

Sintomi vaghi ed aspecifici

Stress dell'asse HPA e infiammazione cronica

Sintomi vaghi ed aspecifici (Medically Unexplained Symptoms, MUS)

Nella maggior parte delle visite effettuate presso gli ambulatori di Medicina Generale, il medico concentra la sua attenzione su dati clinici conclamati, caratterizzati da una sintomatologia chiaramente riconoscibile. Altri sintomi, che potrebbero essere definiti vaghi, quali stanchezza cronica, disturbi del sonno o dell'appetito, irritabilità del colon o stipsi, disturbi del tono o dell'umore, sindromi dolorose aspecifiche ecc., sono invece talvolta sottovalutati. Questi sintomi restano in gran parte non spiegati, non vengono cioè ricondotti alla precisa causa, patologia o disturbo. Nella letteratura anglosassone sono identificati con l'acronimo "MUS", Medically Unexplained Symptoms.

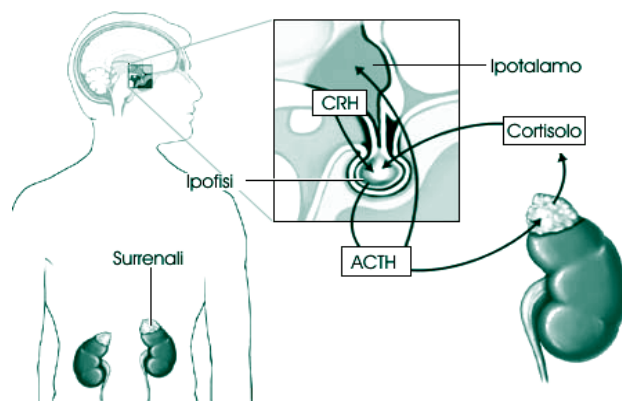
L'insorgenza dei MUS nei pazienti della medicina generale va facendosi sempre più frequente, ed in diverse occasioni^(1, 2, 11, 14, 17, 21) **sono state sottolineate le difficoltà insite nel trattamento di questi sintomi, sia da un punto di vista diagnostico che, conseguentemente, terapeutico.** Diviene quindi rilevante sottolineare il rischio che può celarsi dietro ad una diagnosi di natura psicosociale che, determinata dall'oggettiva difficoltà dell'indagine medica, può far sì che vengano trascurate delle patologie nascoste⁽¹⁷⁾.

La maggior parte delle pubblicazioni sull'argomento descrive una situazione la cui complessità ha inizio già dal colloquio con il paziente, che difficilmente riesce a comunicare in modo preciso i suoi stessi disagi e sintomi. **Non sembrano particolarmente convincenti i vari strumenti di classificazione tradizionali**, basati su interviste ai pazienti⁽¹²⁾, che, proprio a causa dell'assenza di dati concretamente misurabili, difficilmente possono sfuggire alla soggettiva percezione del paziente.

Un significativo passo in avanti, nella valutazione dell'impatto dei MUS, può essere invece compiuto qualora a questo tipo di interviste si affianchino degli strumenti precisi in grado di fornire misurazioni oggettive (vedi TomEEEx – Tomografia Elettrolitica Extracellulare o BIA-ACC – Analisi Clinica della Composizione Corporea) di parametri espressivi dello stato di salute del paziente.

Il ruolo dell'asse HPA e dell'infiammazione cronica

Il ritmo circadiano della secrezione del cortisolo rappresenta per il corpo un importante fattore endogeno di sincronismo, e dovrebbe essere armonizzato con il contingente stato di ricettività delle cellule e con le esigenze dell'organismo. In un soggetto sano infatti, la secrezione di CRH (ipotalamo) ed ACTH (ipofisi) sono particolarmente sensibili all'abbassamento notturno del livello di cortisolo⁽³⁶⁾, in modo da indurre all'acrofase (momento di massima concentrazione) del ritmo circadiano del

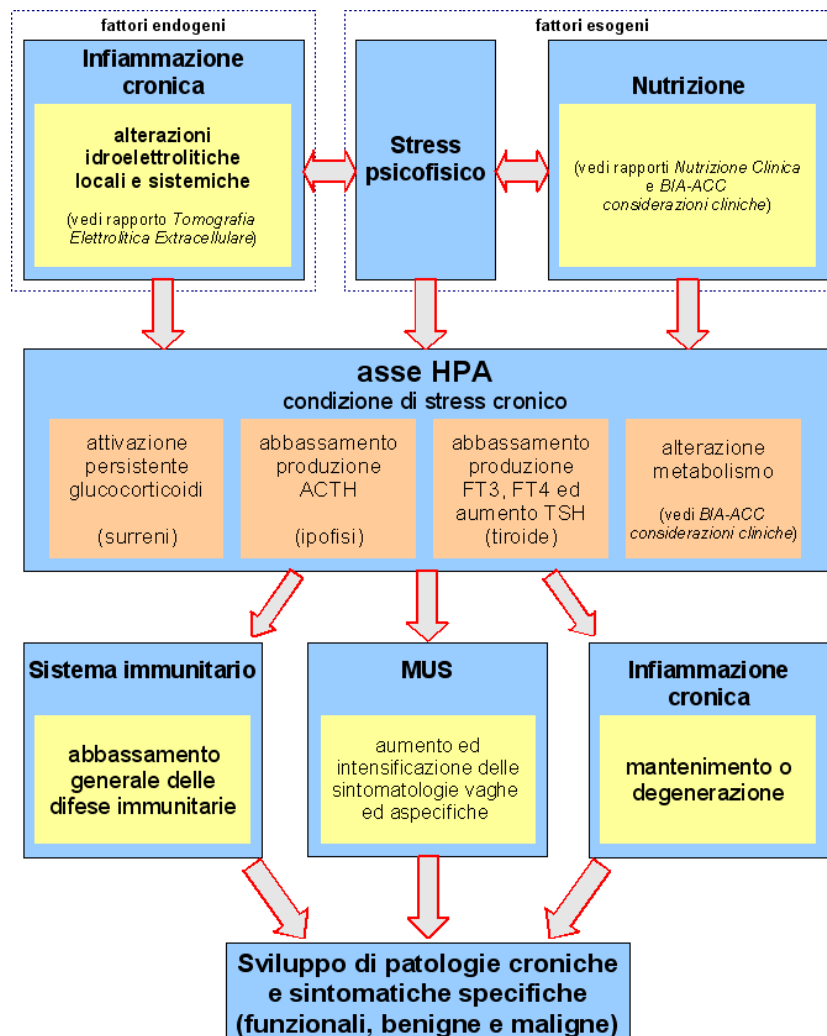


cortisolo circa mezz'ora dopo il risveglio, promuovendo la risposta e l'adattamento dell'organismo allo stress; l'aumento del livello del cortisolo, recepito dall'ipofisi, provoca a sua volta la progressiva diminuzione della secrezione di ACTH (regolazione retroattiva dell'HPA) e quindi il conseguente abbassamento dell'attività delle ghiandole surrenali e della secrezione del cortisolo.

Un'alterazione del ritmo circadiano dei glucocorticoidi però, ed in particolare un anomalo appiattimento del livello del cortisolo (quando, cioè, la sua secrezione risulti persistente nel tempo) legato ad una condizione di stress cronico dell'asse HPA, **si correla all'insorgenza di molte forme patologiche**, da qui l'esigenza di uno strumento pratico in grado di valutare la capacità di reazione e retroazione dell'asse HPA (vedi TomEEEx, algoritmo N.I.E. - neuroimmunoendocrino).

Gli studi sulle relazioni tra diverse condizioni patologiche e gli squilibri dell'asse HPA sono numerosi, ed hanno riscontrato evidenti legami tra livelli anomali di glucocorticoidi e patologie molto disparate, quali depressione^(2, 12), ansia ed attacchi di panico^(5, 33, 38), deficienza dell'ippocampo e relativa diminuzione delle capacità mnemoniche⁽⁶⁾, disturbi del sonno^(6, 7, 9, 19, 27), sindrome da affaticamento cronico (CFS)⁽²⁴⁾, fibromialgie e patologie autoimmuni^(10, 31), colon irritabile⁽²³⁾, ipertensione⁽³⁵⁾, disturbi alimentari ed obesità^(8, 18, 25, 26, 30, 32), forme reumatiche^(4, 20) ecc.

L'attivazione persistente dell'asse HPA può a sua volta essere causata dalla cronicizzazione di processi infiammatori^(28, 29); l'azione antinfiammatoria dei glucocorticoidi è però in questi casi destinata a declinare rapidamente anche a causa dello squilibrio rispetto alla ricettività delle cellule, mentre resteranno a carico dell'organismo l'aumento del livello dei glucocorticoidi, e l'alterazione dei relativi ritmi circadiani.



L'infiammazione cronica, dal punto di vista idroelettrolitico, è caratterizzata localmente da un aumento degli elettroliti extracellulari e da una perdita di elettroliti intracellulari e, a livello sistemico, da una disidratazione con perdita di elettroliti richiamati nei distretti infiammati, in quanto utili per il mantenimento stabile del pH extracellulare.

Extracellulare:		Intracellulare:	
Na+	92,8%	Na+	5,5%
Ca2+	3,2%		
K+	2,6%	K+	77,7%
Mg2+	1,3%	Mg2+	16,6%
Cl-	67,3%	Cl-	2,2%
HCO3-	15,6%	HCO3-	5,5%
Proteine-	10,4%	Proteine-	20%
Lipidi , acidi organici, SO4-, HPO4-	6,5%	Lipidi, acidi organici, SO4-, HPO4-	72,22%

Il persistere di questa perdita sistemica comporta un abbattimento delle riserve degli elettroliti, ed in particolare dei sistemi tampone fosfato e bicarbonato (vedi Approfondimenti sul pH tissutale extracellulare, stress ossidativo e considerazioni cliniche BIA-ACC).

Lo scompenso ionico nei distretti infiammati porta, perdurando, ad

un'alterazione del potenziale di membrana (determinato dalla differenza nella concentrazione degli elettroliti dentro e fuori dalla cellula), che può arrivare sino all'inversione della polarità.

Regolazione idroelettrolitica in presenza di infiammazione cronica

Per riportare l'asse HPA alla condizione fisiologica è necessario regolare l'equilibrio ionico nei distretti soggetti ad infiammazione cronica, al fine di normalizzare la secrezione di glucocorticoidi e poterne quindi ristabilire i ritmi circadiani fisiologici.

Le zone affette da processi infiammatori cronici sono caratterizzate da un alto livello di scambio ionico, e perciò da un flusso di corrente tale da generare un campo elettromagnetico rilevabile strumentalmente dal dispositivo terapeutico RegMatEx – Regolazione della Matrice Extracellulare. Dall'analisi spettrale del segnale acquisito, il dispositivo effettua, dopo opportuni procedimenti di correzione (potenziali, frequenze, e magnitudo), una stimolazione elettromagnetica selettiva di “compensazione ionica” in grado di riequilibrare il livello di scambio intra-extracellulare nei distretti soggetti ad infiammazione cronica, e quindi di ridurre il livello di flogosi abbassando conseguentemente la concentrazione di glucocorticoidi.

Per favorire l'azione strumentale sono ovviamente necessarie un'adeguata idratazione e la disponibilità preventiva, a livello sistemico, degli elettroliti fondamentali quali bifosfati, bicarbonati, magnesio, potassio e calcio (vedi approfondimenti sul pH tissutale e sullo stress ossidativo e preparazioni terapeutico-nutrizionali RegMatEx e report multicentrico performance terapeutica RegMatEx).

Bibliografia

1. Epstein RM, Shields CG, Meldrum SC, Fiscella K, Carroll J, Carney PA, Duberstein PR, *Physicians' responses to patients' medically unexplained symptoms*, Psychosom Med, 2006 Mar-Apr, 68(2):269-76;
2. Keller J, Flores B, Gomez RG, Solvason HB, Kenna H, Williams GH, Schatzberg AF, *Cortisol Circadian Rhythm Alterations in Psychotic Major Depression*, Biol Psychiatry, 2006 Feb 1;
3. Ringsberg KC, Krantz G, *Coping with patients with medically unexplained symptoms: work-related strategies of physicians in primary health care*, J Health Psychol, 2006 Jan, 11(1):107-16;
4. Cutolo M, Villaggio B, Otsa K, Aakre O, Sulli A, Serio B, *Altered circadian rhythms in rheumatoid arthritis patients play a role in the disease's symptoms*, Autoimmun Rev. 2005 Nov, 4(8):497-502;
5. Takahashi T, Ikeda K, Ishikawa M, Kitamura N, Tsukasaki T, Nakama D, Kameda T, *Anxiety, reactivity, and social stress-induced cortisol elevation in humans*, Neuro Endocrinol Lett, 2005 Aug, 26(4):351-4;
6. Buckley TM, Schatzberg AF, *Aging and the role of the HPA axis and rhythm in sleep and memory-consolidation*, Am J Geriatr Psychiatry, 2005 May, 13(5):344-52;

7. Buckley TM, Schatzberg AF, *On the interactions of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis and sleep: normal HPA axis activity and circadian rhythm, exemplary sleep disorders*, J Clin Endocrinol Metab, 2005 May, 90(5):3106-14;
8. Gluck ME, Geliebter A, Hung J, Yahav E, *Cortisol, hunger, and desire to binge eat following a cold stress test in obese women with binge eating disorder*, Psychosom Med, 2004 Nov-Dec;66(6):876-81;
9. Backhaus J, Junghanns K, Hohagen F, *Sleep disturbances are correlated with decreased morning awakening salivary cortisol*, Psychoneuroendocrinology, 2004 Oct, 29(9):1184-91;
10. Crofford LJ, Young EA, Engleberg NC, Korszun A, Brucksch CB, McClure LA, Brown MB, Demitrack MA, *Basal circadian and pulsatile ACTH and cortisol secretion in patients with fibromyalgia and/or chronic fatigue syndrome*, Brain Behav Immun, 2004 Jul, 18(4):314-25;
11. Woivalin T, Krantz G, Mantyranta T, Ringsberg KC, *Medically unexplained symptoms: perceptions of physicians in primary health care*, Fam Pract, 2004 Apr, 21(2):199-203;
12. Smith RC, Korban E, Kanj M, Haddad R, Lyles JS, Lein C, Gardiner JC, Hodges A, Dwamena FC, Coffey J, Collins C, *A method for rating charts to identify and classify patients with medically unexplained symptoms*, Psychother Psychosom, 2004 Jan-Feb;73(1):36-42;
13. Mello Ade A, Mello MF, Carpenter LL, Price LH, *Update on stress and depression: the role of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis*, Rev Bras Psiquiatr, 2003 Oct, 25(4):231-8;
14. Smith RC, Lein C, Collins C, Lyles JS, Given B, Dwamena FC, Coffey J, Hodges A, Gardiner JC, Goddeeris J, Given CW, *Treating patients with medically unexplained symptoms in primary care*, J Gen Intern Med, 2003 Jun, 18(6):478-89;
15. Chan O, Inouye K, Riddell MC, Vranic M, Matthews SG, *Diabetes and the hypothalamo-pituitary-adrenal (HPA) axis*, Minerva Endocrinol, 2003 Jun;28(2):87-102;
16. Gaillard RC, *[Interactions between the immune and neuroendocrine systems: clinical implications]*, J Soc Biol, 2003, 197(2):89-95;
17. Albrecht S, Naugle AE, *Psychological assessment and treatment of somatization: adolescents with medically unexplained neurologic symptoms*, Adolesc Med, 2002 Oct, 13(3):625-41;
18. Vicennati V, Ceroni L, Gagliardi L, Gambineri A, Pasquali R, *Comment: response of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis to high-protein/fat and high-carbohydrate meals in women with different obesity phenotypes*, J Clin Endocrinol Metab, 2002 Aug, 87(8):3984-8;
19. Rodenbeck A, Huether G, Ruther E, Hajak G, *Interactions between evening and nocturnal cortisol secretion and sleep parameters in patients with severe chronic primary insomnia*, Neurosci Lett, 2002 May 17;324(2):159-63;
20. Crofford LJ, *The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the pathogenesis of rheumatic diseases*, Endocrinol Metab Clin North Am, 2002 Mar, 31(1):1-13;
21. Reid S, Whooley D, Crayford T, Hotopf M, *Medically unexplained symptoms--GPs' attitudes towards their cause and management*, Fam Pract, 2001 Oct, 18(5):519-23;
22. Gaillard RC, *Interaction between the hypothalamo-pituitary-adrenal axis and the immunological system*, Ann Endocrinol (Paris), 2001 Apr, 62(2):155-63;
23. Eisenbruch S, Orr WC, *Diarrhea and constipation-predominant IBS patients differ in postprandial autonomic and cortisol responses*, Am J Gastroenterol, 2001 Feb, 96(2):460-6;
24. 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;
25. Epel E, Lapidus R, McEwen B, Brownell K, *Stress may add bite to appetite in women: a laboratory study of stress-induced cortisol and eating behavior*, Psychoneuroendocrinology, 2001 Jan, 26(1):37-49;
26. Vicennati V, Pasquali R, *Abnormalities of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in nondepressed women with abdominal obesity and relations with insulin resistance: evidence for a central and a peripheral alteration*, J Clin Endocrinol Metab, 2000 Nov, 85(11):4093-8;
27. Blazejova K, Nevsimalova S, Illnerova H, Hajek I, Sonka K, *[Sleep disorders and the 24-hour profile of melatonin and cortisol]*, Sb Lek, 2000, 101(4):347-51;
28. Harbuz MS, *Chronic inflammatory stress*, Baillieres Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 1999 Dec, 13(4):555-65;
29. Shanks N, Harbuz MS, Jessop DS, Perks P, Moore PM, Lightman SL, *Inflammatory disease as chronic stress*, Ann N Y Acad Sci, 1998 May 1, 840:599-607;
30. Leal AM, Moreira AC, *Food and the circadian activity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis*, Braz J Med Biol Res, 1997 Dec, 30(12):1391-405;
31. Harbuz MS, Conde GL, Marti O, Lightman SL, Jessop DS, *The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in autoimmunity*, Ann N Y Acad Sci, 1997 Aug 14, 823:214-24;
32. Van Cauter EV, Polonsky KS, Blackman JD, Roland D, Sturis J, Byrne MM, Scheen AJ, *Abnormal temporal patterns of glucose tolerance in obesity: relationship to sleep-related growth hormone secretion and circadian cortisol rhythmicity*, J Clin Endocrinol Metab, 1994 Dec, 79(6):1797-805;
33. Yehuda R, Boisoneau D, Mason JW, Giller EL, *Glucocorticoid receptor number and cortisol excretion in mood, anxiety, and psychotic disorders*, Biol Psychiatry, 1993 Jul 1-15, 34(1-2):18-25;
34. Tsigos C, Young RJ, White A, *Diabetic neuropathy is associated with increased activity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis*, J Clin Endocrinol Metab, 1993 Mar, 76(3):554-8;
35. Mantero F, Boscaro M, *Glucocorticoid-dependent hypertension*, J Steroid Biochem Mol Biol, 1992 Oct, 43(5):409-13;
36. Angeli A, *Glucocorticoid secretion: a circadian synchronizer of the human temporal structure*, J Steroid Biochem, 1983 Jul, 19(1B):545-54;
37. Zhurova MV, Lugovaia NA, *[Carbohydrate tolerance and islet apparatus function in patients with different forms of hypothyroidism]*, Probl Endokrinol (Mosk), 1983 May-Jun, 29(3):36-40;
38. Curtis GC, Nesse R, Buxton M, Lippman D, *Anxiety and plasma cortisol at the crest of the circadian cycle: reappraisal of a classical hypothesis*, Psychosom Med, 1978 Aug, 40(5):368-78.