

La terapia sistemica di supporto della fatigue nei pazienti oncologici

Un aspetto cruciale del problema della fatigue nei soggetti in terapia oncologica sono le alterazioni indotte nella rete dei processi autopoietici, tra cui la disbiosi. Anche nell'ambito della medicina generale è possibile dare una risposta competente ed efficace ai bisogni di questi pazienti attraverso adeguati presidi terapeutici

Negli ultimi due decenni in letteratura sono apparsi studi che hanno evidenziato che oltre il 90% dei pazienti sottoposti a terapie oncologiche, in particolare alla chemioterapia, soffrono di una sindrome denominata fatigue.

Definita nel 1998 come "malattia" nella decima revisione della International Classification of Diseases (ICD-10) la fatigue, che spesso viene sottovalutata dagli stessi medici, perdura fino ad alcuni mesi dopo la fine delle cure oncologiche e in qualche caso addirittura anni.

Da recenti e numerosi studi di medicina sociale pubblicati in letteratura emerge peraltro che il 60-70% e oltre dei pazienti oncologici, nella speranza di ridurre la grave sofferenza fisica oltre che psicologica che caratterizza la fatigue, si rivolgono a terapie "non convenzionali". In circa 2 casi su 3 però l'oncologo non viene informato e ciò introduce inevitabilmente una conflittualità nel rapporto medico-paziente.

Per sanare questa situazione occorre creare una vera e propria "cultura del supporto" di medicina generale durante e dopo le terapie oncologiche che sia in grado, attraverso l'impiego di adeguati presidi terapeutici, di dare ai pazienti una risposta competente ed efficace ai loro bisogni.

Per realizzare questo obiettivo bisogna disporre, come irrinunciabile presupposto di partenza, di un'ipotesi eziopatogenetica della fatigue, fondata scientificamente sulle conoscenze e sui dati attualmente di-

sponibili in letteratura. La sua attuale definizione nell'ICD-10 consiste infatti solo nel lungo elenco dei sintomi che la caratterizzano.

■ Ipotesi eziopatogenetica della fatigue

La metodologia seguita per formulare l'ipotesi eziopatogenetica della fatigue - presentata in precedenza nelle sue linee generali (M.D. 2007; 22: 22-25) e che ha consentito di impostare la conseguente terapia - consiste in una rilettura delle conoscenze scientifiche già acquisite e condizionate presenti in letteratura, secondo un ordine logico di tipo sistemico.

Si fa infatti esplicito riferimento alla "sistemica" come a quell'orientamento conoscitivo che si è sviluppato dall'interazione di importanti e fondamentali contributi di diversi autori a partire dalla formulazione della teoria generale dei sistemi di Ludwig von Bertalanffy, passando poi per autori del calibro, tra gli altri, di Ilya Prigogine, Humberto Maturana e Francisco Varela. Abbiamo infatti considerato questa strategia di approccio alla fatigue la più coerente con la natura complessa del problema che ci siamo proposti di affrontare.

Questo orientamento di pensiero ci ha permesso di evidenziare la "rete di relazioni" fra i più importanti processi metabolici interessati dalla somministrazione dei chemioterapici e di fare emergere così, da uno sfondo di segni e sintomi fra loro apparentemente scollegati, una lo-

gica unitaria che consente di comprendere come i fondamentali equilibri fisiologici e la biochimica del metabolismo energetico dell'intero organismo vengano più o meno pesantemente disorganizzati (figura 1). Utilizzare il concetto di "rete" per descrivere e affrontare questi problemi ha un valore strategico di primaria importanza. Non solo perché è una descrizione che meglio corrisponde al reale modo di funzionare dell'organismo, ma anche perché consente di cogliere con maggiore immediatezza ed efficacia le possibili ripercussioni a distanza di un qualsiasi intervento sull'organismo stesso.

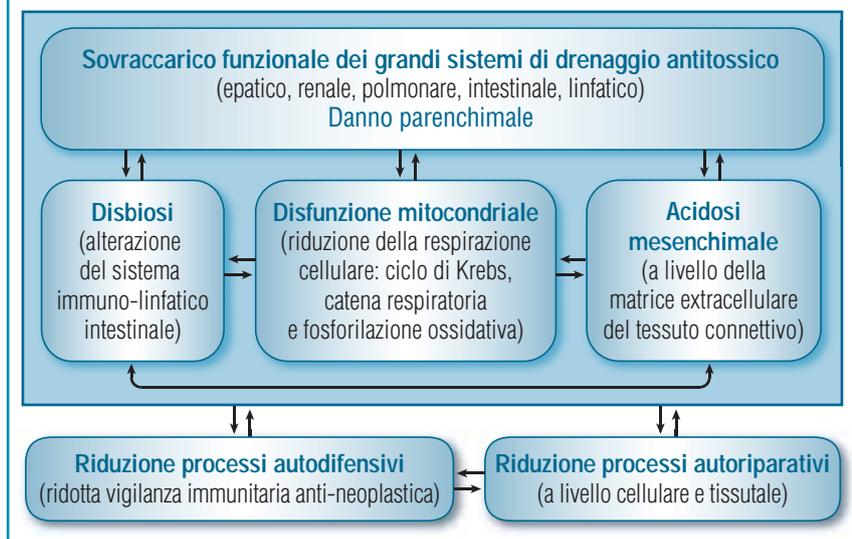
I processi qui rappresentati sono quelli che, secondo conoscenze già acquisite, sono più spesso interessati trasversalmente dai vari trattamenti chemioterapici oggi disponibili e praticati nel corso delle cure oncologiche. È interessante notare che ogni riquadro rappresenta il nodo di una rete di processi che può essere considerato una *black box* nella quale sono indicati processi, a loro volta, descrivibili in termini di "rete", e così via.

Ogni intervento terapeutico quindi, ha inevitabilmente effetti che si ripercuotono su tutta la rete di processi e sulle sottoreti che li costituiscono, con conseguenze che dipendono dalle capacità autoregolatrici dell'intero sistema.

La comprensione delle relazioni fra questi processi consente di individuare una strategia scientificamente fondata per sostenere le funzioni autorganizzative, autodifensive e

Figura 1

Alterazioni indotte dalla chemioterapia nella rete dei processi autopoietici



autoriparative che specificano l'intero organismo quale sistema autopoietico, cioè che si autoproduce.

Seguendo questa griglia metodologica è stato così possibile disegnare una strategia terapeutica che riflette coerentemente l'impostazione sistemica che ne ha consentito l'individuazione e che viene denominata "terapia sistemica di supporto" (SST - Systemic Support Therapy). Per questa ragione - è fondamentale riconoscerlo - l'efficacia della SST emerge dalla sinergia di effetti realizzata dai presidi terapeutici utilizzati.

In altre parole, l'effetto generale sul paziente non consiste nella somma degli effetti dei singoli presidi, ma emerge - come si dice nel linguaggio della Sistemica - dalla modulazione coerente dell'intera rete di processi metabolici che vengono fisiologicamente orientati e sostenuti dall'intervento terapeutico nel suo complesso. Nel diagramma della *figura 1* le relazioni ricorsive fra disbiosi, disfunzione mitocondriale e acidosi mesenchimale costituiscono un aspetto cruciale del problema della fatigue in chemioterapia; problema che investe principalmente il livello mesoscopico (cioè il livello delle relazioni fra processi) dell'organizzazione del vivente e che merita qualche riflessione.

Disbiosi

Una delle cause di maggiore disagio e sofferenza per i pazienti sottoposti alle terapie oncologiche, soprattutto chemioterapiche, risiede negli effetti turbativi che queste hanno sulle mucose e in particolare sul delicato e complesso equilibrio del sistema immuno-linfatico intestinale.

Per disbiosi si intende una disorganizzazione della flora batterica fisiologica dell'intestino che porta gradualmente a una progressiva e grave disfunzione della tolleranza immunitaria dell'intero organismo.

L'intestino è un organo di grande complessità strutturale e funzionale. Schematicamente esistono:

- **una flora batterica eubiotica** (400-500 diverse specie batteriche per il 90% anaerobie e per il 10% aerobie, che configurano un ecosistema complesso non solo specie-specifico, ma anche, nel suo particolare equilibrio, specifico per ogni singolo individuo);

- **una mucosa** (300-400 mq di superficie con funzioni di assorbimento selettivo di nutrienti e antigeni e di secrezione di muco, enzimi, anticorpi - IgA secretorie, in risposta ai vari antigeni - che realizzano una vera e propria "tinteggiatura anti-settica" del lume intestinale);

- **un sistema immuno-linfatico** organizzato in complesse strutture, fra le quali spiccano per importanza le placche di Peyer (100-200 in tutto l'intestino tenue);

- **i linfonodi mesenterici** (oltre il 50% dei circa 600 linfonodi presenti in tutto l'organismo).

I chemioterapici, a causa della loro azione antiblastica, danneggiano direttamente le cellule epiteliali di tutte le mucose, ne ostacolano il fisiologico "turnover" rigenerativo e in particolare a livello gastroenterico alterano la produzione enzimatica e quindi il corretto assorbimento di macro e micronutrienti.

Questo favorisce ulteriormente lo sviluppo di una flora patogena, aerobica prima (*Enterobatteri*, *Proteus*, *Klebsiella*, *Stafilococchi*, *Escherichia coli* patogeno, ecc) e anaerobica poi (*Clostridi*, *Fusobatteri*, *Peptococchi*, *Actinomiceti*, ecc).

La riduzione del metabolismo energetico delle cellule epiteliali del colon comporta una riduzione della respirazione cellulare, della sintesi proteica e quindi del ricambio cellulare.

Il conseguente aumento dei processi putrefattivi è inoltre causa della produzione di varie sostanze endotossiche (ammoniaca, scatolo, ammine, indolo, fenolo e altri alcoli) che sovraccaricano ulteriormente i vari emuntori e il fegato in particolare.

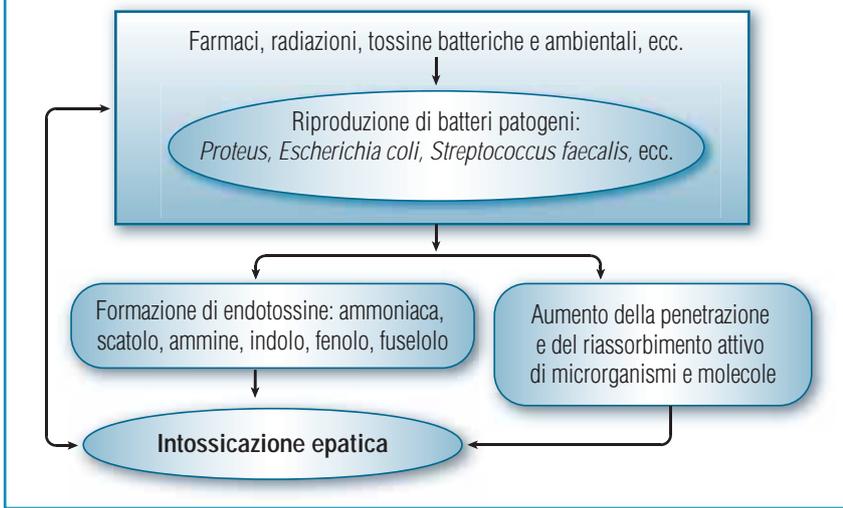
Se non si insiste nella correzione di questi squilibri e della latente acidosi tissutale, sempre presente in varia misura in questi pazienti, si può giungere al progressivo instaurarsi - attraverso l'alterazione di altre sottoreti - di un vero e proprio danno d'organo (*figura 2*).

È ormai ben noto da tempo che la tolleranza immunitaria locale (del tratto gastroenterico) e sistemica (di tutto l'organismo) dipende per la maggior parte dall'integrità funzionale e dalla sinergia di queste complesse strutture, che sono parte preponderante di un sistema immuno-linfatico che accomuna tutte le mucose dell'organismo (MALT).

Se la mucosa intestinale, a causa dei diversi ordini di ripiegature che caratterizzano la sua architettura frattale, raggiunge una superficie di

Figura 2

Circolo vizioso della disbiosi



400 mq, quella delle vie respiratorie ha uno sviluppo di 80 mq e quella delle vie urinarie di 5 mq.

Strutture particolarmente critiche della mucosa intestinale, tra le altre che vengono alterate dai chemioterapici, sono:

- le cellule M (*microfolds*);
- le giunzioni fra le cellule della mucosa intestinale (*tight-junctions*).

A livello delle prime (figura 3) avviene il contatto fra vari antigeni e microrganismi che, superata la barriera intestinale, entrano facilmente in contatto con le sottostanti cellule immunocompetenti. Se da un lato si realizza così un flusso di informazioni fondamentale per il corretto funzionamento della vigilanza immunitaria dell'intero organismo, dall'altro

- per una aumentata permeabilità delle cellule M indotta dai chemioterapici - questa è anche la via di penetrazione di vari agenti patogeni che, se non vengono intercettati, riconosciuti e distrutti nelle sottostanti strutture immunolinfatiche, possono invadere prima la mucosa intestinale e poi l'organismo intero.

Inoltre le cellule della mucosa intestinale aderiscono l'una all'altra attraverso giunzioni (*tight-junctions*) che, grazie a una struttura molecolare notevolmente complessa, realizzano una efficace barriera alla penetrazione di antigeni e particelle di varie dimensioni.

Quando nell'intestino è in corso un processo infiammatorio indotto da varie cause - farmaci (antibiotici,

chemioterapici, antinfiammatori, ecc), microrganismi (virus, batteri, miceti, parassiti, ecc.), tossine (alimentari, batteriche, chimiche, ecc), autoanticorpi (in corso di patologie autoimmuni) - le strutture e i processi responsabili della sua permeabilità selettiva si alterano, la barriera delle *tight-junctions* riduce progressivamente la sua efficacia, il numero e l'apoptosi delle cellule M aumentano notevolmente, l'orletto a spazzola degli enterociti si riduce, il glicocalice si altera e tutto ciò consente il passaggio di macromolecole e di particelle fino a 150 μ (carbone, amido, lattice, ecc) attraverso gli spazi intercellulari e il citoplasma degli stessi enterociti. Tale processo, definito "persorzione", è mediato da molteplici e complessi fattori incluse alcune citochine come l'IFN-γ e il TNF-α presenti, tra l'altro, nell'intestino di molti soggetti affetti da allergie, intolleranze alimentari e dalle enteropatie che costantemente le accompagnano.

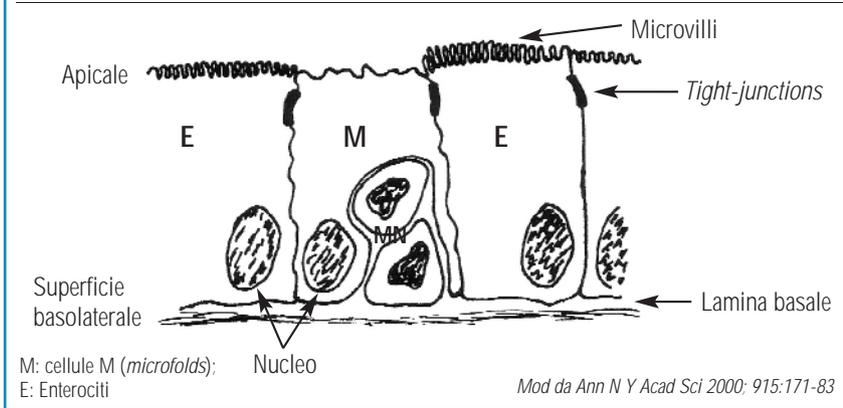
Tale aumento di permeabilità è favorito anche dall'acidosi della matrice extracellulare che, come vedremo in seguito, si instaura facilmente nei pazienti in chemioterapia. Quando il pH extracellulare scende, aumenta la produzione di nitrossido (NO) che, attraverso una riduzione dei livelli di glutazione e ATP intracellulari e un danno dei filamenti di actina a livello delle *tight-junctions*, aumenta la permeabilità dell'epitelio intestinale.

Un aumento della permeabilità delle *tight-junctions* - direttamente correlato alla traslocazione dell'attività della protein-kinasi C-α (PKC-α) dal citosol alla membrana cellulare - è stato inoltre riscontrato di recente nell'adenocarcinoma del colon sia nel ratto sia nell'uomo. Tale aumento di permeabilità - assente nei polipi iperplastici e adenomatosi del colon e presente nei polipi displasici - è oggi considerato un evento promotore nello sviluppo dell'adenocarcinoma del colon.

Recenti ricerche sulle cause della mucosite intestinale indotta dai chemioterapici hanno inoltre evidenziato il ruolo centrale della fa-

Figura 3

Strutture critiche della mucosa intestinale



M: cellule M (*microfolds*);
E: Enterociti

Mod da Ann N Y Acad Sci 2000; 915:171-83

miglia delle Bcl-2, p53 e caspasi nell'induzione di apoptosi cellulare con conseguente alterazione della barriera mucosa.

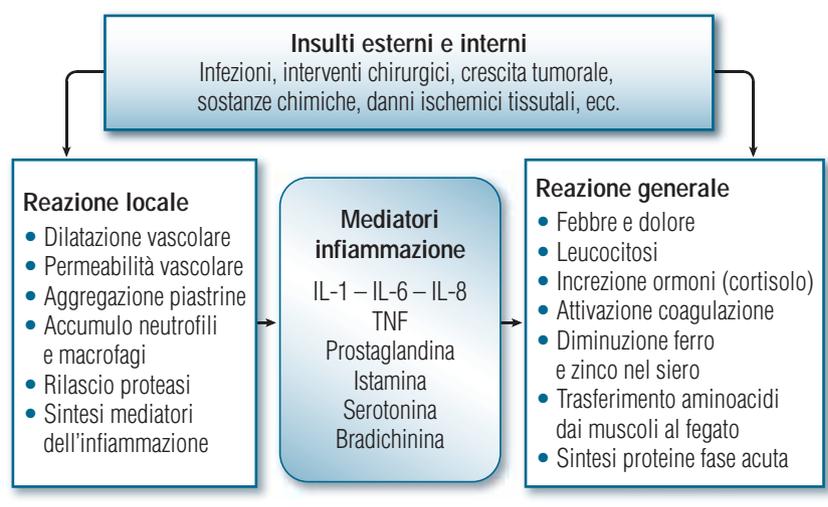
Peraltro, anche lo stress è in grado di modificare la motilità e la permeabilità dell'intestino - a livello delle *tight-junctions* e delle cellule della stessa mucosa (transitosi) - come effetto dell'attivazione colinergica del sistema parasimpatico e dell'azione complessa e combinata del TRH e del CRH, prodotti sia dall'ipotalamo sia dai leucociti.

L'aumento della permeabilità intestinale dà così avvio a un processo infiammatorio che inizia con una reazione locale la quale, attraverso una complessa cascata di eventi, conduce alla comparsa di segni e sintomi che possono coinvolgere l'intero organismo (figura 4) e che sono avvertiti spesso nei termini generali di astenia, febbre, dolori, ecc; sintomi che non a caso si ritrovano nel complesso quadro della fatigue. La realizzazione di tale cascata di eventi è resa possibile dal fatto che i linfociti sono da considerare a pieno titolo cellule neuro-immuno-endocrine. Ogni singolo linfocita, infatti, è in grado scambiare informazioni con i sottosistemi nervoso, immunitario ed endocrino grazie al fatto che non solo possiede i recettori di membrana per i diversi peptidi neuroendocrini e ormoni ipotalamici, ma è anche in grado di produrli.

Il danno prodotto dai chemioterapici a carico della mucosa intestinale è inoltre causa di una riduzione della produzione di enzimi digestivi che è responsabile della frequente insorgenza di intolleranze alimentari o malassorbimento intestinale. Il complesso di queste alterazioni è a sua volta causa di modificazioni della funzione evacuativa dell'intestino (spesso stipsi, ma anche alvo alterante o episodi diarroici) con produzione di tossine derivanti dai processi fermentativi e putrefattivi che possono sovraccaricare ulteriormente la funzione epatica che, per queste ragioni, è sempre utile sostenere. A tal proposito è bene ricordare che le transaminasi sono indicatori di citolisi e non di funzione.

Figura 4

Processo infiammatorio: reazioni locali e generali



Correzione della disbiosi

La prescrizione di probiotici di alta qualità dal punto di vista nutrizionale è in grado di correggere le alterazioni della flora batterica intestinale fisiologica, aumentare la produzione di citochine antinfiammatorie (IL-10, IL-12, IL-18) e di interferone alfa e gamma, aumentare la produzione di anticorpi IgA nel lume intestinale, ed è di importanza fondamentale nei pazienti in chemioterapia.

Il preparato da noi scelto e utilizzato perché rispondente a questi requisiti, è un probiotico complesso costituito da *Lactobacillus acidophilus*, *helveticus* e *Bifidobacterium*, in sospensione in un medium ricco di ioni e vitamine. I succhi di piante contenuti costituiscono sia un pabulum adatto alla crescita degli stessi lattobacilli e bifidobatteri, sia una fonte di micronutrienti ad alto valore biologico disponibili per l'ospite.

Le concentrazioni di tali nutrienti sono peraltro sostanzialmente di tipo alimentare, cioè nell'ambito del fabbisogno nutrizionale dell'organismo e facilmente assimilabili in virtù della loro facile biodisponibilità.

Ciò che va ricercato, infatti, è un effetto di modulazione qualitativa e di supporto delle fisiologiche proprietà autoregolatrici dell'organismo, per il quale serve più la qualità e le sinergie fra i presidi scelti,

che non la loro quantità.

Questo, peraltro, è un criterio guida che caratterizza la strategia di supporto nel suo complesso.

Tale probiotico, in particolare, si è rivelato efficace nel contrastare la traslocazione della *Candida albicans* (cioè il suo passaggio attraverso lo strato epiteliale della mucosa) e la sua invasione sistemica, nonché nel ridurre la produzione di serotonina da parte delle cellule enterocromaffini della mucosa intestinale, responsabile - almeno in gran parte - della nausea e vomito.

Questi due aspetti costituiscono infatti un problema cruciale per il paziente in trattamento chemioterapico, ma la possibilità di intervenire favorevolmente su di essi non solo con i farmaci, laddove necessario, ma anche attraverso una alimentazione adeguata e la somministrazione di probiotici, pur essendo nota da tempo, è ancora ampiamente sottovalutata.

Si deve comunque ricordare che, nella logica sistemica della SST, se la somministrazione di probiotici complessi è sicuramente un cardine della correzione della disbiosi, devono comunque essere considerate parte integrante della stessa la correzione sia della disfunzione mitocondriale sia dell'acidosi mesenchimale.

Bibliografia disponibile a richiesta