

Ce.Ri.Fo.S.

### Correlazioni ormonali in pazienti fibromialgici FMS e con sindrome dell'affaticamento cronico CFS.

(Correlazione delle sindromi con l'asse ipotalamo-ipofisi)

Peci S.

---

#### Title

Correlazioni ormonali in pazienti fibromialgici FMS e con sindrome dell'affaticamento cronico CFS.

#### Key words

Fibromialgia, Chronic Fatigue Syndrome,

#### Parole chiave

Fibromialgia, CFS, Sindrome d'affaticamento cronico,

#### Aspetti clinici ormonali

Legami con il cortisolo, inclusione dei recettori glucocorticoidi in un modello dell'asse ipotalamo-pituitario-surrenale rivela bistabilità in pazienti con CFS e FMS

#### Classificazione

Inclusione dei recettori glucocorticoidi in un modello dell'asse ipotalamo-pituitario-surrenale rivela bistabilità [Concetto che sembra mutuato dalla fisica e che in pratica indica un disequilibrio del sistema]

Il CDC ritiene che la "risposta allo stress" – quella parte del corpo responsabile di far accelerare il corpo durante situazioni stressanti ( ad esempio esercizio (fisico), infezioni etc.) - giochi un ruolo importante nella CFS e FMS.

Si è trovata indicazione che in pazienti con CFS e FMS siano impossibilitati a mantenere l'omeostasi, cioè, hanno difficoltà a far tornare i loro sistemi ad uno stato di non-stress dopo uno stress.

---

Cerifos Centro Ricerca e Formazione  
Scientifica Milano

Cerifos via Ronchi 16/8  
20134 Milano Italia  
Email: [progettiricerca@cerifos.it](mailto:progettiricerca@cerifos.it)

### Sindrome da affaticamento cronico (CFS) e Fibromialgia (FMS)

#### Introduzione

Con la Sindrome dell'affaticamento cronico (CFS) e la Fibromialgia (FMS) c'è abbondante evidenza che c'è una disfunzione dell'asse HPA di origine centrale nella CFS e nella FM ma l'esatto livello o livelli sono meno chiari. I dati sono conformi a una disfunzione combinata di disfunzione ipotalamica e ipofisaria per CFS e FM ma per la CFS una disfunzione ipofisaria dominante mentre per i pazienti FM una disfunzione più ipotalamica e sovra ipotalamica dominante. Ciò è conforme a fatto che l'ipotalamo ha proprietà di modulazione del dolore e la disfunzione dell'ipotalamo è nota per aumentare la sensazione di dolore.

L'asse HPA è un incredibile complesso gruppo di tessuti neuronali specializzati, ove l'ipotalamo è la parte più complessa del sistema nervoso centrale. L'ipotalamo consiste di regioni definite arbitrariamente in qualche modo e di nuclei che comprendono nuclei para ventricolare, arcuato, sovra chiasmatico, anteriore, ventro mediale, dorso mediale, posteriore e sopraottico con estese interazioni con diversi meccanismi afferenti ed efferenti del talamo, del ganglio basale, della corteccia cerebrale, della formazione reticolare e dei centri viscerali del tronco cerebrale.

La formazione reticolare e i centri viscerali del tronco cerebrale sono connessi con l'ipotalamo attraverso il peduncolo mammillare e il fascicolo dorso-longitudinale. C'è anche un significativo apporto attraverso il locus ceruleus, il nucleo vagale, il grigio periacqueduttale e i nuclei del tratto solitario e dalla corteccia piriforme e dell'amigdala, nuclei olfattivi e l'ippocampo. Dato che gli studi supportano chiaramente la disfunzione

dell'HPA a livelli ipofisario e ipotalamico, non sorprende che il livello preciso e il meccanismo non siano chiari.

I potenziali meccanismi che avvengono nella CFS comprendono la disfunzione ipofisaria con risposta ridotta dei corticotropi ipofisari, aumentato feedback negativo e/o insufficienza nella secrezione di CRH ipotalamico. I pazienti FM hanno più una disfunzione a livello ipotalamico o hanno un anomalo input insieme ad una risposta ridotta surrenalica all'ACTH. C'è evidenza convincente di una regolazione centrale della sensibilità surrenale all'ACTH (179). E' interessante notare che, pazienti depressi sono caratterizzati da una iperattività di tutti i componenti dell'asse HPA, comprendendo anche una aumentata sensibilità all'ACTH da parte delle surrenali ed un aumento dell'espressione mRNA del CRH, con conseguente ipercortisolemia. Data la complessità dell'interazione neuronale in questo sistema, è improbabile che la precisa natura della disfunzione dell'asse HPA nei pazienti CFS/FM sarà chiarita nel prossimo futuro. Questo certamente non vuol dire che questi pazienti non debbano essere trattati sicché tale comprensione non sia completa.

#### Legami con il cortisolo

Inclusione dei recettori glucocorticoidi in un modello dell'asse ipotalamo-pituitario-surrenale rivela bistabilità [Concetto che sembra mutuato dalla fisica e che in pratica indica un disequilibrio del sistema- NdT]

Il CDC ritiene che la "risposta allo stress" – quella parte del corpo responsabile di far accelerare il corpo durante situazioni stressanti ( ad esempio esercizio [fisico], infezioni etc.)- giochi un ruolo importante nella CFS. Hanno trovato alcune indicazioni che i pazienti CFS siano impossibilitati a mantenere l'omeostasi", cioè, hanno difficoltà a far tornare i loro sistemi ad

uno stato di non-stress dopo uno stress. Gli studi sullo stress allostatico devono determinare se i pazienti CFS siano in uno stato di stress biologico cronico.

Dopo aver trovato maggiori percentuali di mutazione in una serie di risposte allo stress i genetisti del CDC hanno mirato ad una, quella del gene del recettore glucocorticoide (NR3C1), che determina quanto rapidamente le cellule rispondono al principale ormone dello stress, il cortisolo. Una analisi estensiva di questo gene – il primo del suo tipo fatto nella CFS – ha riscontrato che non solo erano presenti percentuali maggiori di mutazione nella CFS ma che esse erano associate con la gravità dei sintomi. Una mutazione scoperta in un sottogruppo di pazienti CFS era associata con proporzioni particolarmente alte di fatica e disabilità. Queste scoperte suggeriscono che le cellule, nei pazienti CFS, rispondono in maniera anomala al cortisolo. In questo documento, un modello matematico sviluppato dai ricercatori del CDC esamina quanto sia significativo il ruolo che, queste mutazioni in questi recettori, possono giocare sul funzionamento del principale sistema di risposta allo stress nel corpo, l'asse ipotalamo-ipofisi-surrenali (HPA).

L'asse HPA è essenziale per il mantenimento dell'omeostasi del corpo in risposta allo stress: cioè, è responsabile prima dell'aumento dei livelli di attività del corpo per rispondere all'evento stressante e poi della loro diminuzione una volta che lo stress sia passato. Gli stressors vanno da stress fisici come l'esercizio e i cambiamenti nella temperatura all'infezione, la paura, etc. Persino un atto così semplice come stare in piedi impone una sorprendente grande varietà di stressor nel corpo. Almeno due cose possono andar male con questo sistema; può accadere che non si riesca ad attivare il sistema dello stress abbastanza per affrontare lo stress che il corpo sta sperimentando o che non si

riesca a spegnerlo dopo che lo stress è finito. La prima ipotesi sembra essere quello che accade nella CFS.

L'asse ipotalamo-ipofisi-surrenali (asse HPA) gioca un ruolo importante nel corpo e le sue attività sono state descritte prima ma questo modello è il primo che include l'attività del recettore glucocorticoide. Alcuni ricercatori ritengono che misurare semplicemente i livelli degli ormoni, citochine etc sia troppo rozzo per spiegare la CFS; che il problema stia nelle interazioni tra queste sostanze e le cellule che si suppone vengano colpite. Il dr. De Meirleir, per esempio, ha suggerito che i pazienti CFS siano ipotiroidei non perché siano bassi i livelli tiroidei (generalmente non lo sono) ma perché i recettori per l'ormone tiroideo sono stati distrutti. Questo modello dà una visione simile dell'asse HPA.

In questo studio la squadra di specialisti in data mining [analisi matematica eseguita su database di grandi dimensioni- NdT], matematici, statistici e biologi molecolari del dr. Vernon, ha analizzato come la risposta cellulare al cortisolo colpisca un aspetto dell'asse HPA, l'ipofisi.

**L'asse HPA:** l'asse HPA risponde allo stress come segue:

Uno stressor stimola l'ipotalamo a rilasciare l'ormone di liberazione di corticotropina (CRF(H))

Una rete di capillari porta il CRF direttamente alla ghiandola pituitaria dove questo la sollecita a rilasciare adenocorticotropina (ACTH).

L'ACTH viene quindi trasportato nel flusso sanguigno sino alle ghiandole surrenali e le stimola a produrre e rilasciare cortisolo (idrocortisone) nel sangue.

Quando il cortisolo raggiunge livelli abbastanza alti segnala all'ipotalamo e alla ghiandola pituitaria di disattivare la risposta allo stress; cioè di ridurre la produzione di CRF e ACTH. Il cortisolo inoltre blocca la produzione delle citochine infiammatorie da parte delle cellule immunitarie, inibisce la

secrezione di altri ormoni e neuropeptidi coinvolti nella risposta allo stress e induce le cellule immunitarie chiamate linfociti a distruggersi.

La prima parte del punto quattro è la parte più importante; le cellule rispondono al cortisolo solo quando il cortisolo raggiunge un certo livello. Cosa determina questo punto? Il numero di recettori glucocorticoidi presenti nella cellula. Il cortisolo non può influenzare una cellula se questa non si lega con un recettore glucocorticoide (GR) (come il cortisolo). Una volta che lo fa cambia la forma di questo recettore in modo che questo possa scivolare nel nucleo e alterare l'attività del gene. E' solo a questo punto che il cortisolo comincia ad avere effetto sulla cellula.

Le persone con alti valori di recettori glucocorticoidi nelle cellule reagiranno molto velocemente al cortisolo e, di conseguenza, fermeranno la risposta allo stress molto velocemente. Le persone con bassi valori di recettori glucocorticoidi, d'altro canto, permetteranno ai livelli di cortisolo di crescere – e alla risposta allo stress di continuare – per un tempo molto più lungo prima che la cellula li disattivi.

Alti livelli di recettori glucocorticoidi (GR) = un pronto stop della risposta allo stress

Bassi livelli di GR= una risposta allo stress vigorosa

Naturalmente è più complicato di così – lo è sempre. Una delle cose che i GR fanno è di creare sistemi di reazioni negative scatenando la produzione di più GR e di più cortisolo. Aumentando la produzione dei GR la cellula diventa più recettiva al cortisolo e ciò renderebbe sempre più facile per il corpo disattivare la risposta allo stress come questo [il cortisolo] fa la sua comparsa. Alti livelli di cortisolo cronici (cioè una cronica risposta allo stress) sono associati alla depressione, al danno al sistema nervoso simpatico e ad una insufficiente risposta immunitaria.

D'altro canto, poiché il corpo non vuole impantanarsi in una situazione nella quale non possa rispondere allo stress, usa il cortisolo per disattivare l'interruttore velocemente. Dato che il cortisolo sopprime i suoi due fattori a monte, CRH e ACTH, la produzione di cortisolo in realtà inibisce la produzione di ulteriore cortisolo ( e quindi dei GR) in modo da riportare la risposta allo stress ad uno stato di prontezza vigile. Il corpo dovrebbe essere in grado di attivare velocemente la risposta allo stress e di disattivarla velocemente e l'interazione tra cortisolo e i GR dovrebbe permettergli di fare questo.

Nondimeno, naturalmente, ci sono dei problemi. Che tipo di problemi? Le mutazioni del gene che codifica i GR- le stesse mutazioni comunemente riscontrate nei pazienti CFS. Alcune mutazioni codificherebbero bassi livelli di recettori glucocorticoidi- questi hanno probabilmente una funzione protettiva; altre codificherebbero livelli di recettori glucocorticoidi più alti del normale- questi probabilmente porterebbero ad una cattiva salute- e sembrano essere quelle più comuni nei pazienti CFS. Questi ricercatori hanno cercato di determinare quale effetto abbiano queste mutazioni sull'attività dell'asse HPA. Lo hanno fatto incorporandoli in un modello di funzionalità dell'asse HPA focalizzato sulla ghiandola pituitaria.

**Il modello:** Questo gruppo ha dapprima esaminato gli effetti che le mutazioni dei GR hanno sulla risposta allo stress, variando le percentuali nelle quali i GR sono prodotti e degradati. [Essi] hanno scoperto che nelle persone che tendono a produrre un più basso numero di recettori GR, i loro livelli di GR ritornano velocemente alla norma dopo l'evento stressante. Gli autori hanno chiamato queste persone "costituzionalmente sane...cioè (essi erano) impenetrabili all'asse HPA sregolato, non importa quanto fossero stressati". Un altro gruppo aveva livelli di GR fluttuanti tra alti e bassi, e un terzo gruppo – che hanno chiamato

gruppo “costituzionalmente malato”- era caratterizzato da valori cronicamente alti di GR e livelli cronicamente bassi di cortisolo.

Hanno poi esaminato differenti tipi di stress (stress di breve durata, una serie di più lunghi reiterati stressor e uno stato cronicamente stressante) che influenzano la produzione di cortisolo e GR.

Hanno scoperto che un unico stress di breve durata si risolveva in una temporanea diminuzione di produzione di cortisolo e in un aumento temporaneo di produzione di GR con un pronto ritorno alla norma. Se gli stressor avvenivano a distanza troppo ravvicinata (2 ore di stress ogni 8 ore per 24 ore), comunque, il sistema non era capace di tornare velocemente alla norma e i livelli di cortisolo e ACTH calavano e i livelli di GR diventavano cronicamente alti. Ricordate che il legame dei GR con il cortisolo determina un aumento della produzione di GR. Sotto stress cronico (10 ore di stress ininterrotte) il sistema essenzialmente andava in tilt, i livelli di cortisolo e ACTH calavano e i livelli di GR crescevano ma rimanevano alti molto dopo che lo stress era finito. Sino a 50 ore dopo – il limite del test- i livelli dei GR ancora non erano calati; questo scenario sembra spingere la risposta allo stress in uno stato cronicamente malato nel quale la risposta allo stress è enormemente inibita. Non appena il cortisolo fa la sua apparizione, segnala alle cellule di disattivare la risposta allo stress; cioè di fermare la crescente disponibilità di energia, di smettere di combattere l'infezione, etc.

Questo è un risultato non riscontrato nei precedenti modelli di studio. Ciò suggerisce che nelle persone con mutazioni che incrementano la produzione di GR (come alcuni pazienti CFS) lo stress reiterato o cronico può spingere l'interazione cortisolo/asse HPA in un nuovo stabile stato insano caratterizzato da ipocortisolismo e ad una ipersensibilità al cortisolo. [I

ricercatori] hanno notato che questo scenario collima con ciò che sappiamo sulla funzionalità dell'asse HPA nella CFS- che nella sua totalità è lento nel riprendersi dagli stress.

Ci possono essere altre conseguenze date da cronici alti livelli di GR? Una delle cose che fa l'ACTH è regolare la crescita e la grandezza delle ghiandole surrenali e ci sono stati diversi resoconti di ghiandole surrenali piccole nella CFS. Ricordate che stiamo analizzando soltanto un aspetto dell'attività del cortisolo; si è scoperto che il cortisolo influenza più di 1000 geni delle cellule epatiche.

Ancora non sappiamo se ciò sia una manifestazione primaria o secondaria della CFS. Le maggiori percentuali di mutazione nel gene NR3C1 indicano che i pazienti CFS hanno una tendenza a produrre livelli più alti del normale di GR nelle loro cellule. E' intrigante che questo modello possa produrre uno stato di malattia cronica che è scatenato da un singolo evento e che persiste dopo che lo stressor è stato rimosso – uno scenario che diversi medici e ricercatori credono che si accordi con la CFS. Ma l'ipocortisolismo nella CFS riflette semplicemente anni di stress cronico o gioca un ruolo chiave in ciò che appare essere un collasso multi-sistemico di proporzioni epiche?

Per rispondere a questa domanda abbiamo bisogno di uno studio che esamini l'attività dell'asse HPA mentre le persone vengono colpite dalla CFS e abbastanza sorprendentemente ne abbiamo uno. Uno studio finanziato dal NIH sotto la direzione del dr. Taylor sta esaminando, tra le altre cose, i livelli salivari di cortisolo e ACTH in pazienti con infezione da mononucleosi/ febbre ghiandolare dato che un sottogruppo di questi viene colpito da CFS.

Un modello matematico non può essere una cosa facile con cui confrontarsi. Che i CDC si prendano il tempo e l'onere di confrontarsi con uno indica che credono che questo aspetto dell'asse HPA sia molto importante, forse non

solo nella CFS. L'ipocortisolismo è stato riscontrato in diverse altre condizioni croniche. Uno si chiede se il CDC stia cercando più ampie applicazioni di questo modello.

I CDC si sono attaccati all'asse HPA come un cane affamato che rosicchia un osso ma non sono i soli. Un gruppo di ricerca guidato da Anthony Cleare ha esaminato la funzionalità dell'asse HPA e il cortisolo nella CFS per anni. Questo ultimo studio indica che i CDC hanno preso la giusta decisione di focalizzarsi sui GR nel loro modello dell'attività dell'asse HPA.

C'è disaccordo sull'incidenza e il significato della disfunzione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrenalico (HPA) nella sindrome dell'affaticamento cronico e nella Fibromialgia (FMS). Gli studi che utilizzano i test di stimolazione centrale attiva, compreso l'ormone rilasciante corticotropina (CRH) il test da stress insulinico (IST) e i test con d-fenfluramina, ipsapirone, interleuchina -6 (IL-6) e metirapone, hanno dimostrato che la disfunzione dell'asse HPA di origine centrale è presente nella maggior parte di questi pazienti. In ogni modo, i test di stimolazione ACTH (ormone adenocorticotropo) e i test del cortisolo basale non sono abbastanza sensibili per individuare questa disfunzione centrale e l'esito è quindi stato di controversia e confusione sull'incidenza della disfunzione dell'asse HPA in queste condizioni e sulla appropriatezza delle cure. Anche se, sia i pazienti CFS sia i pazienti FM hanno mostrato di avere la disfunzione centrale dell'HPA, la disfunzione nella CFS è a livello ipofisi-ipotalamo mentre la disfunzione nella FM è più collegata alla disfunzione a livello dell'ipotalamo e del sopraipotalamo. Poiché trattamenti a base di bassi dosaggi fisiologici del cortisolo (< 15 mg) hanno dimostrato di essere sicuri e che i test dinamici di routine con ACTH non hanno una adeguata sensibilità diagnostica, è

ragionevole fare un esperimento terapeutico con dosi fisiologiche di cortisolo alla maggior parte dei pazienti con CFS e FM, specialmente quelli che hanno sintomi conformi alla disfunzione surrenale, hanno pressione bassa o hanno i livelli di cortisolo basale bassi o nel limite inferiore.

### Conclusioni

C'è una complessa interazione della disfunzione dell'asse HPA in questi pazienti, e sta diventando chiaro che la maggior parte dei pazienti CFS e FM soffrono di una disfunzione adenocorticale clinicamente significativa. I correnti metodi di indagine sono molto scarsi nella valutazione dell'area di disfunzione in queste complesse interazioni, ma nonostante ciò, tutti gli studi che utilizzano i test IST, CRH e/o metirapone hanno mostrato risultati anomali in questi pazienti. Gli studi che utilizzano i livelli di cortisolo urinario delle 24 ore hanno considerevolmente mostrato una disfunzione dell'asse HPA con soltanto pochi studi che mostravano livelli normali nei pazienti CFS e FM. Nel complesso il test di stimolazione con ACTH si è dimostrato anomalo in circa il 50% dei pazienti CFS/FM. Questa sarebbe la percentuale che ci si aspetterebbe se il 100% dei pazienti avesse la disfunzione centrale dell'asse HPA, dato che questi test hanno una sensibilità molto scarsa e ci si aspetta che non individuino circa il 50% di questi pazienti. Inoltre, l'inaccuratezza della maggior parte dei test per il cortisolo comunemente usati confonde i risultati. Il test di stimolazione con ACTH ha chiaramente mostrato una insufficiente sensibilità per differenziare i pazienti CFS e FM con disfunzione dell'asse HPA con quelli con funzionalità normale. Un risultato normale non può essere usato con alcuna fiducia in questi pazienti per escludere una disfunzione significativa; perciò, non può essere raccomandato come un test utile per elaborare il

trattamento in questi pazienti. Anche i test di stimolazione più centrale non sono consigliati per un uso di routine clinica perché l'interpretazione è problematica, sono gravosi e costosi e comportano molto più rischio del più appropriato trattamento, un esperimento terapeutico di dosi fisiologiche di cortisolo.

Una terapia fisiologica sostitutiva di cortisolo a dosi tra 5 e 15 mg/di ha dimostrato di essere sicura, on pochi o nessun rischio associato, e possiede il potenziale per benefici clinicamente significativi. Il trattamento con cortisolo comporta molti meno rischi e un maggiore potenziale di utilità dei trattamenti considerato standard nella cura della CFS/FM, compresi gli antidepressivi, i rilassanti muscolari e i narcotici. L'evidenza attuale supporta l'uso di dosi fisiologiche di cortisolo come un componente appropriato di un protocollo di trattamento multisistemico per la CFS e la FM, e un esperimento terapeutico di cortisolo potrebbe essere preso in considerazione per la maggior parte di questi pazienti, specialmente per quelli con segni o sintomi conformi ad una disfunzione surrenale, con pressione bassa e/o livelli plasmatici che sono bassi o nel limite inferiore dei valori normali.

Vent'anni di ricerche sulla CFS hanno rivelato molte scoperte biologiche circa il modo nel quale questa malattia colpisce il corpo.

La Sindrome dell'affaticamento Cronico non è una forma di depressione, e molti pazienti con la CFS non hanno nessun disordine psichiatrico diagnosticabile.

Come con la maggior parte delle malattie croniche alcuni pazienti CFS diventano depressi a causa dell'impatto della loro malattia con la loro vita, ma molti studi hanno scoperto che la maggioranza non aveva esperienza di depressione prima dell'insorgenza della malattia.

C'è uno stato di attivazione immune cronica e di bassa qualità nella CFS. C'è evidenza di cellule T attivate, di

attivazione di geni che riflette un'attivazione immune e livelli incrementati degli elementi chimici del sistema immunitario chiamate citochine. C'è una sostanziale evidenza di una scarsa funzionalità delle cellule Natural Killer (NK)- cellule dei globuli bianchi importanti nel combattere le infezioni virali. Gli studi differiscono su come si possa incrementare il numero di cellule NK nei pazienti CFS.

Sono state scoperte anomalie nella materia bianca del cervello nei pazienti CFS, attraverso le immagini della risonanza magnetica. Ci sono tipicamente piccole aree (frazioni di 2,54 cm) proprio sotto la corteccia cerebrale, l'area estrema degli emisferi cerebrali. Sono state osservate anche differenze nel volume della materia grigia.

Sono state scoperte anomalie nel metabolismo cerebrale, come indicato dalla tomografia computerizzata ad emissione di fotoni singoli SPECT e dalla tomografia ad emissione di positroni PET. Altre ricerche indicano che c'è qualcosa che non va nel metabolismo energetico e nella catena di trasporto degli elettroni ossidativi nei mitocondri dei pazienti CFS.

I pazienti CFS sperimentano anomalie nei sistemi multipli neuroendocrini nel cervello, particolarmente depressione dell'asse Ipotalamo- Pituitario-surrenalico (HPA), ma anche nell'asse ipotalamo-prolattina e nell'asse ipotalamo-ormone della crescita.

L'indebolimento cognitivo è comune nei pazienti CFS. Le anomalie più frequentemente documentate sono difficoltà con il processo di apprendimento, la memoria e/o l'attenzione.

Sono state trovate anomalie del sistema nervoso autonomo da numerosi ricercatori indipendenti. Queste comprendono incapacità del corpo di mantenere la pressione sanguigna una volta in piedi, una risposta anormale della frequenza cardiaca alla posizione eretta ed un anormale accumulo di

sangue nelle vene delle gambe. Alcuni studi hanno anche scoperto bassi livelli di volume sanguigno.

I pazienti CFS hanno disordinate espressioni geniche che sono importanti nel metabolismo energetico. L'energia deriva da certi naturali processi chimici che sono elaborati da enzimi all'interno delle cellule. Questi enzimi sono controllati da geni specifici. Altre ricerche genomiche stanno rivelando un coinvolgimento dei geni connessi all'attività dell'asse HPA, del sistema nervoso simpatico e della funzione immunitaria.

C'è evidenza di più frequenti infezioni attive latenti con vari Herpes virus e enterovirus. Gli Herpes virus comprendono Epstein Barr, HHV-6 e citomegalovirus. Altri agenti infettivi, come il batterio che causa la malattia di Lyme, il virus Ross River e la febbre Q possono colpire i CFS.

## Terapie biologiche

(nuove frontiere terapeutiche)

E' in corso uno studio con le terapie di ultima generazione, farmaci autologhi denominati citochine autologhe, che sostituiscono quella funzione immunomodulante che i farmaci corticosteroidi come il cortisolo non hanno, anche se dosati in modo specifico e soggettivo.

L'utilizzo di citochine autologhe racchiude una serie di fattori immuno-endocrinomodulanti che sono i due fattori dominanti per una terapia di sistema e per questo tipo di sindrome.

Si tratta di uno studio specifico su 32 pazienti trattati in 2 anni, affiancati da un gruppo di controllo di 12 pazienti per la verifiche di stabilità terapeutica.

Questo studio, a due anni dal suo inizio, ha dimostrato che i pazienti trattati con le terapie citochiniche autologhe, pur affiancati da una serie di appropriati suggerimenti terapeutici e comportamentali, gli stessi, utilizzati anche dal gruppo di controllo, stanno riacquistando più sensibilità e

presentano meno recidive con forme acute sempre più rade.

Inoltre dal punto di vista fibromialgico dei cofattori delle sindromi, si sta verificando un notevole miglioramento della memoria e un significativo accorciamento dei tempi di recupero, per quanto riguarda il secondo aspetto si sono accorciati notevolmente i tempi di recupero post fatica..

Alcuni casi hanno dimostrato la regressione totale della sindrome, specialmente se la terapia viene ripetuta semestralmente.

\\Come attenti ricercatori stiamo valutando le differenze cliniche tra questi due gruppi di persone; attualmente sono stati elaborati solo gli aspetti epidemiologici etiopatologici, in attesa di quelle biomolecolari.

In anamnesi sono emerse due grosse contraddizioni. Nei due gruppi sono emerse grosse differenza in base alla durata della manifestazione della sindrome +/- 5 anni e in relazione all'intensità delle terapia con psicofarmaci già praticate + 25%.

La conclusione è che, se la sindrome è presente da + 10 anni e se sono state fatte cure con forti dosi di antidepressivi e antipsicotici, i risultati di questa terapia sono molto lenti a manifestarsi. L'attuale difficoltà è la reperibilità di strutture idonee e autorizzate a produrre questo tipo di soluzione dal plasma autologo.

## Bibliografia

- 1 Nishizawa S, Benkelfat C, et al. Differences between males and females in rates of serotonin synthesis in human brain. Proc National Acad Sci USA 94:5308-13, 1997.
- 2 Zubietta JK, Smith YR, et al. u-opioid receptor-mediated antinociceptive responses differ in men and women. J Neurosci 22(12):100-107, Jun 15, 2002.
- 3 Bennett R. The Scientific Basis for Understanding Pain in Fibromyalgia. The Oregon Fibromyalgia Foundation. <http://www.myalgia.com>
- 4 Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, et al. The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Fibromyalgia:

Report of the Multicenter Criteria Committee. Arthrtss Rheum 33:160-172, 1990.

5 Demitrack MA, Crofford LJ. Evidence for and pathophysiologic implication of hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysregulation in fibromyalgia and chronic fatigue syndrome. Ann N Y Acad Sci840:684-97, May 1, 1998.

6 Mountz JM, Bradley LA, Modell JG, et al. Fibromyalgia in women. Abnormalities in regional cerebral blood flow in the thalamus and caudate nucleus are associated with low pain thresholds. Arthrtss Rheem 38:926, 1995.

7 Iadarola MJ, Max MB, Berman KF. Unilateral decrease in thalamic activity observed in positron emission tomography in patients with chronic neuropathic pain. Pain 63:55-64, 1995.

8 Frey LD, Locher JT, Hrycaj P, et al. Determination of regional rate of glucose metabolism in lumbar muscles in patients with generalized tendomyopathy using dynamic 18F-FDG PET. (German) ZRheumatol 51:238-242, 1992.

9 Donaldson M, Donaldson CCS, Mueller HH, Sella G. qEEG pattern, psychological status and pain report in fibromyalgia sufferers. Amer J Pain Manag 2003.

10 Clauw D, Ward K, Katz P, Rajan S. Muscle intracellular magnesium levels correlate with pain tolerance in fibromyalgia [FM]. Arthrtss Rheum 37(Suppl):S29, 1994.

11 Yunus MB, Aldag JC. Restless legs syndrome and leg cramps in fibromyalgia syndrome: a controlled study. BrttMed J 312:1336-1339, 1996.

12 Lessard JA, Russell JJ. In Ibid

13 Goldstein JA. Chronic Fatigue Syndromes: The Limbic Hypothesis. Haworth Medical Press. Binghamton, New York, 1993.

14 Michiels V, Chuydts, Fischler B. Attention and verbal learning in patients with chronic fatigue syndrome. J Int Neuropsychol Soc 4(5):456-466, 1998.

15 Donaldson CCS, Sella GE, Mueller HH. Fibromyalgia: a retrospective study of 252 consecutive referrals. Can J Clin Med 5(6):116-127, June 1998.

16 Frey LD, Locher JT, Hrycaj P, et al. (Determination of regional rate of glucose metabolism in lumbar muscles in patients with generalized tendomyopathy using dynamic 18F-FDG PET.) (German) Z Rheumatol51:238-242, 1992.

17 Moldofsky H, Scarisbrick P, England R, et al. Musculoskeletal symptoms and non-REM sleep disturbances in patients with "fibrositis syndrome" and healthy subjects. PsychosomMed 37(4):341-351, 1975.

18 Simpson LO: Nondiscocytic erythrocytes in myalgic encephalomyelitis. N Z Med J 102(864):126-127, 1989.

19 Crofford LJ, Pillemer SR, Kalogeras KT, et al. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis perturbations in patients with fibromyalgia. Arthrtss Rheum 37:1583-1592, 1994.

20 Neeck G, Riedel W. Thyroid function in patients with fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol* 19:1120-1122, 1992.

21 Bennett RM, Clark SR, Burckhardt CS, Cook D. IGF-1 assays and other GH tests in 500 fibromyalgia patients. *J Musculoske Pain* 3(Suppl 1):109, 1995.

22 Ng SY. Hair calcium and magnesium levels in patients with fibromyalgia: a case center study. *J Manipulat Physio Ther* 22(9):586-593, 1999.