiene che questo comportamento abbia un significato di omeostasi, inteso come risparmio di energie per combattere l'infezione. Dai sintomi descritti si può inferire un coinvolgimento del sistema nervoso (ippocampo e ipotalamo in particolare). A questo proposito c'è uno studio di Tirelli et al²³ in cui è stato visualizzato con la PET un ipometabolismo del tronco encefalico. È risaputo che le cellule nervose, in particolare la microglia, sono in grado di produrre e secernere citochine infiammatorie.

Basandosi su sperimentazione animale, si è visto che citochine prodotte primitivamente dal cervello sono in grado di riprodurre questa sintomatologia, ma che anche le citochine prodotte in periferia tramite una stimolazione del nervo vago possono indurre una sintesi di citochine a livello cerebrale²⁴.

È possibile che un fattore scatenante (infettivo o stress) in un soggetto predisposto (per un difetto della risposta immune innata) provochi un disregolazione nella sintesi e nella secrezione di citochine pro-infiammatorie. Queste, agendo nel sistema nervoso e in modo sistemico, provocherebbero la sintomatologia caratteristica molto simile a quella della sindrome da stanchezza cronica.

Genetica

Pochi sono gli studi sul coinvolgimento genetico in questa malattia; i pur scarsi dati clinici su famiglie e gemelli monozigoti indicherebbero che l'aggregazione familiare è importante, indipendentemente dall'ambiente; ciò sembra implicare una componente genetica tra le cause della malattia^{25,26}.

Più recentemente l'uso delle tecniche di DNA microarray ha confermato una significativa differenza di espressione di alcuni geni nei malati, rispetto a soggetti sani^{27,28}.

Una regione genomica del sistema immune da tempo accessibile a studi è la regione HLA, situata sul braccio corto del cromosoma 6, particolarmente interessante in questa malattia. Gli studi sul coinvolgimento dei geni HLA, in particolare la classe II sono contrastanti. Keller et al²⁹ rilevarono una aumentata frequenza della specificità HLA-DQ3, HLA-DR4 e DR5 usando una metodica sierologica ora superata. Underhill et al³⁰ non confermarono questi risultati ed impiegarono l'amplificazione genica tramite PCR e sonde oligonucleotidiche; ma non trovarono alcuna associazione con alleli di classe I, né di classe II. La classe III del sistema HLA, interposta tra la classe II e la classe I, non è ancora stata studiata nella sindrome da stanchezza cronica e comprende al suo interno numerosi geni protagonisti dei fenomeni infiammatori che potrebbero essere coinvolti nella malattia.

Terapia

A tutt'oggi non esiste una terapia efficace per la sindrome da stanchezza cronica.

In generale tutte le terapie tentate – farmacologiche e non (cognitivo-comportamentali, fisiochinesiterapeutiche e riabilitative) – hanno avuto scopo palliativo.

I cardini della terapia restano il sostegno emotivo del malato, la riduzione della sintomatologia e un miglioramento funzionale (qualità della vita)³¹. I trattamenti farmacologici hanno compreso l'uso di immunomodulanti (immunoglobuline), psicofarmaci (sedativi, antidepressivi, ansiolitici), antivirali (aciclovir), cortisonici con o senza azatioprina, ampligen (un intercalante del RNA) con effetti scarsi. Una revisione completa con una valutazione dell'efficacia è stata svolta sia da Whiting³² che da De Meirleir³³. Si consiglia l'uso di antidepressivi triciclici per una sintomatologia depressiva reattiva concomitante alla CFS e per le turbe del sonno. Alprazolam (Xanax) viene spesso suggerito come ansiolitico, anche se può causare dipendenza. Le mialgie sono spesso trattate con FANS o con supplementi di magnesio.

La terapia non farmacologica ha dato risultati più promettenti. Una terapia cognitivo-comportamentale è stata impiegata con discreto successo per aumentare l'attività dei pazienti e per insegnare loro strategie di adattamento efficaci. Un'altra terapia che ha dato risultati soddisfacenti anche se pur sempre palliativa, è una riabilitazione basata sull'esercizio aerobico graduato. L'efficacia di queste due terapie è prolungata nel tempo e migliora la qualità della vita nei pazienti, in attesa di terapie più mirate ed efficaci.

Costituzione di una banca biologica

In Italia non era stata ancora costituita una banca biologica. Da circa un anno il Laboratorio di Immunogenetica dell'Università di Pavia sta raccogliendo sangue periferico e siero da pazienti provenienti dall'Italia continentale, affetti da sindrome da stanchezza cronica, che abbiano una diagnosi certificata da un Centro di riferimento. La banca biologica prevede la conservazione a -80°C di DNA e RNA estratto dai linfociti del sangue periferico e di siero dei pazienti di CFS. Finora è stato raccolto sangue da 50 pazienti che hanno dato il loro consenso informato al prelievo.

Si studieranno i polimorfismi genomici dei geni della classe III del sistema HLA, i polimorfismi delle principali citochine coinvolte nell'infiammazione e di altri geni del sistema immune tramite metodiche di biologia molecolare e cellulare. Dal cDNA ottenuto per retrotrascrizione dell'RNA si potranno svolgere studi di espressione genica di geni che potrebbero essere coinvolti nella malattia. Il siero sarà utilizzato per lo studio di proteine dell'infiammazione: in particolare per il polimorfismo della quarta componente del complemento sierico (C4). Lo studio sarà di tipo caso-controllo, in quanto si confronteranno i dati ottenuti dai malati con i dati di soggetti sani per capire se ci sono differenze nella frequenza dei genotipi delle due popolazioni messe a confronto.

Studiando geni del sistema immune nei pazienti affetti da sindrome da stanchezza cronica, si possono avere informazioni preziose per la diagnosi, la suscettibilità alla malattia, l'eterogeneità fenotipica della malattia ed ottenere utili indicazioni al fine di individuarne le cause e quindi la terapia più efficace.

Bibliografia

1. Henderson DA, Shelokov A. Epidemic neuromiasthenia-clinical syndrome NEJM 1959; 260: 757-64.
2. 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: 387-89.
3. 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.
4. 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: 953-59.
5. De Meirleir K, Peterson DL, De Becker P, et al. From laboratory to patient care. In: Chronic fatigue syndrome: a biological approach. Boca Raton: CRC Press 2002.
6. 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.
7. Klonoff DC. Chronic fatigue syndrome. Clin Infect Dis 1992; 15: 812-23.

8. 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.
9. Lloyd AR, Hickie I, Boughton CR, Spencer O, Wakefield D. Prevalence of chronic fatigue syndrome in an Australian population. *Med J Aust* 1990; 153: 522-28.
10. 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: 435-41.
11. 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.
12. 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: 1520-23.
13. 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.
14. Tournier JN, Drouet E, Jouan A. The Gulf war syndrome. *Presse Méd* 2002; 31: 3-9.
15. 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: 1-13.
16. 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.
17. Patarca R. Cytokines and chronic fatigue syndrome. *Ann N Y Acad Sci* 2001; 933: 185-200.
18. 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.
19. Gupta S, Vayuvegula B. A comprehensive immunological analysis in chronic fatigue syndrome. *Scand J Immunol* 1991; 33: 319-27.
20. 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.
21. Cleare AJ, Miell J, Heap E, Sookdeo S, Young L, Malhi GS, et al. Hypothalamo-pituitary-adrenal axis dysfunction in chronic fatigue syndrome, and the effects of low-dose hydrocortisone therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 3545-54.
22. Kelley KW, Bluthé RM, Dantzer R, Zhou JH, Shen WH, Johnson RW, et al. Cytokine-induced sickness behavior. *Brain Behav Immun* 2003; 17: S112.
23. 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.
24. Dantzer R. Innate immunity at the forefront of psychoneuroimmunology. *Brain Behav Immun* 2004; 18: 1-6.
25. Walsh CM, Zainal NZ, Middleton SJ, et al. A family history of chronic fatigue syndrome. *Psych Gen* 2001; 11: 123-28.
26. Hickie I, Kirk K, Martin N, et al. Unique genetic and environmental determinants of prolonged fatigue: a twin study. *Psychol Med* 1999; 29: 259-68.
27. 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: 192-99.
28. 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.
29. 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: s154-56.
30. Underhill JA, Mahalingam M, Peakman M, Wessely S. Lack of association between HLA genotype and chronic fatigue syndrome. *Eur J Immunogenet* 2001; 28: 425-28.
31. Klonoff DC. Chronic fatigue syndrome. *Clin Infect Dis* 1992; 15: 812-23.
32. 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: 1360-68.
33. De Becker P, McGregor NR, DeSmet K, De Meirleir K. Current advances in CFS therapy. In: *Chronic fatigue syndrome: a biological approach*. Boca Raton: CRC Press 2002.