

Stress, sintomatologia vaga ed aspecifica, infiammazione cronica

Sintomi vaghi ed aspecifici

Una parte preponderante della popolazione adulta soffre o ha sofferto in più occasioni di sintomatologia vaga ed aspecifica (MUS, Medically Unexplained Symptoms, secondo la definizione più accreditata dalla letteratura internazionale), categoria alla quale si riconduce una larga famiglia di disturbi di varia natura, che solo raramente sfocia in una diagnosi precisa, mantenendosi piuttosto di frequente entro i limiti di quadri clinici alterati, ma non al punto da apparire patologici.

La letteratura in materia ha conosciuto un notevole sviluppo dagli anni Ottanta ad oggi, prevalentemente a causa della crescente incidenza del fenomeno, considerato al giorno d'oggi come una delle problematiche più frequenti, dispendiose e di più complessa gestione nell'ambito della medicina generale.

- | | |
|--|---|
| • frequente sensazione di stanchezza generale; | • disturbi ormonali aspecifici; |
| • accelerazione del battito cardiaco; | • disturbi funzionali a carico dell'apparato cardio-circolatorio (es. ipertensione, ipotensione); |
| • difficoltà di concentrazione; | • cambio delle masse corporee non associate a cambiamenti nutrizionali (alterazioni metaboliche); |
| • attacchi di panico, crisi di pianto, depressione, frustrazione, ansia, sensazione di noia; | • irritabilità psicofisica; |
| • disturbi del sonno (insonnia e/o sonnolenza persistenti); | • abbassamento delle difese immunitarie con maggiore vulnerabilità alle malattie; |
| • alterazioni dell'apparato muscolo-scheletrico; | • cefalee; |
| • disturbi funzionali a carico dell'apparato gastro-intestinale; | • problemi dermatologici; |
| • alterazione della funzionalità della tiroide, | • disturbi della sfera sessuale. |

Alcuni disturbi riconducibili all'area dei MUS

Uno degli scogli iniziali rispetto alla formulazione di un approccio al fenomeno, è stato probabilmente il confinamento di questo genere di problematiche all'interno di una non meglio precisata area di disturbi psicosociali dai quali il medico generalista si discostava ritenendoli indirizzabili verso discipline specialistiche.

I passi in avanti compiuti nell'analisi delle interazioni fra i sistemi nervoso, endocrino ed immunitario, hanno dato vita a nuovi orizzonti nell'ambito della pratica clinica della medicina generale; in particolare grazie all'integrazione della copiosa letteratura in materia di stress.

Stress

La letteratura descrive lo "stress" come una forma di adattamento dell'organismo (si parla di "sindrome di adattamento") a degli stimoli chiamati "stressor".

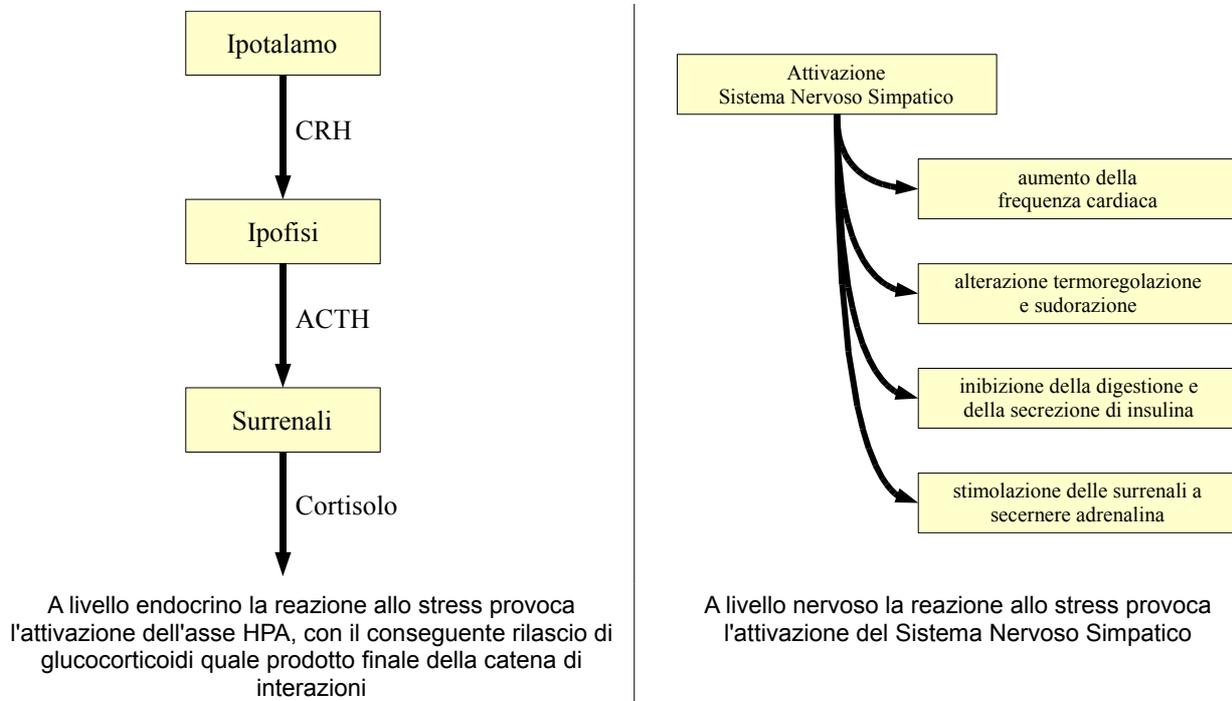
Lo stressor può essere definito genericamente quale elemento in grado di alterare lo stato omeostatico (la letteratura sull'argomento tende oggi a parlare di allostasi, più che di omeostasi) dell'organismo; detto elemento può assumere le forme più diverse, ed appartenere alle categorie più disparate: può essere infatti di natura psicosociale o strettamente fisica, ma la distinzione non comporta sostanziali differenze nei meccanismi di reazione dell'organismo.

Quello che attualmente è considerato sostanzialmente un dato di fatto, ha costituito a suo tempo una delle caratteristiche più inaspettate dello stress: indipendentemente dalla tipologia dello stimolo, sia esso un grave sforzo fisico o la preoccupazione per un esame, i meccanismi di

attivazione risultano straordinariamente simili.

Le reazioni agli stressor sono determinate dall'attivazione del sistema nervoso e di quello endocrino; in entrambi i casi la percezione degli stressor ha sede nel cervello, da cui si dipartono i segnali mediatori dello stress.

A livello endocrino, la reazione allo stress si estrinseca attraverso l'attivazione dell'asse HPA (Hypothalamic-Pituitary-Adrenal, ipotalamo-ipofisi-surrenali), che ha come ultima conseguenza la secrezione di glucocorticoidi ad opera della corteccia surrenale, mentre a livello nervoso, gli stressor comportano l'attivazione del Sistema Nervoso Simpatico.



Stando così le cose, non stupisce che la letteratura abbia documentato, e continui a documentare, le ricadute determinate dall'attivazione prolungata delle reazioni allo stress sullo stato di salute generale.

L'aumento di glucocorticoidi circolanti, la perdita della loro ritmicità circadiana e l'eccessiva attivazione del sistema nervoso simpatico, costituiscono già di per sé fattori di rischio diretti o indiretti per disturbi ad altissima incidenza, quali obesità ed ipertensione. Prima di arrivare a manifestazioni evidenti, l'attivazione persistente della risposta agli stressor si associa all'insorgere di MUS, e quando questi fenomeni non siano controllati e curati, il rischio di incorrere in patologie conclamate (solitamente ai danni del sistema più a rischio per lo specifico paziente) aumenterà conseguentemente.

In base alle istanze della comunità scientifica, quindi, i pazienti affetti da MUS andrebbero analizzati attentamente, al fine di precisare la genesi della sintomatologia e porre in essere le strategie terapeutiche più opportune.

Analisi dello stress mediante il dispositivo TomEEEx

La letteratura sullo stress ha classificato piuttosto rapidamente le fasi di reazione allo stress in base alla loro dinamica cronologica, che rispetta le fasi della cosiddetta GAS (General Adaptation Syndrome, sindrome di adattamento generale):

- **fase di allarme:** è la fase in cui lo stressor viene "recepito", ed in cui ha inizio la reazione allo stress secondo i meccanismi descritti in precedenza;
- **fase di adattamento o resistenza:** costituisce la fase di reazione vera e propria allo

stressor, volta al recupero dell'omeostasi; in base alle capacità di reazione dell'organismo, all'intensità o all'estensione degli stressor, o alla concomitanza con altri stressor pregressi, questa fase potrebbe avere un'evoluzione temporale normale oppure perdurare nel tempo senza arrivare al recupero dell'omeostasi, sconfinando nella fase successiva, detta di esaurimento;

- **fase di esaurimento:** si giunge a questa fase in caso di attivazione cronica o persistente della reazione allo stress; una volta raggiunta la fase di esaurimento, la reazione allo stress è semplicemente inadatta a ristabilire l'omeostasi dell'organismo; questa è la fase più dannosa, in quanto l'esposizione prolungata può aumentare il rischio di insorgenza di patologie fisiche e psichiche.

Lo stress, viene inoltre generalmente differenziato in base alle sue ultime conseguenze, secondo il principio che uno stressor può complessivamente ritenersi "positivo" o "negativo", in base al fatto che l'organismo sia o meno in grado di reagire ad esso e ristabilire l'omeostasi fisiologica; si parla in questo caso di:

- **eustress:** indica lo stress che porta ad una reazione di adattamento da parte dell'organismo, che riesce quindi a ricondursi in una situazione di omeostasi fisiologica; da questo punto di vista lo stressor iniziale assume i connotati di una stimolazione positiva dell'organismo, sia esso uno stimolo psicosociale costruttivo o piacevole, o una modulazione immunoendocrina funzionale;
- **distress:** è lo stress al quale l'organismo che comporta la perdita dell'omeostasi dell'organismo, solitamente associato ad un'attivazione eccessiva o persistente della reazione agli stressor, associabile in ultima battuta a scompensi emotivi o fisici.

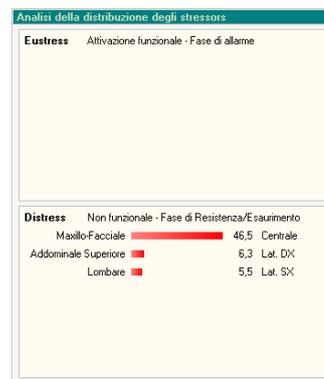
Uno dei principali problemi, relativamente alla diagnostica nell'ambito dello stress, è la grande varietà di elementi da prendere in considerazione come potenziali stressor, che coinvolge dagli stimoli psicosociali alle patologie organiche, dagli squilibri nutrizionali all'attività fisica.

Le esperienze in materia tendono solitamente ad essere contestualizzate rispetto a degli stressor circostanziati, proprio a causa della natura profondamente distinta degli stimoli, che potrebbero essere rilevati, in base al singolo caso, mediante un'intervista o un'analisi di laboratorio.

Al fine di individuare una metodologia comune ed applicabile nel contesto dello studio medico, è stato messo a punto il dispositivo TomEEEx (Tomografia Elettrolitica Extracellulare), la cui tecnologia è basata sull'analisi tomografica della bioimpedenza extracellulare.

Zone	BEC	ECR	Activator/Reaction
T ex-Tdx	99,8	53,9	■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■
C ex-Cdx	16,5	19,6	■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■
M ex-Mdx	44,9	38,6	■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■
L ex-Ldx	39,8	35,3	■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■
P ex-Pdx	16,7	16,3	■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■
T ex-Cax	30,2	27,6	■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■
T ex-Msx	42,9	41,0	■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■
C ex-Lsx	23,5	25,5	■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■
M ex-Lsx	31,6	27,8	■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■
L ex-Pax	24,1	22,4	■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■
M ex-Psx	22,0	21,0	■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■
T dx-Cdx	27,5	26,3	■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■
T dx-Mdx	51,6	49,4	■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■
C dx-Ldx	28,0	28,0	■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■
M dx-Ldx	51,0	44,9	■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■
L dx-Pdx	21,8	21,2	■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■
M dx-Pdx	21,2	20,6	■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■

Analisi delle fasi della reazione agli stressor nelle varie zone corporee al termine del test TomEEEx



Analisi della distribuzione e della tipologia dello stress al termine del test TomEEEx

L'applicazione del dispositivo in questo ambito è basata sulla misurazione differenziale della bioimpedenza di vari segmenti corporei, cioè sulla variazione dei parametri bioelettrici nel tempo,

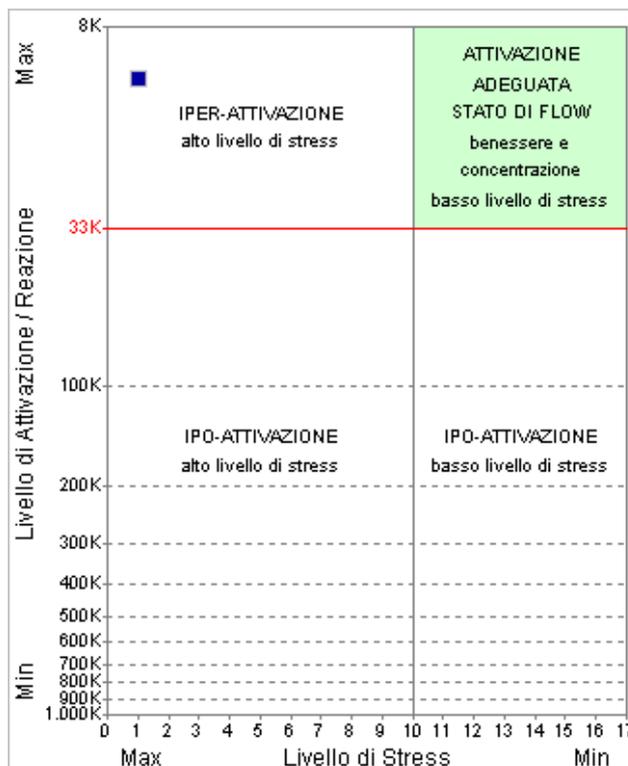
in seguito all'applicazione di uno stimolo stressogeno noto e costante (un segnale elettrico a bassa frequenza ed intensità, impercettibile per il paziente).

Attraverso le letture sequenziali della bioimpedenza, il sistema è in grado di evidenziare la capacità dell'organismo di ristabilire l'omeostasi fisiologica in una tempistica commisurata alla durata dello stimolo stressogeno, segnalando le zone in fase di esaurimento (denotate cioè dall'incapacità di uno spostamento verso l'omeostasi), quelle in fase di resistenza (in cui la regolazione è effettuabile secondo una tempistica fisiologica), e quelle in fase di allarme (in cui la regolazione è rapida e già evidente alla lettura successiva).

I dati sulla capacità di reazione delle singole zone, analizzati al termine della scansione, sono utilizzati dal sistema per individuare le regioni corporee soggette ad eustress e quelle soggette a distress.

Lo stato di funzionalità sistema di reazione agli stressor viene solitamente classificato mediante una rappresentazione cartesiana ripartita in quattro quadranti; sull'asse orizzontale viene rappresentato il livello di stress, cioè il numero di zone il cui livello di reazione resta entro la soglia della fase di allarme, mentre sull'asse verticale viene rappresentato il livello di reazione allo stress, che è riflesso dal valore misurato della resistenza cutanea (da 8K Ω a 1M Ω).

La resistenza cutanea deriva in massima parte dal grado di umidità della pelle, quindi dal grado di attivazione delle ghiandole sudoripare. Nonostante la principale funzione di dette ghiandole sia legata alla termoregolazione corporea, il loro grado di attivazione è fortemente correlato alle reazioni agli stressor, tanto da arrivare, in condizioni di stress cronico, ad alterazioni nella funzione di attivazione sia locali che sistemiche.



Analisi dello stato di funzionalità del sistema di reazione agli stressor

TomEEx, analisi della distribuzione idroelettrolitica e degli stati infiammatori

Il dispositivo è basato sulla tecnologia di misurazione della bioimpedenza extracellulare: attraverso varie coppie di elettrodi cutanei, una debolissima corrente nota a bassa intensità verrà "iniettata" nei tessuti corporei, ed in funzione dell'impedenza da questi opposta al passaggio della corrente, l'elettrodo di acquisizione misurerà una corrente variabile tra 0 e 100 μ A.

Grazie all'utilizzo di dieci distinti elettrodi, l'apparecchio è in grado di eseguire un scansione sequenziale di diversi accoppiamenti (chiamati "zone"), permettendo di misurare le diverse

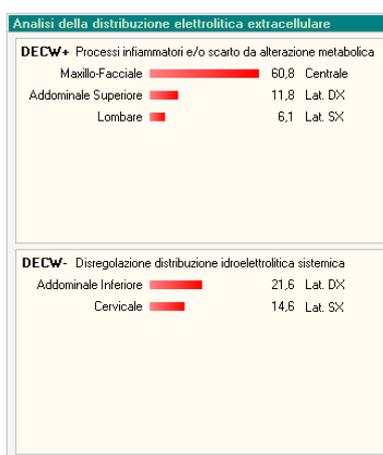
caratteristiche elettriche dei tessuti corporei in funzione della loro regione.

La bioimpedenza extracellulare è fondamentalemente determinata dalle concentrazioni idroelettrolitiche dell'ambiente extracellulare, ed è quindi in grado di informare sulla distribuzione dell'ECW (ExtraCellular Water, fluidi extracellulari), detta DECW.

L'aumento della DECW è riscontrabile nelle regioni edematose, ed è pertanto associabile alla presenza di processi infiammatori cronici o ad un aumento dello scarto da alterazioni metaboliche, mentre la sua diminuzione è legato alla perdita di ECW (disidratazione extracellulare) e quindi a squilibri idroelettrolitici.

L'elaborazione dei dati acquisiti dalla TomEEEx, evidenzia quindi, secondo un ordine di rilevanza, le regioni caratterizzate da:

- **aumento DECW, DECW+:** elenca le regioni in cui siano localizzabili processi infiammatori, aumento dello scarto nell'ambiente extracellulare da reazione acida ed aumentata 'attività catabolica, eccesso persistente di sodio, forte attivazione dell'aldosterone o di farmaci modulatori della flogosi;
- **diminuzione DECW, DECW-:** riporta le regioni caratterizzate da disidratazione extracellulare, perdita di minerali fondamentali, azione di farmaci modulatori idroelettrolitici (diuretici), o alterata modulazione ADH/Aldosterone.



Analisi della distribuzione idroelettrolitica al termine del test TomEEEx

Il dispositivo TomEEEx nasce dalla necessità di oggettivare l'analisi in un ambito, quale quello della sintomatologia vaga ed aspecifica, i cui contorni tendono a confondersi e a sfuggire al controllo del medico.

Spesso i MUS rappresentano il segnale evidente della cronicizzazione di processi infiammatori, o del persistere dell'attivazione dei sistemi di reazione allo stress, casi che in ultima analisi finiscono per aumentare il rischio di sviluppi patologici.

Le regioni caratterizzate da squilibri idroelettrolitici extracellulari, in particolare dalla formazione di edema, se segnalate in fase di esaurimento per quanto concerne lo stato di attivazione della reazione allo stress, dovrebbero sempre essere oggetto di approfondimenti diagnostici di secondo livello, quantomeno qualora non sussistano evidenze cliniche già note. Nel caso in cui il grado di attivazione risultasse invece stabilmente in fase di adattamento si dovrà tener conto della probabile azione immunosoppressiva determinata dal persistere dell'attivazione della reazione allo stress.

Riferimenti bibliografici

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. 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;
3. 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;
4. 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;
5. 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;
6. 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;
7. Backhaus J, Junghanns K, Hohagen F, *Sleep disturbances are correlated with decreased morning awakening salivary cortisol*, Psychoneuroendocrinology, 2004 Oct, 29(9):1184-91;
8. 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;
9. 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;
10. 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;
11. 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;
12. 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;
13. 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;
14. Gaillard RC, *[Interactions between the immune and neuroendocrine systems: clinical implications]*, J Soc Biol, 2003, 197(2):89-95;
15. Albrecht S, Naugle AE, *Psychological assessment and treatment of somatization: adolescents with medically unexplained neurologic symptoms*, Adolesc Med, 2002 Oct, 13(3):625-41;
16. 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;
17. Gaillard RC, *Interaction between the hypothalamo-pituitary-adrenal axis and the immunological system*, Ann Endocrinol (Paris), 2001 Apr, 62(2):155-63;
18. 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;
19. Harbuz MS, *Chronic inflammatory stress*, Baillieres Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 1999 Dec, 13(4):555-65;
20. 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;
21. 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;
22. 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;
23. 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;
24. Selye H, *Forty years of stress research: principal remaining problems and misconceptions*, Can Med Assoc J. 1976 Jul 3;115(1):53-6;
25. Selye H, *Stress and distress*, Compr Ther. 1975 Dec;1(8):9-13;
26. Selye H, *Confusion and controversy in the stress field*, J Human Stress. 1975 Jun;1(2):37-44;
27. Selye H, Fortier C, *Adaptive reaction to stress*, Psychosom Med. 1950 May-Jun;12(3):149-57;
28. Selye H, *Stress and the general adaptation syndrome*, Br Med J. 1950 Jun 17;1(4667):1383-92;
29. Selye H, Horava A, *Stress*, Tidsskr Nor Laegeforen. 1953 Mar 1;73(5):195.