

F. CIONI

Le esperienze in ambito oncologico sulla Sindrome da Fatica Cronica come modello di riferimento nel trattamento generale della stanchezza

PROGRESS IN NUTRITION
VOL. 15, N. 2, 126-132, 2013

Introduzione

La stanchezza fisiologica è una condizione ben nota, che possiamo definire come una sensazione di difficoltà o incapacità a eseguire un determinato lavoro fisico o mentale, da cui è possibile recuperare con un adeguato rifornimento idrico e dietetico e/o un sufficiente periodo di riposo.

La condizione fisiologica in cui è più facile studiare la stanchezza è il lavoro o lo sforzo fisico protratto. In questo caso si possono sperimentare due componenti dell'affaticamento: quella periferica o muscolare e quella centrale o mentale. L'affaticamento muscolare chiama in causa diversi fattori fra cui la deplezione dei depositi di glicogeno, l'accumulo di acido lattico secondario all'overstress dei sistemi aerobici ed alla conseguente attivazione del metabolismo anaerobico, l'esaurimento delle scorte dei fosfageni (ATP e CP) e variazioni del pH. La fatica centrale è invece sostenuta da meccanismi diversi fra cui l'aumento a livello cerebrale dello ione ammonio e del triptofano ed il calo della glicemia. Questi meccanismi fisiologici possono risultare accentuati in varie situazioni fisiologiche e para-fisiologiche, ma sono in ge-

nerale ben gestibili con un corretto allenamento e con una adeguata gestione dei recuperi e della supplementazione nutrizionale.

Quando questo non è possibile la fatica inizia ad assumere rilevanza clinica, configurando una serie di quadri progressivamente ingravescenti, che possono presentare andamento ciclico ricorrente o diventare un problema cronico. Si parla in questo caso di fatica acuta, auto-limitata o prolungata, quadri i cui confini con la fisiologia sono molto labili e in definitiva legati alla soglia di tolleranza individuale, e di astenia, cioè di una situazione in cui i movimenti, quando possibili, sono eseguiti con lentezza e poca energia che ha come conseguenza una riduzione oggettivamente misurabile della forza muscolare. L'astenia di per se è un sintomo aspecifico, riconducibile a numerose malattie sistemiche e/o neuro-muscolari, ma può anche presentarsi in assenza di altri sintomi e di cause (astenia idiopatica).

Una stanchezza che si protrae da almeno sei mesi e che condiziona ed inficia le normali capacità di lavoro fisico e mentale del soggetto, configura infine il quadro della Sindrome da Fatica Cronica, che può essere la conseguenza di serie patologie inter-

Direttore Scientifico *Progress in Nutrition*

Address for correspondence:
Dr. Federico Cioni
federicocioni@mattioli1885.com

nistiche o neoplastiche, ma che può a sua volta manifestarsi “*sine materia*” configurando un quadro clinico che alcuni Autori collocano nell’ambito delle Sindromi Funzionali (1), un complesso di quadri clinici, diversi ma in parte sovrapponibili, prevalentemente caratterizzati da sintomi soggettivi, sofferenza e disabilità e meno da specifiche anomalie oggettive di struttura o funzione. Tra questi si riconoscono la Sindrome del colon irritabile (IBS), la Fibromialgia (FM), la Sindrome da fatica cronica (CFS), il Disturbo da stress post-traumatico (PTSD) e la Sindrome delle gambe senza riposo (RLS). Si tratta di condizioni cliniche oltremodo fastidiose e limitanti per il paziente, spesso genericamente attribuite allo “stress”, che non di rado faticano a trovare attenzione da parte del curante (2-9). Anche la definizione del problema dal punto di vista epidemiologico non è agevole. La maggior parte dei pazienti con sindromi funzionali sono di sesso femminile (75-90%). IBS e FM sono piuttosto frequenti nella popolazione generale (10% e 3%, rispettivamente) (3-9).

La prevalenza di CFS conclamata appare limitata nella popolazione adulta generale (0.2% - 0.4%) (5), andando però incontro ad un’impennata in sottogruppi di pazienti, quali i malati oncologici. In questo caso sono descritti in letteratura picchi di prevalenza che si attestano attorno al 59-96% nei pazienti sot-

toposti a chemioterapia, al 65-100% nei radiotrattati e al 30% nei sopravvissuti a lungo termine (10). Il numero sempre maggiore di pazienti che fa riferimento al proprio medico di medicina generale lamentando una generica stanchezza (fino al 25% delle visite ambulatoriali secondo alcune statistiche) desta però alcuni interrogativi (11). Una volta esclusa la presenza di concause organiche ed anche se la diagnosi di CFS è dubbia, resta infatti la necessità di dare una risposta a pazienti che comunque lamentano un disagio, sia pure solo “funzionale”, ma che comunque merita una risposta clinica concreta, pena il rischio che percentuali sempre più alte di pazienti facciano ricorso a metodiche di cura cosiddette “alternative”, spesso non validate.

In questi casi non sembra azzardato avvalersi delle più recenti evidenze emerse da studi clinici condotti in ambito oncologico, i cui risultati possono costituire un modello esportabile in altri ambiti terapeutici.

La Sindrome da Fatica Cronica

La Sindrome da Fatica Cronica (o CFS, acronimo di *Chronic Fatigue Syndrome*) è, come definita nel dicembre 1994 dal Gruppo di Studio Internazionale sulla Sindrome da Stanchezza Cronica costituito dal CDC (Centers for Disease

Control) di Atlanta, U.S.A.)(12), una situazione di fatica cronica persistente per almeno 6 mesi non alleviata da riposo e che si manifesta con piccoli sforzi, tali da determinare una sostanziale riduzione dei livelli precedenti delle attività occupazionali, sociali e personali del soggetto affetto. Per confermare la diagnosi devono inoltre devono essere presenti 4 o più dei seguenti sintomi, per un periodo di almeno 6 mesi:

- disturbi della memoria e della concentrazione tali da ridurre i precedenti livelli di attività occupazionale e personale;
- faringite;
- dolori delle ghiandole linfonodali cervicali e ascellari;
- dolori muscolari e delle articolazioni senza infiammazione o rigonfiamento delle stesse;
- cefalea di tipo diverso da quella eventualmente sofferta dal paziente in precedenza;
- sonno non ristoratore;
- debolezza successiva ad esercizio fisico che perdura per almeno 24 ore.

Anche altri sintomi tipici della CFS, variabili da individuo ad individuo, possono essere presenti, quali:

- irritabilità;
- depressione (da intendersi come variazione percepita del tono dell’umore);
- febbre o febbre;
- disturbi della vista.

Per una corretta diagnosi di CFS occorre, prima di tutto, tenere in debita considerazione la eventuale presenza di condizioni mediche/patologiche che possano giustificare (anche se a volte solo in parte), la presenza dei sintomi tipici della CFS, quali patologie infettive (batteriche, virali, parassitarie), epatiti B o C, disturbi psichici rilevanti (depressione maggiore, schizofrenia), abuso di sostanze alcoliche o stupefacenti ed obesità. Devono essere tenute in considerazione anche alcune malattie neurologiche quali la sclerosi multipla, senza dimenticare i disturbi endocrini, con particolare riferimento alle condizioni di alterata funzionalità tiroidea. Ancora, situazioni patologiche quali l'anemia, il diabete mellito e l'insufficienza surrenalica o gli squilibri del calcio e del sodio vanno ricercati ed esclusi (Tab. 1: cause di CFS).

Infine tra le cause più frequenti e spesso sottovalutate di CFS vi è l'assunzione, specie se non controllata, di farmaci quali sedativi, ipnotici, tranquillanti, analgesici, steroidi e betabloccanti.

Sottotipi di CFS sono la Sindrome da fatica post-virale (PVFS dall'inglese *Post-Viral Fatigue Syndrome*) che si manifesta in seguito a una malattia di tipo influenzale, ad encefalomyelite mialgica (*Myalgic Encephalomyelitis* o ME) o ad altre infezioni virali e la

CFS-cancer related. Non a caso l'ambito clinico in cui la CFS è stata studiata in modo più approfondito resta certamente quello oncologico: in questi pazienti la qualità della vita può essere fortemente compromessa da questo disturbo, oltre che dal pesante carico sintomatologico della malattia primaria cui si sommano gli effetti collaterali del trattamento antineoplastico. Proprio in questi pazienti sono stati validati strumenti di valutazione diagnostica, come l'ICD 10 (International Classification of Diseases).

Dal punto di vista nosologico e diagnostico, sebbene la CFS sia classificata dall'Organizzazione Mondiale della Sanità nell'ambito delle malattie del sistema nervoso, l'eziologia della CFS è al momento sconosciuta. Anche se l'esecuzione di alcuni test di laboratorio è consigliata in fase di diagnosi differenziale (Tab. 2) allo stato attuale non esiste un bio-marker certo di malattia. La diagnosi è quindi eminentemente clinica (Tab. 3) e può basarsi su algoritmi diagnostici come quello presentato in Figura 1.

Il management clinico della CFS

Ad oggi non disponiamo di alcun farmaco specifico per il trattamento della CFS. Studi condotti con sostanze quali immunoglobuline ad alte dosi, magnesio, acetilcarnitina, antivirali come aciclovir ed

amantidina, immunomodulatori quali la timopentina non hanno dato risultati definitivi. Di conseguenza, allo stato attuale la terapia farmacologica della CFS è ancora oggetto di studio.

Il management clinico della CFS si basa quindi su di una serie di interventi che comprendono, almeno nella fase iniziale, percorsi informativi, educazione motoria e nutrizionale, eventuale implementazione di strategie di integrazione selettiva e counselling psicologico. Nel caso in cui la sintomatologia si faccia più seria si passerà a strategie assistenziali e terapeutiche via via più aggressive (10).

Pur essendo ad oggi in presenza di schemi terapeutici non ancora standardizzati vale la pena di evidenziare un nuovo approccio terapeutico in possesso di dati di fase II pubblicati e di fase III recentemente oggetto di pubblicazione (11). Si tratta dell'utilizzo di un prodotto assolutamente naturale a base di *Panax Quinquefolius* (Ginseng Americano) con una titolazione standardizzata del contenuto in principi attivi (ginsenosidi) (12).

I ginsenosidi sono un gruppo di sostanze chimiche appartenenti alla famiglia delle saponine, veri e propri profarmaci, dotati di attività documentata, su diversi organi e apparati (SNC, apparato cardiovascolare, ecc). I ginsenosidi sono presenti in diverse concentrazioni nelle principali varietà di Ginseng (*Panax*

Tabella 1 - Le principali cause di affaticamento

Causa	Sintomi o Segni
Cardiorespiratoria	
Malattia cardiaca, insufficienza cardiaca congestizia	Dispnea, crepiti all'auscultazione, pressione venosa giugulare elevata, edema alla caviglia, mormorii, suoni extra cardiaci
BPCO	Labbra cianotiche, espirazione prolungata, respiro sibilante, iperinsufflazione polmonare, cianosi
Endocrinologica	
Malattia di Addison	Ipotensione, pigmentazione in pieghe della pelle, cicatrici e mucosa buccale
Diabete mellito compensato	Poliuria, polidipsia, calo ponderale
Ipotiroidismo	Intolleranza alla temperatura, aumento di peso, gozzo o noduli della tiroide, cambiamenti della pelle e dei capelli, stitichezza, ritardo fase di rilassamento dei riflessi
Gastrointestinale	
Tumori maligni	Melena, sangue rosso vivo nelle feci, anoressia
Celiachia	Steatorrea, perdita di peso, ritardo di crescita
Malattia epatica cronica	Ittero, eritema palmare, malattia di Dupuytren, epatosplenomegalia
Cirrosi biliare primaria	Prurito, escoriazioni, xantelismi, epatosplenomegalia, clubbing
Ematologica	
Anemia	Menometrorragia, pallore, tachicardia, mormorio dell'eiezione sistolica
Autoimmune	Artralgia, rash
Emocromatosi	Pigmentazione grigio ardesia, ginecomastia, epatosplenomegalia, aritmie cardiache
Mancanza di ferro	Sclera blu
Infettive	
Infezione da HIV, epatite virale	Storia di iniezione di droga, sesso non protetto
Infezione da virus Epstein-Barr	Mal di gola, linfadenopatia, epatosplenomegalia
Malattia virale	Storia di infezione virale (gastroenterite, influenza, infezione da citomegalovirus, infezioni da parvovirus, ...)
Muscoloscheletrica	
Artrite reumatoide	Artrite infiammatoria, deviazione ulnare, deformità a collo di cigno o fiore, noduli reumatoidi
Neurologica	
Malattia cerebrovascolare	Precedenti sintomi cerebrovascolari
Sclerosi multipla	Difetti del campo visivo, tendine profondo asimmetrico o riflessi plantari, atassia, nistagmo
Miastenia grave	Affaticabilità muscolare e debolezza (peggio con ripetute attività, meglio con il riposo)
Morbo di Parkinson	Tremore, rigidità, bradicinesia
Sclerosi laterale amiotrofica	Indebolimento dei motoneuroni superiori
Oncologica	
Tumori solidi	Perdita di peso, linfadenopatia, epatosplenomegalia, massa in seno, testicolo, pelle o altra area, effetto dopo il trattamento (radioterapia, chemioterapia)
Linfoma, leucemia	Linfadenopatia, eruzioni cutanee, epato-splenomegalia, sudorazione notturna, perdita di peso
Autoimmune	
Lupus eritematosus sistemico	Rush malare, deformità articolare

Tabella 2 - Test di laboratorio iniziali per pazienti con stanchezza prolungata o cronica

• Emocromo con formula
• VES
• Urea sierica, elettroliti e livelli di creatinina
• Calcio e fosfato sierici
• GPT, GOT, γ GT
• TSH, FT3, FT4
• Glicemia a digiuno
• CPK
• Analisi complete urine (proteinuria, glucosuria, ematuria)
• Ferritina
• Test di gravidanza sulle urine nelle donne in età fertile

ginseng, *P. Notoginseng*, *P. quinquefolius*) (13, 14). La validità dei dati di fase III nel trattamento della “fatigue” oncologica (11), conferma il ruolo del Ginseng Americano opportunamente standardizzato nel proprio contenuto di sostanze attive, come efficace promettente prodotto ad uso terapeutico negli stati di fatigue correlata alla malattia tumorale. A riprova di questo, altri studi sono in fase di progettazione anche con l’obiettivo di determinare parametri di laboratorio che possano essere di supporto per il monitoraggio dell’effetto del *Panax Quin-*

quefolius sulla fatigue (p. es. livelli di cortisolo e citochine). L’effetto adattogeno ed aptoprotettivo del Ginseng, cioè la capacità di aiutare l’organismo ad adattarsi agli sforzi mantenendo nel contempo un soddisfacente equilibrio, è nota da tempo soprattutto nei paesi di cultura orientale (12).

Conclusioni

La CSF è una entità clinica complessa e nosologicamente ben definita, riconducibile a cause infetti-

ve, immunologiche, psichiatriche, neurologiche ed oncologiche, ambito nel quale sono stati condotti la maggior parte degli studi clinici più recenti. I meccanismi patogenetici più fini alla base della CSF sono ancora in parte da chiarire, così come è ancora oggetto di studio la strategia terapeutica più efficace. In assenza di trattamenti farmacologici risolutivi l’approccio clinico si basa su interventi di tipo psico-comportamentale, sulla mobilizzazione controllata del paziente, sul supporto dietetico e sull’integrazione nutrizionale.

D’altra parte, sia pure in assenza di diagnosi certa di CSF, è estremamente frequente la necessità di confrontarsi con casi di affaticamento cronico e/o ricorrente e di vera e propria astenia, le cui cause restano spesso non chiarite, ma che nondimeno necessitano di una risposta terapeutica.

In questi casi appare quindi più che appropriato utilizzare come modello di trattamento le esperienze condotte in ambito oncologico, per esempio utilizzando estratti di Ginseng Americano, essenza vegetale il cui effetto adatto-

Tabella 3. Sintomi diagnostici di CFS

• disturbi della memoria e della concentrazione tali da ridurre i precedenti livelli di attività occupazionale e personale;
• faringite;
• dolori delle ghiandole linfonodali cervicali e ascellari;
• dolori muscolari.
• dolori articolari senza infiammazione o rigonfiamento delle stesse;
• cefalea di tipo diverso da quella eventualmente sofferta dal paziente in precedenza;
• sonno non ristoratore;
• debolezza successiva ad esercizio fisico che perdura per almeno 24 ore.

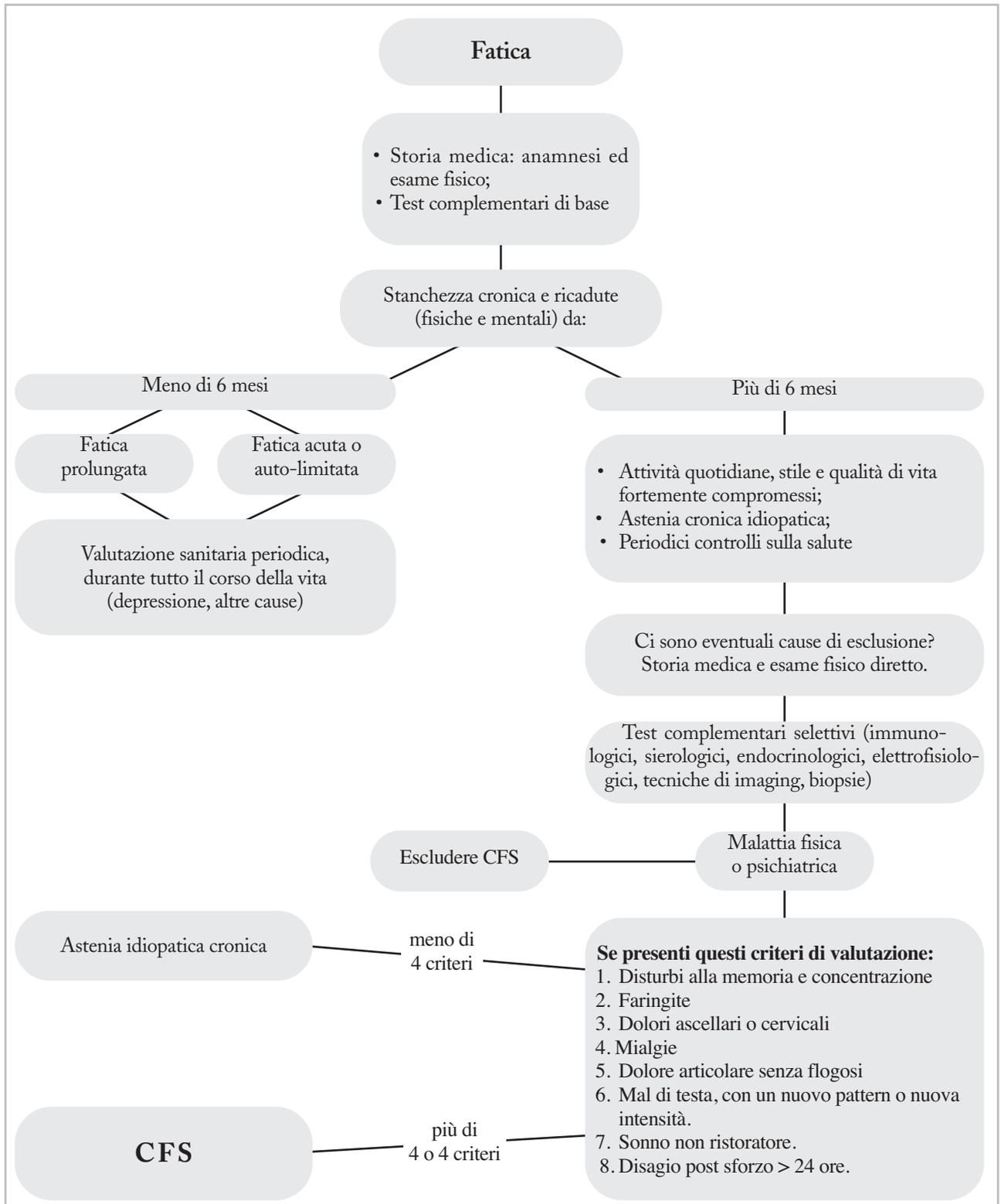


Figura 1. Algoritmo per diagnosi di CFS

geno e apotropico è noto da secoli e trova oggi sempre maggiori conferme in letteratura.

Pur non costituendo un sussidio ergogeno utilizzabile allo scopo di incrementare a breve termine le prestazioni sportive (15), il Ginseng ha dimostrato, tra gli altri effetti, una significativa capacità di modulare e risolvere la fatica soprattutto di origine centrale, in sottogruppi critici come i malati oncologici: costituisce quindi una potenziale arma terapeutica, naturale, ben tollerata e quindi molto maneggevole, potenzialmente efficace nel trattamento delle diverse tipologie di fatica ricorrente o cronica, andando dalle forme più leggere di stanchezza idiopatica fino ai quadri di CFS conclamata.

Non dimentichiamoci di quanto spesso le condizioni di stress quotidiano (difficilmente evitabile) e quelle parafisiologiche tipiche di alcuni status (gravidanza e menopausa in primis) comportino periodi quantomeno transitori di sensazione di affaticamento protratto, pesante e continuo con le quali risulta estremamente difficile convivere: riuscire a modulare questi quadri con un presidio naturale e sicuro come il

Ginseng Americano potrebbe rappresentare una soluzione efficace, ben tollerata e di costo contenuto.

Bibliografia

1. Barsky AJ, Borus JF. Functional somatic syndromes. *Ann Intern Med*, 130:910–921, 1999
2. Goldenberg DL. Pharmacological treatment of fibromyalgia and other chronic musculoskeletal pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 21:499–511, 2007
3. Hungin AP, Chang L, Locke GR, Dennis EH, Barghout V. Irritable bowel syndrome in the United States: prevalence, symptom patterns and impact. *Aliment Pharmacol Ther*, 21:1365–1375, 2005
4. Kalia M. Assessing the economic impact of stress: the modern day hidden epidemic. *Metabolism*, 51:49–53, 2002
5. Prins JB, van der Meer JWM, Bleijenberg G. Chronic fatigue syndrome. *Lancet*, 367:346–355, 2006
6. Staud R, Rodriguez ME. Mechanisms of disease: pain in fibromyalgia syndrome. *Nat Clin Pract Rheumatol*, 2:90–98, 2006
7. Winkelman JW, Allen RP, Tenzer P, Hening W. Restless legs syndrome: nonpharmacologic and pharmacologic treatments. *Geriatrics*, 62:13–16, 2007
8. Wolfe F, Ross K, Anderson J, Russell IJ, Hebert L. The prevalence and characteristics of fibromyalgia in the general population. *Arthritis Rheum*, 38:19–28, 1995
9. Yunus MB. Central sensitivity syndromes: a new paradigm and group nosology for fibromyalgia and overlapping conditions, and the related issue of disease versus illness. *Semin Arthritis Rheum*, 37:339–352, 2008
10. Barton DL, Soori GS, Bauer B et al. Pilot study of *Panax quinquefolius* (American ginseng) to improve cancer-related fatigue: a randomized, double-blind, dose-finding evaluation. *Supportive Care in Cancer* 18 (2), 179–187, 2009
11. Barton DL, Liu H, Dakhil SR, Linquist B, Sloan JA, Nichols CR, McGinn TW, Stella PJ, Seeger GR, Sood A, Loprinzi CL. Wisconsin Ginseng (*Panax quinquefolius*) to improve cancer-related fatigue: a randomized, double-blind trial, N07C2. *J Natl Cancer Inst*. 2013 Aug 21; 105(16): 1230–8. doi: 10.1093/jnci/djt181. Epub 2013 Jul 13.
12. Scaglione F. Ginseng Americano (*Panax Quinquefolius*) dalla farmacologia all'applicazione clinica, *Acta biomedica*, Vol. 83, Quaderno 2-2012
13. Bae EA., Han MJ, Kim EJ, Kim DH, Transformation of ginseng saponins to ginsenoside rh2 by acids and human intestinal bacteria and biological activities of their transformants." *Archives of Pharmacal Research* 27,1, 61–67, 2004
14. Dog HK, Chemical Diversity of *Panax ginseng*, *Panax quinquefolium*, and *Panax notoginseng*, *J Ginseng Res*, 36(1): 1–15, 2012
15. Bahrke MS, Morgan WP, Stegner A. Is ginseng an ergogenic aid? *Int J Sport Nutr Exerc Metab*, 19(3):298–322, 2009