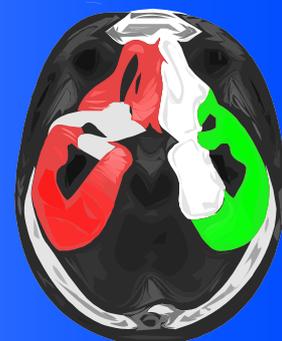
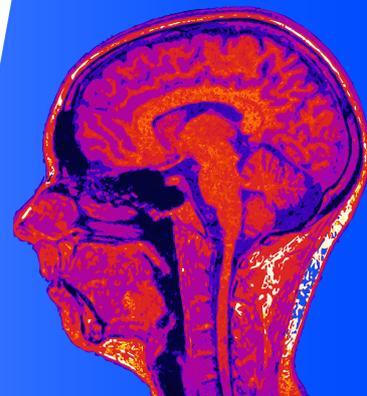
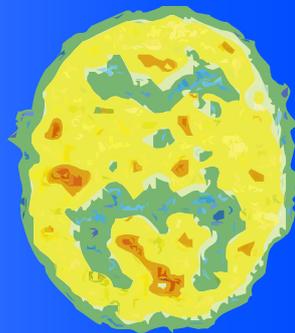
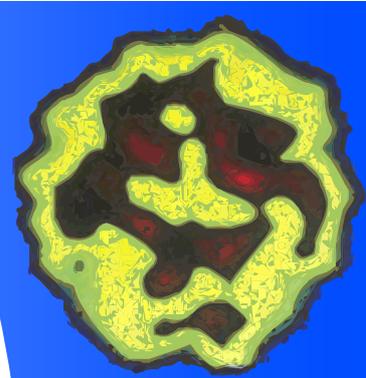


Encefalomielite Mialgica/ Sindrome Della Fatica Cronica:

Una Definizione Clinica d] Caso e Linee Guida per Medici Specialisti

**Un Compendio del Documento
di Consenso Canadese**

Bruce M. Carruthers, MD, CM, FRCP(C)
Marjorie I. van de Sande, B Ed, Grad Dip Ed



Il Documento di Consenso Canadese sulla ME/CFS

Secondo la mia opinione, e secondo quelle di altri dottori dell'Environmental Health Clinic, il Documento Consensuale sulla ME/CFS è ESTREMAMENTE PRATICO E UTILE. Lo abbiamo usato ripetutamente per aiutare a sviluppare piani di trattamento individuali esaustivi in collaborazione con i pazienti. Alla ricerca ufficiale dell'Ontario College of Family Physicians (OCFP) Environmental Health Committee, e con l'approvazione dell'editore, la lista diagnostica consensuale è stata postata nel sito web dell'OCFP. Usiamo i criteri diagnostici, la lista degli esami clinici e i suggerimenti di trattamento come strumenti di insegnamento nell'OCFP's Environmental Health Day nella loro Annuale Assemblea scientifica.

Lynn Marshall, MD, FAAEM, FRSM

Medical Director: Environmental Health Clinic, Canada

Sunnybrook & Women's College Health Sciences Centre

Member: Environmental Health Committee, Ontario College of Family Physicians

Lecturer: University of Toronto Department of Family and Community Medicine

Assistant Professor of Family Medicine: Northern Ontario School of Medicine

La definizione del Caso Clinico Canadese ha brillantemente riscritto le linee-guida per fissare, almeno, che cosa sia in toto la ME/CFS. Non è che i pazienti siano affaticati. Le persone sane si affaticano. Piuttosto la definizione specificatamente seleziona pazienti che peggiorano con l'esercizio. Ciò toglie enfasi alla soggettiva sensazione di fatica e obbliga a descrivere chiaramente la connessione tra la fatica e l'attività. Ciò abbraccia anche la fatica mentale (perdita della funzione cognitiva e dell'attenzione) così come la fatica fisica (mancanza di energia e forza, spesso avvertita nei muscoli). Il paziente deve sentirsi male sintomaticamente dopo l'esercizio e deve anche avere prove di mala funzionalità neurocognitiva, neuroendocrina, del sistema nervoso autonomo (per esempio intolleranza ortostatica) e immune.

Il Forum Adelaide concorda NELL'ABBRACCIARE UNANIMEMENTE LA DEFINIZIONE DEL CASO CANADESE con la forte raccomandazione che sia raccolta anche dalle società di ME/CFS.

(estratto dalla rivista del Forum Adelaide, Australia, 2005)

Michael Barratt, MBBS, FRCPA

Medical Advisor: Alison Hunter Memorial Foundation

Australia

L'Encefalomielite Mialgica/ Sindrome della Fatica Cronica è una malattia comune. Il suo impatto su molti pazienti può essere profondo con fatica invadente e sintomi multipli. Il peso secondario della condizione è comune a tutte le malattie croniche ed include l'impoverimento e un impatto significativo sulla vita personale e familiare. RACCOMANDIAMO e SOSTENIAMO il Documento di Consenso Canadese. Noi lo consideriamo un contributo estremamente importante per la comprensione della base fisica della condizione. Le ricerche future dovrebbero essere indirizzate a definire maggiormente la fisiopatologia della condizione e ad identificare i sottogruppi, che indubbiamente esistono, all'interno di una patologia complessa correntemente denominata ME/CFS.

Terry Mitchell, MA, MD, FRCPATH

Consultant Haematologist

Head: Norfolk and Suffolk ME/CFS Service

NHS Clinical Champion for ME/CFS in Norfolk, Suffolk and Cambridgeshire

Honorary Consultant: The National ME Centre

United Kingdom

Professor L J Findley TD KLJ MD FRCP FACP

Consultant Neurologist

Clinical Director: The National ME Centre

Clinical Director: Fatigue Service, Barking, Havering & Redbridge NHS Trust

United Kingdom

ENCEFALOMIELITE MIALGICA/SINDROME DA FATICA CRONICA:

Una definizione di caso clinico e linee-guida per specialisti

Compendio del Documento di Consenso Canadese.

Bruce M. Carruthers, M.D., C.M., FRCP(C)

Marjorie I. van de Sande, B. Ed., Grad. Dip. Ed.

© Copyright 2005/2006 by Carruthers B.M. and van de Sande M.I.

Tutti i diritti riservati. Nessuna parte di questo lavoro può essere riprodotta, utilizzata o trasmessa in alcuna forma, elettronica o meccanica, compresi fotocopie, microfilm, e registrazioni, o per mezzo di qualsiasi sistema di archiviazione e recupero di dati, o tramite qualsiasi altro mezzo senza l'autorizzazione preventiva degli autori. Nello sforzo di sensibilizzare i medici sul Documento di Consenso ed assicurarci che i pazienti ricevano adeguata diagnosi e appropriato trattamento nel momento opportuno, gli autori possono prendere in considerazione richieste di riproduzione di questo documento, **sempre che si soddisfino tutte le seguenti condizioni**. Questo documento deve essere riprodotto nella sua interezza, senza alcuna aggiunta, cancellazione o cambiamento del documento e del suo contenuto in alcun modo; nessuna persona, organizzazione, impresa, università o altro possono trarne profitto; e gli autori sono accreditati come fonte. Nella vostra richiesta scritta di riprodurre questo documento dichiarate che accettate tutte le condizioni di cui sopra e indicate come intendete usare questo documento.

I preparativi per questo lavoro sono stati affrontati con grande cura per divulgare dati e informazioni affidabili. Ciò nonostante, gli autori non sono responsabili per qualunque errore contenuto in esso o per le conseguenze che possono risultare dall'uso del materiale o delle informazioni qui contenute. Questo lavoro non pubblicizza alcun prodotto commerciale.

Dati del Catalogo delle pubblicazioni della Biblioteca nazionale del Canada:

Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: A Clinical Case Definition and Guidelines for Medical Practitioners. An Overview of the Canadian Consensus Document. Carruthers, Bruce M., van de Sande, Marjorie I. ISBN: 0-9739335-0-X

Copertina morbida, carta alcalina. Include le affiliazioni degli autori, indice dei contenuti, 1. Encefalomielite Mialgica/Sindrome da fatica Cronica (ME/CFS) – Definizione Clinica/Criteri Diagnostici, 2. Diagnosi Differenziale 3. Linee Guida Diagnostiche Cliniche 4. Linee Guida di Trattamento. Copyright 2005 by B. M. Carruthers and M. I. van de Sande.

Pubblicato da: Carruthers & van de Sande

Stampato: 2006 Canada, United Kindom, Australia, New Zealand; 2007

Corrispondenza a: Dr. Bruce M. Carruthers, email: <mailto:bcarruth@telus.net>
#2, 3657 West 16 Ave, Vancouver, B.C. V6R 3C3, Canada

Richieste di permesso di ristampa a: Marjorie van de Sande, email: <mailto:mvandes@shaw.ca>
151 Arbour Ridge Circle N.W., Calgary, Alberta T3G 3V9, Canada

Design di Copertina di Robert J. van de Sande, B. Sc, E.E.

Foto di Copertina (dall'alto verso il basso): La Scansione Xenon SPECT rivela un pronunciato peggioramento della ipoperfusione conseguentemente all'esercizio; La scansione PET rivela un diminuito utilizzo del glucosio; la scansione della Risonanza Magnetica con la tecnica della voxel-based morphometry indica che il volume della materia grigia del cervello è significativamente ridotto e che c'è una media di riduzione del tessuto cerebrale dell'8%, sebbene non distinguibile a occhio nudo [NDT: La "voxel based morphometry" (VBM) è una tecnica MRI di studio morfometrico dell'intero cervello, completamente automatica e molto sensibile, che è in grado di individuare alterazioni strutturali regionali attraverso un confronto voxel per voxel di due gruppi di soggetti. Voxel = un elemento di volume che rappresenta un valore di intensità di segnale o di colore in uno spazio tridimensionale]; le due foto in fondo realizzate utilizzando la Topografia dell'Elettroencefalogramma quantitativo (qEEG) indicano le fonti elettriche nella materia grigia (corteccia) . I pazienti ME/CFS presentano maggiori sorgenti di frequenze-onde beta (indicate in rosso) nell'emisfero sinistro mentre i controlli hanno maggiori sorgenti di frequenze-onde beta (indicate in verde) nell'emisfero destro nelle regioni cerebrali frontale e temporale superiore. Le ridotte fonti dei pazienti nell'emisfero destro possono essere causate dall'interferenza della regolazione inibitoria del cervello sinistro sull'emisfero destro durante il processo cognitivo.

Questo opuscolo è un compendio di Encefalomielite Mialgica/Sindrome della Fatica Cronica:

Definizione Clinica Operativa di Caso, Linee Guida Diagnostiche e di Trattamento

Un Documento di Consenso Bruce M Carruthers, Anil Kumar Jain, Kenny L De Meirleir, Daniel L Peterson, Nancy G Klimas, A Martin Lerner, Alison C Bested, Pierre Flor-Henry, Pradip Joshi, AC Peter Powles, Jeffrey A Sherkey, Marjorie I van de Sande.

Journal of Chronic Fatigue Syndrome 11(1):7-115, 2003. ISBN: 0-7890-227-9 © Haworth Medical Press Inc.

Questo giornale è disponibile presso Haworth Document Delivery Service: Phone (Canada & USA) 800-722-5857. E-mail address: docdelivery@haworthpress.com <http://www.HaworthPress.com>

Affiliazioni degli autori del Documento di Consenso canadese

Bruce M. Carruthers, MD, CM, FRCP(C): Specialist in Internal Medicine, Vancouver, B.C., Canada

Anil Kumar Jain, B Sc, MD: Ottawa Hospital, Ottawa, ON, Canada

Kenny L. De Meirleir, MD, Ph D: Professor of Physiology and Medicine (KDM, IC, PDB); Director of the Human Performance Laboratory and member of the Vakgroep Internal Medicine; Vrije Universiteit Brussel, Brussels, Belgium

Daniel L. Peterson, MD: Specialist in Internal Medicine, Affiliate of the Sierra Internal Medicine Associates, Incline Village, NV, USA; ME/CFS researcher and clinician; a board member of the American Association of Chronic Fatigue Syndrome; and member of the International Chronic Fatigue Syndrome Study Group

Nancy G. Klimas, MD: Clinical Professor of Medicine in Microbiology/Immunology/Allergy and Psychology, University of Miami School of Medicine; Co-Director, E.M. Papper Laboratory of Clinical Immunology, University Miami School of Medicine; Director of AIDS Research and Co-Director of AIDS Clinical Research Unit, Miami VA Medical Center, Miami, FL, USA

A. Martin Lerner, MD, PC, MACP: Clinical Professor of Internal Medicine, Wayne State University School of Medicine; William Beaumont Hospital, Royal Oak, MI, USA

Alison C. Bested, MD, FRCP(C): Haematological Pathologist; Environmental Health Clinic; Sunnybrook & Women's College Health Sciences Centre, Toronto, ON, Canada.

Pierre Flor-Henry, MB, Ch B, MD, Acad DPM, FRC, CSPQ: Clinical Director, General Psychiatry; Director, Clinical Diagnostics and Research Centre; Clinical Professor of Psychiatry, University of Alberta, Edmonton, AB, Canada

Pradip Joshi, BM, MD, FRCP(C): Clinical Associate Professor, Memorial University of Newfoundland, St. John's, NF, Canada

A. C. Peter Powles, MRACP, FRACP, FRCP(C), ABSM: Professor Emeritus, Faculty of Health Sciences, McMaster University, Hamilton, ON; Professor, Faculty of Medicine, University of Toronto; Chief of Medicine and Sleep Disorder Consultant, St Joseph's Health Centre, Toronto; Sleep Disorder Consultant at the Sleep Disorder Clinic at St. Joseph's Healthcare, Hamilton, and Central West Sleep Affiliation, Paris, ON, Canada

Jeffrey A. Sherkey, MD, CCFP(C): Formerly in Family Medicine, University Health Network, Toronto, ON, Canada. We sincerely regret that Dr. Sherkey has since passed away.

Marjorie I. van de Sande, B Ed, Grad Dip Ed: Consensus Coordinator; Advisor to the National ME/FM Action Network, Canada

Ringraziamenti per il Documento di Consenso Canadese a:

Lydia Neilson, MSM, Presidente, e il National ME/FM Action Network, per essere stati i primi a indirizzare verso lo sviluppo di una definizione clinica e dei protocolli di diagnosi e di trattamento per la FMS. Il National ME/FM Action Network, Canada www.mefmaction.net

Il Ministero della sanità canadese, per aver stabilito i "Termini di riferimento" ed aver selezionato il Gruppo di esperti per il Consenso **Crystaal**, per aver sponsorizzato il Seminario del Gruppo di esperti per il consenso senza alcun diretto coinvolgimento

James McSherry, MB, ChB, CCFP, FCFP, FABMP, FAAFP, che era un membro del Gruppo di esperti per il Consenso ed ha contribuito al processo di revisione ma non non è stato in grado di partecipare alla riunione di Consenso. Ci rammarichiamo sinceramente che il Dr. Mc Sherry sia venuto a mancare nel frattempo.

Kim D. Jones, RNC, Ph D, FNP, fisiologa dell'esercizio, per il suo contributo alla sezione sull'esercizio.

Kerry Ellison, OT (non-practicing), per il suo contributo alla gestione/trattamento per i pazienti e per l'appendice sulla valutazione della invalidità occupazionale

Hugh Scher, LLP, for his contribution to the assessing disability section

Ulteriori Ringraziamenti per questo Compendio

Il Gruppo di esperti del Consenso per la ME/CFS, per la revisione di questo compendio.

Robert J. van de Sande, B. Sc. E.E., per il design di copertina e la formattazione dell'opuscolo

Foto in copertina (ristampate con autorizzazione): **Dr. Floris de Lange** - sMRI voxel-based morphometry scan; **Dr. Pierre Flor-Henry** - qEEG topography; PET & Xenon SPECT scans: **Goldstein JA.** "Chronic Fatigue Syndromes: The Limbic Hypothesis". pp. vi, ix © 1993 Haworth Medical Press. Available from document delivery service: 1-800-HAWORTH docdelivery@haworthpress.com

Judith A. Brock, MA, per la lettura delle bozze

Questa traduzione e la sua pubblicazione sono state autorizzate dagli autori per scopi non di lucro.

Traduzione italiana: Daniela Salaris

A cura di: Gualtiero Zucconi

Si ringrazia la Dott.ssa Nicoletta Carlo Stella per la Revisione

INDICE	
SVILUPPO DEL DOCUMENTO DI CONSENSO CANADESE	iv
INTRODUZIONE	1
Classificazione	1
Eziologia	1
EPIDEMIOLOGIA	1
Prevalenza	1
Decorso Naturale	1
LINEE GUIDA DIAGNOSTICHE	1
DEFINIZIONE CLINICA OPERATIVA DI CASO ME/CFS	2
Esclusioni	2
Patologie Associate	3
Note Applicative	3
SEGNI E SINTOMI	3
1. Fatica	3
2. Malessere e/o fatica post-sforzo	4
3. Disfunzione del sonno	4
4. Dolore	4
5. Manifestazioni Neurologiche –Cognitive	5
6. Manifestazioni del Sistema Nervoso Autonomo	6
7. Manifestazioni Neuroendocrine	6
8. Manifestazioni Immunitarie	7
Caratteristiche della ME/CFS nei giovani	7
VALUTAZIONE CLINICA NELLA ME/CFS	8
Differenze fra ME/CFS e FMS.	9
Differenze fra ME/CFS e disordini psichiatrici	9
LINEE GUIDA PER IL TRATTAMENTO	10
Obiettivi	10
Linee Guida	10
STRATEGIE DI AUTO-AIUTO	10
ESERCIZIO AUTOGESTITO	11
GESTIONE DEI SINTOMI E TRATTAMENTO	12
1. Disturbi del Sonno	12
2. Dolore	13
3. Fatica	13
4. Manifestazioni Cognitive	13
5. Manifestazioni del Sistema Nervoso Autonomo	13
6. Manifestazioni Neuroendocrine	14
7. Manifestazioni del Sistema Immunitario	14
Donazioni di Sangue	14
Immunizzazione	14
APPENDICE	15
Profilo della Severità dei Sintomi e della Gerarchia della Severità	15
Profilo del Sonno e del Dolore	16
Valutazione della Disabilità Occupazionale	17
Riferimenti/Note	19

SVILUPPO DEL DOCUMENTO DI CONSENSO CANADESE

Il National ME/FM Action Network del Canada ha guidato l'impegno per lo sviluppo di un documento consensuale di esperti per la Encefalomielite Mialgica/ Sindrome da fatica Cronica (ME/CFS). In risposta al crescente numero di pazienti che richiedono medici correttamente informati sulla ME/CFS, il Network ha mandato un questionario ai dottori in tutto il Canada chiedendo quali strumenti sarebbero stati più utili nell'assistere con i loro pazienti ME/CFS. I medici concordarono che una definizione clinica, così come protocolli diagnostici e di trattamento erano di primaria importanza. Il National ME/FM Action Network allora avvicinò due medici bene informati circa la ME/CFS ed esperti nella sua diagnosi e trattamento. Il Dr. Bruce Carruthers della Columbia Britannica e il Dr. Anil Jain dell'Ontario gentilmente accettarono di essere coautori di una bozza di documento. Lydia Neilson, presidente del National ME/FM Action Network, si incontrò con l'Onorevole Alan Rock, allora Ministro della Sanità, per discutere i risultati dell'indagine medica e la bozza del documento. L'Onorevole Alan Rock rispose affermando che la bozza di definizione clinica era " una pietra miliare nella lotta contro questa complessa e tragica condizione".

Il Ministero della Sanità canadese stabilì i "Punti di Riferimento". Una condizione era che almeno un membro del gruppo dovesse essere nominato da ognuno dei cinque gruppi cointeressati del governo,

università, sanità, industria e associazioni. Quindi ci dovevano essere almeno 10 membri nel gruppo, quattro dei quali potevano arrivare dall'estero. I membri del gruppo dovevano essere medici praticanti attivamente nel trattamento e/o nella diagnosi della ME/CFS, o medici o ricercatori medici coinvolti nella ricerca clinica della malattia. Il loro incarico era di sviluppare una definizione clinica che indirizzasse ad un più ampio spettro delle patogenesi della malattia, così come di fornire protocolli diagnostici e di trattamento per medici specialisti. I membri del gruppo avrebbero avuto autonomia sul loro documento di consenso.

Il Ministero della Sanità canadese programmò un Seminario Consensuale che doveva essere tenuto dal 30 marzo al 1 Aprile 2001. Crystaal (Biovail Pharmaceuticals) finanziò il seminario senza avere alcun coinvolgimento o influenza sul Documento di Consenso. Assunsero Science and Medicine Canada per organizzare e facilitare il seminario.

La bozza scaturì dopo tre giri di revisioni prima del Consensus Workshop dove il documento ricevette il consenso, nei principi, con direttive per vari membri di revisionare alcune sezioni. Ci fu il 100% delle adesioni al documento¹ finale da parte del gruppo di esperti. Il Documento di Consenso è diventato noto come il "Canadian Consensus Document for ME/CFS".

Importanza di una Definizione Clinica

L'origine greca di sindrome è syn- insieme, e drome – pista per corsa. Si può determinare il tracciato del percorso e osservare il percorso dei componenti della sindrome di un paziente. Poiché le definizioni delle ricerche descrivono una collezione statica degli insiemi dei sintomi, hanno ignorato o sottovalutato gli aspetti dinamici critici di questa sindrome, così come vissuta dai pazienti. Poiché le definizioni delle ricerche descrivono una collezione statica degli insiemi dei sintomi, hanno ignorato o sottovalutato gli aspetti dinamici critici di questa sindrome, così come vissuta dai pazienti. Il modello normale del normale rapporto fatica/dolore direttamente collegati ad una azione causale e regolato dai ritmi attività/riposo è in frantumi nella ME/CFS. Come risultato ci sono elementi cumulativi di schemi di fatica e dolore fisici e cognitivi e di "crollo", che sono dei criteri in questa Definizione Clinica. Le obiettive anomalie posturali del flusso cardiaco sono correlate al grado di fatica reattiva e soprattutto alla gravità della ME/CFS. Queste scoperte potrebbero fornire un marker oggettivo per la gravità della fatica e la sua durata, e aiutare a spiegare perché la ME/CFS possa essere così disabling. E' importante per il medico osservare le dinamiche dell'intero gruppo di sintomi nella loro interazione, nei loro effetti aggiuntivi, e l'interruzione della vita dei pazienti in più lunghi periodi di tempo.

INTRODUZIONE

“Encefalomielite Mialgica e “Sindrome da fatica cronica” sono usati in maniera interscambiabile e ci si riferisce a questa malattia come “ME/CFS”. Il Gruppo di Esperti del Consensus, selezionato da Health Canada, ha stabilito criteri clinici, e sviluppato un approccio integrativo diagnostico e di trattamento della ME/CFS.

Classificazione

La ME/CFS è una malattia multi - sistemica fisiopatologica acquisita che si verifica in forme sia sporadiche sia epidemiche. L'Encefalomielite Mialgica (ICD 10 G93.3) che include la CFS, è classificata, come malattia neurologica, nella Classificazione Internazionale delle Malattie (International Classification of Diseases- ICD) dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (World Health Organization-WHO). La Fatica Cronica non deve essere confusa con la ME/CFS perché la “fatica” della ME/CFS rappresenta un collasso fisiopatologico ed è soltanto uno dei molti sintomi. Convincente evidenza delle ricerche delle anomalie fisiologiche e biochimiche identifica la ME/CFS come un disordine clinico e biologico distinto.

Eziologia

La maggior parte dei pazienti godevano di uno stile di vita sano e attivo prima della insorgenza della ME/CFS. L'importanza di un coinvolgimento virale è supportata da frequenti inneschi infettivi. Elevati livelli di una grande varietà di patogeni intracellulari suggeriscono che una disfunzione nella risposta dell'organismo alle infezioni giochi un ruolo significativo. La presenza di complessi immuni attivati è indicata dall'attivazione di alti livelli di linfociti T; la scarsa funzionalità cellulare dalla bassa attività citotossica della cellula Natural Killer². Ci sono scoperte confermate di sregolazione biochimica, in molti casi, del meccanismo di difesa antivirale 2-5A sintetasi/ribonucleasi L (RNase L) nei monociti^{3,4}. Altri eventi possono essere prodromici tra i quali vaccinazione, anestetici, traumi fisici, esposizione a inquinanti ambientali, sostanze chimiche e metalli pesanti, e, raramente, trasfusioni di sangue. Spesso si verifica un deterioramento rapido e drammatico in casi di insorgenza acuta mentre altri hanno un'insorgenza graduale con cause non palesi. In aggiunta alle cause infettive, potrebbe essere considerata una predisposizione⁵ genetica quando più di uno dei membri separati di una famiglia ne siano colpiti.

EPIDEMIOLOGIA

Prevalenza

Studi epidemiologici indicano un ampio raggio di diffusione. D'altronde in un grande campione americano di più di 28.000 adulti⁶, 422 su 100 hanno la ME/CFS, il che indica che tra 125.000 e 150.000 adulti Canadesi soffrono di ME/CFS. E' più diffusa del tumore al polmone e dell'Aids⁶. Questa malattia colpisce tutte le età, compresi i bambini, ogni gruppo etnico/razziale, e tutti gli strati sociali. C'è una maggior prevalenza nelle donne. Un più basso volume ematico e minor massa di cellule plasmatiche potrebbero essere fattori che contribuiscono alla loro maggior difficoltà nell'affrontare la genesi della ME/CF.

Decorso naturale.

La ME/CFS può essere debilitante. In uno studio d'analisi delle prognosi⁷, 5 dei sei studi indicavano che dallo 0 al 6% (il sesto studio indicava il 12%) degli adulti ritornano al loro livello di funzionalità pre-malattia. Le recidive possono avvenire diversi anni dopo la remissione. La progressiva degenerazione degli organi bersaglio, in particolare il collasso pancreatico o cardiaco, possono dare esito fatale, e il suicidio è un rischio. La prognosi per i bambini e i giovani è molto migliore. La gravità dei sintomi è il migliore indicatore dell'esito, ma prognosi accurate individuali non possono essere predette con certezza. Le obiettive anomalie posturali del flusso cardiaco sono correlate alla severità dei sintomi e al crollo reattivo.

LINEE GUIDA DIAGNOSTICHE

La Definizione Clinica comprende tutto l'insieme di sintomi e segni che danno alla ME/CFS il suo carattere distintivo.

La diagnosi è basata su questi schemi di sintomi caratteristici, che riflettono specifiche aree di patogenesi.

DEFINIZIONE OPERATIVA DI CASO CLINICO DI ME/CFS	
Un paziente con ME/CFS soddisferà i criteri per la presenza di fatica, il malessere e/o la fatica post-esercizio, la disfunzione del sonno, e dolore; avrà due o più manifestazioni neurologiche/cognitive e uno o più sintomi di due delle categorie delle manifestazioni del sistema nervoso autonomo, neuroendocrino e immune; e aderirà al punto 7.	
___	1. Spossatezza: il paziente deve presentare un grado significativo di fatica fisica o mentale ricorrente di nuova insorgenza, inspiegata, persistente, che riduce sensibilmente il livello di attività.
___	2. Malessere e/o Fatica post-esercizio: C'è una inappropriata perdita di resistenza fisica e mentale, rapida affaticabilità muscolare e cognitiva, malessere e/o fatica e/o dolore post-esercizio e una tendenza degli altri sintomi, associati al gruppo di sintomi del paziente, a peggiorare. C'è un periodo di recupero patologicamente lento-generalmente di 24 ore o più.
___	3. Disfunzione del sonno*: Si verifica un sonno non ristoratore o disturbi nella qualità o nel ritmo del sonno, come ritmi del sonno diurno invertiti o caotici.
___	4. Dolore:* C'è un grado significativo di mialgia. Il dolore può essere avvertito nei muscoli e/o nelle giunture ed è spesso diffuso e di natura migrante. Spesso ci sono severi mal di testa di tipo, presentazione o gravità nuovi.
___	5. Manifestazioni neurologico - cognitive: Due o più delle seguenti difficoltà: possono essere presenti: confusione, diminuzione della concentrazione e del consolidamento della memoria a breve termine, disorientamento, difficoltà con i processi dell'informazione, catalogazione e reperimento delle parole, e disturbi percettivi e sensoriali – per esempio instabilità spaziale e disorientamento e incapacità di messa a fuoco. Atassia, debolezza muscolare e fascicolazioni sono comuni. Possono esserci fenomeni di sovraccarico ⁱ : cognitivi, sensoriali – per esempio fotofobia e ipersensibilità al rumore- e/o sovraccarico emozionale, che possono portare a periodi di "crash" ⁱⁱ e/o ansia.
___	6. Almeno UN sintomo di DUE delle seguenti Categorie: ___ a. Manifestazione del Sistema Nervoso Autonomo: intolleranza ortostatica- - ipotensione neurologicamente mediata (NMH), Sindrome di tachicardia posturale ortostatica (POTS), ipotensione posturale ritardata; capogiro presincope [NDT:con sensazione di svenimento]; pallore estremo; nausea e sindrome dell'intestino irritabile; disfunzione della frequenza urinaria e della vescica; palpitazioni con o senza aritmie cardiache; dispnea da sforzo. ___ b. Manifestazioni Neuroendocrine: perdita della stabilità ortostatica- temperatura corporea subnormale e marcata fluttuazione notturna, episodi di sudorazione, sensazione ricorrente di febbre e di estremità fredde; intolleranza a caldo e freddo estremi; marcato cambiamento di peso- anoressia o appetito anormale; perdita di adattabilità e peggioramento dei sintomi con lo stress. ___ c. Manifestazioni Immuni: linfadenopatia, mal di gola ricorrente, ricorrenti sintomi simil influenzali, malessere generale, nuove sensibilità a cibo, farmaci e/o sostanze chimiche.
___	7. La malattia persiste da almeno sei mesi: ha generalmente una insorgenza ben definita, **nonostante possa essere graduale. Una diagnosi preliminare può venir fatta prima. Tre mesi sono appropriati per i bambini.
Per essere inclusi, i sintomi devono essere cominciati o esser stati significativamente alterati dopo l'insorgenza di questa malattia. E' improbabile che un paziente soffra di tutti i sintomi nei criteri 5 e 6. I disturbi tendono a formare dei gruppi di sintomi che possano fluttuare e cambiare nel tempo. I bambini spesso hanno numerosi sintomi preminenti ma il loro ordine di gravità tende a cambiare di giorno in giorno. * C'è un piccolo numero di pazienti che non hanno dolore o disfunzione del sonno, ma nessun'altra diagnosi si adatta eccetto la ME/CFS. Una diagnosi di ME/CFS può essere presa in considerazione quando questo gruppo abbia una insorgenza della malattia di tipo infettivo. ** Alcuni pazienti sono stati malati per altre ragioni prima dell'insorgenza della ME/CFS e mancano inneschi determinabili per l'insorgenza o hanno avuto una più graduale o insidiosa insorgenza.	
Esclusioni: Escludere i processi attivi di malattia che spiegano la maggior parte dei principali sintomi di spossatezza, disturbi del sonno, dolore, e disfunzione cognitiva. E' essenziale escludere certe malattie, che sarebbe tragico non riconoscere: malattia di Addison, Sindrome di Cushing, ipotiroidismo, ipertiroidismo, deficienza di ferro, altre forme curabili di anemia, sindrome da sovraccarico di ferro, diabete mellito e cancro. E' essenziale anche escludere disordini del sonno curabili come la sindrome da aumentata resistenza delle alte vie respiratorie ed apnea ostruttiva o centrale nel sonno; disordini reumatologici come artrite reumatoide, lupus, polimiosite e polimialgia reumatica; disordini immunitari come AIDS; disordini neurologici come la Sclerosi Multipla (MS), Parkinson, miastenia	

ⁱ "sovraccarico" si riferisce ad una ipersensibilità agli stimoli che è cambiata rispetto al periodo pre-patologico

ⁱⁱ "crash" si riferisce ad un periodo temporaneo di immobilizzazione fisica e/o spossatezza cognitiva

grave e deficienza di B12; malattie infettive come tubercolosi, epatite cronica, malattia di Lyme, etc; disordini psichiatrici primari e abuso di sostanze. *L'esclusione di altre diagnosi che non potrebbero essere ragionevolmente escluse dalla anamnesi e dall'esame clinico, è raggiunta con le analisi di laboratorio e con le immagini. Se una condizione medica, che possa essere potenzialmente confusa [con la ME/CFS. NDT] è sotto controllo, allora la diagnosi di ME/CFS può essere presa in considerazione se il paziente soddisfa comunque i criteri.*

Patologie associate : Sindrome Fibromialgica (FMS), Sindrome del dolore Miofasciale (MPS), Sindrome dell'articolazione Temporomandibolare (TMJ), sindrome dell'Intestino Irritabile (IBS), Cistite Interstiziale, Sindrome della Vescica Irritabile, Fenomeno di Raynaud, Prolasso della Valvola Mitralica, Depressione, Emicrania, Allergie, Sensibilità Chimica Multipla (MCS), Tiroidite di Hashimoto, Sindrome Sicca, etc. *Tali patologie associate possono verificarsi durante l'insorgenza della ME/CFS. Altre come l'IBS possono precedere di molti anni lo sviluppo della ME/CFS, ma poi diventano associate a questa. Lo stesso è vero per emicrania e depressione. La loro associazione è perciò più vaga che tra i sintomi all'interno della sindrome. ME/CFS e FMS spesso coincidono strettamente e possono essere considerate "sindromi sovrapposte".*

Fatica cronica idiopatica: se il paziente ha una inspiegabile fatica prolungata (sei mesi o più) ma ha sintomi insufficienti per soddisfare i criteri della ME/CFS, classificatela come Fatica Cronica Idiopatica.

Carruthers BM, Jain AK, De Meirleir KL, Peterson DL, Klimas NG, Lerner AM, Bested AC, Flor-Henry P, Joshi P, Powles ACP, Sherkey JA, van de Sande MI. **MYALGIC ENCEPHALOMYELITIS / CHRONIC FATIGUE SYNDROME: Clinical Working Case Definition, Diagnostic and Treatment Protocols.** *Journal of Chronic Fatigue Syndrome* 11(1):7-116, 2003. © Copyright 2003, Haworth Press Inc., Article available from The Haworth Document Delivery Service: doddelivery@haworthpress.com www.HaworthPress.com Reprinted with permission.

Note Applicative

- **La gravità complessiva della malattia** è determinata dall'osservazione e l'ottenimento di una descrizione completa dei sintomi del paziente, la loro interazione e l'impatto funzionale.
- **Variabilità e connessione dei sintomi:** l'insieme dei sintomi manifestati varierà; ma essi sono connessi dalle loro relazioni temporali, causali e coese.
- **Gravità dei sintomi e loro impatto:** La gravità dei sintomi è significativa se incide sul livello dell'attività pre-malattia del paziente (sino a una

riduzione approssimativa del 50%). Confermate la gravità del sintomo e il suo impatto attraverso il dialogo con il paziente nel tempo.

- **La gerarchia della gravità dei sintomi** varierà nel tempo e tra i pazienti. Periodiche classificazioni della gravità e della gerarchia della severità dei sintomi aiutano ad orientare il programma di trattamento e a monitorizzare la sua efficacia.
- **Separate i sintomi primari dai sintomi secondari e dagli aggravatori.** Le dinamiche e le interazioni dei sintomi e gli effetti degli aggravatori devono essere annotati.

Lo studio del Dr. Leonard Jason⁸ ha confrontato pazienti che soddisfano i Criteri Clinici Canadesi e i Criteri Fukuda per la ME/CFS e pazienti di controllo con fatica cronica dovuta a depressione. I pazienti che soddisfano i Criteri Canadesi erano più colpiti fisicamente, avevano un maggiore deterioramento della funzionalità fisica, maggiore spossatezza/debolezza, e più anomalie neurocognitive, neurologiche e cardiopolmonari, ed avevano maggiori danni che li differenziavano significativamente dal gruppo di confronto psichiatrico più di quanto succedesse per quelli che soddisfano i Criteri Fukuda.

SEGNI E SINTOMI

1. Fatica [spossatezza]

"Fatica" è una etichetta inappropriata perché la fatica sperimentata nella ME/CFS non è la normale fatica nella quale l'energia è prontamente recuperata con il riposo. La "fatica" patologica sperimentata nella ME/CFS può combinare spossatezza, debolezza, pesantezza, malessere generale, capogiro presincope **[NDT: con sensazione di svenimento]**, e insonnia che possono essere debilitanti in modo opprimente. Per definizione, il livello dell'attività dei pazienti è ridotto approssimativamente di oltre il 50% o più. Alcuni pazienti sono chiusi in casa o costretti a letto e dipendono da altri per le loro cure quotidiane. La ME/CFS " è realmente più

debilitante della maggior parte degli altri problemi medici nel mondo"⁹ compresi i pazienti sotto chemioterapia e pazienti con HIV (sino a circa due settimane prima di morire). L'affaticamento cognitivo può essere evidente quando le risposte dei pazienti diventano più lente, meno coerenti e lei/lui sperimentano più difficoltà nel reperimento delle parole e delle informazioni. I componenti patologici della fatica dovranno essere identificati in modo da poter fornire un adeguato trattamento. L'intolleranza ortostatica, l'incapacità a tollerare in posizione eretta una sostenuta attività, può essere associata all'esaurimento delle forze, debolezza ed impellente urgenza a coricarsi provata dai pazienti con CFS/ME. Spesso c'è un faticoso

Encefalomielite Mialgica/Sindrome della Fatica Cronica

risveglio dovuto a cattiva qualità, e qualche volta quantità, del sonno. La fatica della ossigenazione è causata dalla insufficiente erogazione dell'ossigeno al cervello e ai tessuti. Nella fatica metabolica, le cellule sono incapaci di trasformare i substrati di energia in funzioni utili. La fatica muscolare è comune. I pazienti che soddisfano anche i criteri della FMS generalmente sperimentano fatica strutturale.

2. Malessere e/o Fatica post-sforzo

Sforzi fisici o mentali causano spesso un malessere e/o una fatica debilitanti, dolore generalizzato, deterioramento delle funzioni

cognitive, e peggioramento di altri sintomi che possono verificarsi subito dopo l'attività o essere ritardati. I pazienti sperimentano una rapida fatica muscolare e scarsa resistenza allo sforzo. Questi sintomi sono suggestivi di una fisiopatologia che coinvolge l'attivazione del sistema immunitario, una canalopatia con stress ossidativo e tossicità collegata all'ossido nitrico¹⁰, e/o intolleranza ortostatica. Il tempo di recupero è molto lungo, generalmente di un giorno o più, e l'esercizio può scatenare una recidiva. Lo schema seguente indica alcune delle documentate reazioni disfunzionali all'esercizio che i pazienti possono manifestare¹¹.

RISPOSTA ALL'ESERCIZIO	PERSONE SANE	PATIENTI ME/CFS
Senso di benessere	Rinvigoriti, effetto antidepressivo	Accusano malessere, spossatezza e peggioramento dei sintomi ^{i,12}
Frequenza cardiaca a riposo	Normale	Elevata ^{13,14}
Frequenza cardiaca al massimo carico di lavoro	Elevata	Ridotta Frequenza cardiaca ^{13,14}
Massimo assorbimento di ossigeno	Elevata	Approssimativamente 1/2 dei controlli sedentari ¹³
Frequenza cardiaca standard rispetto all'età	Possono raggiungerla	Spesso non riescono a raggiungerla e non devono essere forzati ^{13,14}
Flusso cardiaco	Aumentato	Livello Sub-ottimale ^{13,14}
Circolazione sanguigna cerebrale	Aumentata	Diminuita ^{15,16}
Ossigenazione cerebrale	Aumentata	Diminuita ¹⁵
Temperatura corporea	Aumentata	Diminuita ¹⁷
Respirazione	Aumentata	Irregolarità del respiro: respiro corto ¹⁷ , respirazione superficiale
Processo cognitivo	Normale, più attento	Compromesso ¹⁸
Periodo di recupero	Breve	Spesso di 24 ore ma può durare anche giorni o settimane ^{i,12,19}
Erogazione di ossigeno ai muscoli	Aumentata	Compromessa ¹³
Portamento chinesico	Normale	Anomalie nel portamento ²⁰

3. Disfunzione del sonno

La Ricerca²¹ indica che i pazienti ME/CFS hanno un ritmo circadiano distrutto, difficoltà di inizio del sonno, disturbi nel mantenimento del sonno e non arrivano o non trascorrono abbastanza tempo nelle fasi più profonde del sonno. L'EEG indica che le onde alfa si intromettono nelle onde delta durante il sonno non-REM²².

L'insonnia è comune, in particolare nella fase acuta. Le difficoltà dell'inizio del sonno, il sonno frammentato, sonno non ristoratore, spossatezza mattutina e anormale variazione diurna dei ritmi del sonno e dei livelli di energia sono comuni. Possono verificarsi vividi sogni inquietanti. L'insonnia spesso aumenta quando il paziente è eccessivamente esausto. Possono verificarsi la sindrome delle gambe senza riposo (RLS) e il disordine del movimento periodico degli arti (PLMD). Un sottogruppo di pazienti potrebbe avere la sindrome della resistenza delle alte vie aeree, apnea notturna o altri curabili disordini del sonno.

4. Dolore

Si ritiene che il dolore cronico sia dovuto ad una disfunzione delle aree di elaborazione del dolore del sistema nervoso centrale²³. Segnali di dolore inappropriati sono mandati al cervello e arrivano da cervello e corpo. La sregolazione dei canali del sodio e del trasporto degli ioni cellulari potrebbe essere coinvolta nei sintomi dolorosi.

La mialgia generalizzata o il dolore non anatomico possono verificarsi casualmente e sono spesso migratori. Il dolore può essere descritto come acuto, lancinante, profondo, bruciante, pulsante, come formicolio, etc. Gli spasmi muscolari e nuovi attacchi di mal di testa, compresi il mal di testa tensivo e l'emigrania, sono comuni. Un sottogruppo di pazienti ME/CFS soddisfano anche i criteri della sindrome fibromialgica e/o della sindrome del dolore miofasciale.

5. Manifestazioni Neurologico - cognitive

Immagini neurologiche strutturali e funzionali indicano che il coinvolgimento neuropatico gioca un ruolo primario nel causare una interruzione della normale coordinazione tra il cervello e il corpo. Nei pazienti ME/CFS, le scansioni PET indicano un diminuito metabolismo del glucosio nella corteccia destra mediofrontale,²⁴ e significativa ipoperfusione e ipometabolismo nel tronco cerebrale²⁵. Le analisi delle scansioni cerebrali SPECT²⁶ rivelano una significativamente più bassa circolazione sanguigna cortico/cerebellare . regionale delle aree frontali, parietali, temporali occipitali e del tronco cerebrale e questa potrebbe giocare un ruolo nell'indebolimento cognitivo e nelle limitazioni delle attività. Gli studi sulle Risonanze magnetiche rivelano un numero elevato di consistenti lesioni puntuate irreversibili con demielinizzazione o edema, principalmente nei lobi frontali²⁷ e nelle aree subcorticali²⁸. Uno studio con controlli²⁹ nel quale è stata usata la Risonanza magnetica strutturale, con la tecnica della voxel-based morphometry per misurare il volume del cervello e la concentrazione dei tessuti, ha mostrato che il volume della materia grigia era molto ridotto e che c'era, in media, una percentuale dell'8% di riduzione del tessuto cerebrale, che era un problema complessivo nei pazienti. Un precedente studio con RM con tecnica della voxel-based morphometry³⁰ indicava una percentuale di riduzione dell'11,8% nel volume della materia grigia nelle aree prefrontali bilaterali dei pazienti, rispetto ai controlli. Gli studi di Risonanza magnetica funzionale^{31,32} dimostrano che i pazienti usano molte più aree del cervello quando sono coinvolti in attività cognitive uditive, quindi è richiesto uno sforzo maggiore per le attività cognitive e ciò può contribuire alla fatica cognitiva. La topografia dell'EEG quantitativo (qEEG) indica attività elevate delle sorgenti elettriche intracerebrali nelle frequenze theta e beta³³. Le frequenze Delta e Beta erano particolarmente elevate, con gli occhi chiusi, nella regione frontale sinistra. Il qEEG indica fonti ridotte nell'emisfero destro (beta) dovute all'interferenza con la regolazione inibitoria da parte della parte sinistra dell'emisfero destro durante il processo verbale cognitivo³³. La valutazione quantitativa mostra un allargamento dei volumi ventricolari cerebrali laterali che potrebbe essere associato alla perdita di materia bianca nei lobi frontali e parietali³⁴. Un certo grado di encefalomielite può verificarsi alle radici del motore spinale superiore e del nervo sensorio e nelle reti di nervi che attraversano il tronco cerebrale³⁵. Una anormale funzionalità degli *ATP binding cassette (ABC) transporters* [NDT: trasportatori

molecolari] può contribuire ad una disfunzione neurologica significativa³.

Le manifestazioni cognitive variano e diventano più pronunciate con la fatica. Sono comuni la "nebbia cognitiva" o la confusione, dimenticanze, elaborazione dell'informazione e tempi di reazione rallentati, difficoltà nel recupero di parole o nel parlare, nella concentrazione, nella attenzione e nel consolidamento della memoria a breve termine. Sono prominenti suscettibilità alle interferenze e difficoltà nell'elaborazione di informazioni complesse. Deficit nell'elaborazione della memoria selettiva, come provare più difficoltà nel richiamare un'informazione quando sia presentata con strutture semantiche e idee contestuali più complesse, può verificarsi di contro ad un background relativamente normale. I pazienti possono diventare dislessici quando siano eccessivamente stanchi. L'indebolimento neurocognitivo che coinvolge la concentrazione e la memoria sono citate come alcuni dei sintomi più distruttivi e funzionalmente debilitanti della ME/CFS.

Fenomeni di sovraccarico. I pazienti sono spesso ipersensibili alla stimolazione sensoria tra cui il rumore, le luci brillanti, le estreme temperature e gli odori. Hanno difficoltà a focalizzare la loro attenzione quando ci sia più di una fonte di input, come input uditivi e visivi concomitanti, attività cognitiva e fisica, e andature veloci e ambienti caotici. Il sovraccarico emozionale può essere eccessivamente stressante. I fenomeni di sovraccarico possono scatenare un "crash" dove il paziente diventa temporaneamente immobilizzato da fatica fisica e/o mentale e il recupero è lento.

Disturbi percettivi e del movimento: Sono comuni debolezza muscolare e fascicolazione. Il paziente può apparire impacciato a causa della perdita della mappa cognitiva, di imprecisi limiti corporei, di scarsa coordinazione muscolare e/ o perdita di equilibrio. La difficoltà con la percezione profonda e la focalizzazione visiva può dare esito in una incapacità di adattare la camminata su superfici non omogenee, così come anche instabilità spaziale e disorientamento.

Altri sintomi: difficoltà nella profondità visiva e nella messa a fuoco, visione offuscata o doppia e occhi secchi, sono comuni. Può verificarsi tinnito.

6. Manifestazioni del Sistema Nervoso

Autonomo (ANS)

Intolleranza ortostatica Cronica (COI), l'incapacità di sopportare attività in posizione eretta (stando in piedi, seduti o camminando) è molto comune e può essere una componente importante nella ME/CFS. In posizione eretta per un periodo di tempo limitato, il paziente avverte una travolgente spossatezza, l'urgenza di stendersi, confusione, malessere e il peggioramento di altri sintomi. Star seduti e un camminare leggero sono sopportati meglio dello stare in piedi, ma nessuna attività in posizione eretta è tollerata bene. Sdraiarsi aiuta ad alleviare i sintomi. Il test con il tilt-table può essere utile nella diagnosi ma alcuni pazienti possono avere un test del tilt-table normale e tuttavia avere grave COI. Una quieta posizione eretta permette l'osservazione e il monitoraggio della pressione sanguigna e delle pulsazioni. **Note:** ciò deve essere fatto soltanto con estrema CAUTELA con qualcuno che stia in piedi dietro il paziente per tutto il tempo, in modo da aiutarlo se dovesse cominciare a sentirsi debole!

La Ricerca³⁶ indica un basso volume degli eritrociti circolanti (circa il 70% della quantità normale) ma non del volume plasmatico, nei pazienti ME/CFS. Il sangue può accumularsi nelle gambe, nell'addome e qualche volta nelle mani. Ciò può diminuire l'effettivo volume del sangue e contribuire al COI. Gittata e flusso cardiaco più bassi e circolazione ridotta sono correlati alla gravità dei sintomi³⁷. La camminata sul tapis roulant indica una forza vagale significativamente ridotta³⁸. Disfunzioni del sistema autonomo costituiscono la causa base della COI e dei suoi sottotipi di ipotensione neuronalmente mediata, COI posturale, ipotensione ortostatica e diminuzione ortostatica dell'intensità dei polsi periferici.

- **Ipotensione neuronalmente mediata (NMH)** implica una caduta precipitosa di più di 20-25mm di mercurio della pressione sistolica dopo esser stati in posizione eretta o stando ancora in posizione eretta. I sintomi possono comprendere capogiro presincope [**NDT:** con sensazione di svenimento], confusione, dolore di tipo pressorio sul lato sinistro del torace, cambiamenti visivi, debolezza, risposta verbale rallentata, pallore, urgenza di stendersi e qualche volta sincope.
- **Sindrome di tachicardia ortostatica posturale (POTS)** Dopo essere stati in posizione eretta c'è una rapida risposta del cuore, o un aumento di più di 30 battiti al minuto o una quantità maggiore di 120 battiti al minuto per 10 minuti di posizione eretta, più o meno una caduta della pressione sanguigna. La tachicardia è più

comune della bassa pressione del sangue. I sintomi possono comprendere capogiro presincope, confusione, nausea, fatica, tremore, respiro irregolare, mal di testa, cambiamenti visivi, sudorazione e raramente sincope.

- **La Ipotensione posturale ritardata** si verifica quando c'è una caduta nella pressione del sangue 10 minuti o più dopo che il paziente è stato in piedi.
- **Palpitazioni con o senza aritmia cardiaca**
- **Dolore toracico simile all'angina e/o trombosi**

Altri Comuni Sintomi ANS

- **Sregolazione del respiro** che comprende irregolarità del respiro, attacchi improvvisi di mancanza di respiro, dispnea da sforzo e inadeguata ritenzione del respiro.
- **Irregolarità intestinali:** Sono comuni costipazione, diarrea, alvo alternanza, sindrome dell'intestino irritabile (IBS), dolore addominale, crampi e nausea.
- **Disfunzione vescicale** può comprendere dolore alla vescica, frequenza urinaria, disuria e nicturia.
- **Episodi alternati di sudorazione e brividi**
- **Spasmi vascolari dolorosi alle estremità con sensazioni di caldo o freddo**

7. Manifestazioni Neuroendocrine

La disfunzione mediata centralmente (attivazione indebolita) dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrenale³⁹ può essere associata alla disfunzione del sistema immunitario e del sistema nervoso autonomo. Una funzione esocrina pancreatica significativamente ridotta può portare a malassorbimento.

- **Perdita della stabilità termostatica:** Possono verificarsi alterata temperatura corporea (spesso più bassa del normale ma occasionalmente febbrile), marcata fluttuazione diurna, sensazioni alternate di caldo e freddo (qualche volta con distribuzione inusuale), sensazione ricorrente di febbre e episodi di sudorazione.
- **Intolleranza a caldo/freddo,** è comune e può essere accompagnata dal peggioramento di altri sintomi.
- **Marcati cambiamenti di peso**
- **Ipoglicemia**
- **Sregolazione dell'Asse Ipotalamo/ipofisi /surrenale e dell'ANS** possono abbassare l'adattabilità del paziente alle situazioni di stress e sovraccarico. Lo stress può causare disorientamento, ansia,

peggioramento di altri sintomi e scatenare un "crash". Il recupero è lento.

8. Manifestazioni Immunitarie

Molti agenti infettivi possono scatenare ME/CFS. Un sottogruppo di pazienti sembra avere l'infezione cardiaca da citomegalovirus umano o da Epstein-Barr herpes virus⁴⁰, e infezioni virali del cervello sono state scoperte durante le autopsie. Dato che l'herpes virus umano 6 (HHV-6)⁴¹ è considerato un importante patogeno, quei pazienti che risultino positivi al test dovrebbero essere indirizzati allo specialista in malattie infettive. Nei pazienti con HHV-6 attivo l'ipercoagulazione può essere scatenata dalla disfunzione delle cellule endoteliali. Gli elevati livelli di molti patogeni intracellulari indicano che la disfunzione immunitaria gioca un ruolo primario. La iper- regolazione del processo della 2-5A sintetasi/RNase L nei pazienti con ME/CFS indica un sistema immune attivato. Questo è stato collegato ad un perturbato processo apoptico (suicidio cellulare) che si risolve in una accumulazione di frammenti RNase L perché i nuclei non possono ingerire tutti i frammenti risultanti dall'apoptosi e non possono riutilizzarli. La morte cellulare e la dispersione di frammenti di RNA possono alterare le funzioni immunologiche e abbassare le riserve di ATP e magnesio e soprattutto i livelli del potassio cellulare⁴². Nonostante le analisi della divisione delle originarie molecole da 80 kDa di RNase usando pazienti che soddisfino la Definizione Clinica debbano ancora essere fatte, noi presupponiamo che i risultati saranno simili a quell' 80% dei pazienti risultati positivi usando la definizione Holmes del 1988. La percentuale di RNase L da 37 kDa anormalmente bassa rispetto al normale RNase L da 80 kDa³ è associata con il basso consumo di ossigeno dei pazienti e corrisponde allo stato clinico. La PKR (Protein Kinasi R) è contemporaneamente iper-regolata. La perforina, una proteina citolitica che è connessa con il potenziale citolitico della cellula, viene ridotta nelle cellule Natural Killer indicando così una base molecolare per la ridotta citotossicità delle NK⁴³. I profili delle citochine indicano una trasformazione del Th1, che controlla l'infezione intracellulare, in Th2². Sono state riscontrati linfociti attivati e un aumento delle immunoglobuline, in particolare le IgG. Possono essere utili test immunitari indicanti bassi livelli delle cellule NK e un loro diminuito funzionamento, misurazioni della proteina

Kinase 1, e dei complessi immuni attivati². La produzione, indotta dall'interferone, degli enzimi 2-5A può portare all'ipotiroidismo mentre i livelli dell'ormone tiroideo nel sangue risultano normali. I pazienti con insorgenza acuta di norma mostrano più disfunzioni immunitarie, i sintomi dell'attivazione immunitaria, in particolare nella fase dell'attacco acuto, possono qualche volta verificarsi in assenza di una conosciuta esposizione virale. L'esercizio fisico e le situazioni di sovraccarico possono scatenare o esacerbare i sintomi immunitari.

- **Malessere generale**
- **Linfoadenomegalia sintomatica** particolarmente nelle regioni cervicale, ascellari e inguinale
- **Mal di gola ricorrente**
- **Faucial injection e arrossamenti a mezza luna** possono essere notati nella fossa tonsillare.
- **Nuove sensibilità** a cibi, farmaci e/o sostanze chimiche.

Caratteristiche nei giovani

Ai bambini può essere fatta diagnosi quando sintomi suggestivi durino più di 3 mesi. Molti sintomi possono avere una gravità simile ma la gerarchia della severità cambia drammaticamente di giorno in giorno più che negli adulti. La spossatezza severa, la debolezza, il dolore e i cambiamenti d'umore possono rendere la vita davvero impegnativa. Le abilità cognitive si deteriorano in particolare negli argomenti che richiedono studio, attività multi-task, ambienti frenetici o caotici e con fatica fisica e mentale. Giovani gravemente colpiti possono essere costretti a letto. Poiché il livello di attività è ridotto di circa il 50% o più, i giovani hanno difficoltà o sono incapaci di seguire un completo programma scolastico⁴⁴. Diversamente dalla "scuola-fobia", questi giovani trascorrono la maggior parte del loro tempo lontano dalla scuola, riposando. Il 51% degli studenti britannici con lunghi periodi di assenza da scuola soffrivano di ME/CFS⁴⁵. Possono essere utili una lettera di sostegno da parte del medico curante che sottolinei le condizioni mediche del paziente e le sue limitazioni e una comunicazione aperta tra medico e scuola. *TEACH-ME: un manuale per insegnanti di giovani con Encefalomielite Mialgica/ Sindrome da Fatica Cronica e Sindrome Fibromialgica*,⁴⁴ aiuterà insegnanti e genitori a comprendere i sintomi nei giovani e fornirà strategie per i programmi e le facilitazioni.

VALUTAZIONE CLINICA DELLA ME/CFS

E' importante riconoscere gli elementi caratteristici della ME/CFS, così come escludere spiegazioni alternative per i sintomi dei pazienti

- A. ANAMNESI:** Deve essere stesa un'accurata anamnesi, con una descrizione completa dei sintomi del paziente così come della loro severità e del loro impatto funzionale, prima di provare a classificarli
1. **CONCENTRARI SUI PRINCIPALI SINTOMI DELLA ME/CFS:** compresi il malessere post-sforzo, la fatica, i disturbi del sonno, il dolore e i sintomi neurologico/cognitivi, del sistema nervoso autonomo ed endocrini e le disfunzioni immunitarie. Esaminare il decorso dei sintomi, con una speciale attenzione al peggioramento dei sintomi dopo lo sforzo, al prolungato recupero e al decorso fluttuante.
 2. **DISAGI ATTUALI ED EVENTI CHE AGGRAVANO/MIGLIORANO**
 - Data dell'insorgenza
 - Eventi scatenanti o prodromici
 - Sintomi al momento della insorgenza
 - Progressione dei sintomi
 - Durata dei sintomi
 - Gerarchia della qualità e della gravità dei sintomi attuali
 - Peggioramento dei sintomi con lo sforzo: sintomi che richiedono un recupero prolungato
 - Sintomi secondari e aggravatori
 - Energia/Fatica (buona 100%): giorni buoni _____%; giorni brutti _____%.
 - Qualità del Sonno: Buona _____, moderata _____, scarsa _____
 - Severità del dolore: assente _____, media _____, moderata _____, severa _____
 - **Pesantezza totale della severità dei sintomi e livello corrente della funzionalità fisica**
 3. **STORIA DEI TRATTAMENTI:** terapie attuali, passate, prescritte e no, allergie/sensibilità
 4. **STORIA DELLE SENSIBILITÀ E DELLE ALLERGIE:** comprese nuove sensibilità e allergie e cambiamenti nello status di quelle preesistenti
 5. **ANAMNESI remota:** malattie precedenti, esposizioni a tossine ambientali, sul lavoro e altre
 6. **ANAMNESI familiare**
 7. **ANALISI DEI SISTEMI:** Molti sintomi coinvolgono più di un sistema anatomico. Fare attenzione ai [sistemi]
 - **Muscoloscheletrico:** mialgia, debolezza muscolare o artralgia.
 - **CNS(sistema nervoso centrale):** Fatica con peggioramento post-sforzo, disagi neurocognitivi, cefalee, disturbi del sonno.
 - **ANS (sistema nervoso autonomo) e CARDIORESPIRATORIO:** palpitazioni, dispnea da esercizio, sintomi suggestivi di ipotensione neuronalmente mediata (NMH), sindrome di tachicardia posturale ortostatica, intolleranza posturale ortostatica ritardata, vertigini, presincope, disturbi respiratori, estremo pallore
 - **ANS E TGE e GU:** disturbi intestinali o vescicali con o senza IBS (sindrome dell'intestino irritabile)
 - **NEUROENDOCRINO:** perdita della stabilità termostatica, intolleranza a caldo e/o freddo, marcati cambiamenti di peso, perdita della adattabilità e tolleranza allo stress e lento recupero, labilità emozionale.
 - **IMMUNITARIO:** malessere generale, sensazione influenzale, mal di gola ricorrente, ipersensibilità a cibi, farmaci e sostanze chimiche.
- B. ESAME FISICO:** esame fisico standard, con **attenzione verso:**
- **Sistema Muscolo scheletrico:** compreso l'esame dei tender point della Fibromialgia (appendice 6). Esaminare le articolazioni per infiammazioni, ipermobilità e movimenti limitati. Forza muscolare: _____, Tender Point positivi _____/18. Soddisfa i criteri della FMS _____, MPS _____
 - **CNS:** compreso l'esame dei riflessi (*l'esame dei riflessi durante flessioni e estensioni del collo può accentuare le anomalie scaturite dai cambiamenti mielopatici cervicali*). _____ Tandem walk : in avanti _____, all'indietro _____ Romberg test _____
 - **Cognitive:** abilità nel ricordare domande, affaticamento cognitivo (per esempio serial 7 subtraction) e interferenze cognitive (per esempio serial 7 subtraction e tandem fatti contemporaneamente)
 - **Sistema Cardiovascolare:** Aritmie, pressione sanguigna (BP) (prima da sdraiati), BP (immediatamente dopo essersi alzati)
 - **Sistema TGE:** aumentati rumori intestinali, gonfiori addominali e/o sensibilità
 - **Sistema endocrino:** disfunzioni della tiroide, surrenale e ipofisi
 - **Sistema Immunitario:** sensibile linfadenopatia nelle regioni cervicale, ascellare e inguinale (specialmente in fase acuta _____ Arrossamenti a mezza luna nella fossa tonsillare _____)
- C. PROTOCOLLO DI LABORATORIO E INVESTIGATIVO:** deve essere fatto un accurato collegamento.
- **Test di laboratorio di routine:** Emocromo, VES , Calcio, Potassio, Magnesio, Glicemia, elettroliti del plasma, TSH, elettroforesi sierica proteica, Proteina C-reattiva, ferritina, creatinina, fattore

reumatico, anticorpi antinucleo (ANA), Creatinofosfochinasi e funzionalità epatica, così come le analisi delle urine di routine.

TEST AGGIUNTIVI: in aggiunta ai test di laboratorio di routine, devono essere fatti test aggiuntivi su una base individuale che dipende dalla anamnesi del paziente, dalla valutazione clinica, gli esami di laboratorio, i fattori di rischio e le condizioni patologiche concomitanti.

- **Ulteriori test di laboratorio:** livelli diurni di cortisolo, cortisolo libero nelle urine delle 24 ore; ormoni che comprendono Testosterone libero, livelli di B12 e folati, DHEA solfato, screen del 5-HIAA, ecografia addominale, esami feci per ricerca di uova e parassiti, attività delle cellule NK, citofluorimetria per l'attività dei linfociti, Western Blot test per la malattia di Lyme, radiografia del torace, PPD test e HIV. Fate il test immunitario per l'RNase – L da 37-kDa.
- **Analisi della funzionalità cerebrale differenziale e test statico:** per quelli con diverse positività neurologiche.
- **Radiografie o Risonanza Magnetica di cervello e midollo spinale:** per escludere la Sclerosi Multipla (MS) e altri disordini neurologici primari. **Interpretazione della Risonanza Magnetica: è importante cercare cambiamenti che sono facilmente ignorati come gonfiore dinamici /ernie del disco o stenosi minore, che possono essere importanti per la patogenesi.**
- **Test del Tilt Table:** (Se indicato, testare prima di dare farmaci per l'intolleranza ortostatica)
- **Studiare il Sonno:** per mostrare una diminuzione del tempo trascorso nella fase 4 del sonno o escludere disfunzioni del sonno curabili.
- **qEEG, Scansioni SPECT e PET e Spettrografia:** se indicati
- **Monitoraggio Holter delle 24 ore:** l'oscillazione ripetuta delle onde T di inversione e/o delle onde T piatte durante il monitoraggio delle 24 ore. Nota: questo elemento non può essere descritto o incluso se ci sono cambiamenti aspecifici delle onde T

_____ **ME/CFS:** se la presentazione del paziente soddisfa i criteri per la ME/CFS, classificate la diagnosi come ME/CFS, eccetto quando sono presenti altre specifiche esclusioni.

_____ **FATICA CRONICA IDIOPATICA:** fatica cronica che non soddisfa i criteri per ME/CFS o che ha una spiegazione alternativa.

SINTOMI NUOVI: Le persone con ME/CFS possono sviluppare altri problemi medici. I nuovi sintomi devono essere appropriatamente investigati.

Carruthers BM, Jain AK, De Meirleir KL, Peterson DL, Klimas NG, Lerner AM, Bested AC, Flor-Henry P, Joshi P, Powles ACP, Sherkey JA, van de Sande MI. MYALGIC ENCEPHALOMYELITIS/CHRONIC FATIGUE SYNDROME: Clinical Working Case Definition, Diagnostic and Treatment Protocols. Journal of Chronic Fatigue Syndrome 11(1):7-116, 2003, pp.105-6. © Copyright 2003, Haworth Press Inc., Journal of Chronic Fatigue Syndrome. Available from Haworth Document Delivery Service: 1-800-722-5857, docdelivery@haworthpress.com www.HaworthPress.com Patient Evaluation Worksheet reprinted slightly condensed. with permission.

Una diagnosi chiara ha spesso un considerevole beneficio terapeutico. dato che riduce l'incertezza e orienta la terapia. Una diagnosi precoce può aiutare nel ridurre l'impatto della ME/CFS.

Differenze tra ME/CFS e Sindrome Fibromialgica (FMS)

La ME/CFS è comunemente scatenata da una infezione virale. Ci sono in genere una fatica più grande, il malessere e fatica post-sforzo, e più disfunzioni cognitive, cardiache e immunitarie che nella FMS. Nella FMS il dolore è il sintomo più prominente ed è spesso scatenato da un trauma fisico. Molti pazienti ME/CFS soddisfano anche i criteri per la FMS. I test di ricerca³ per la sregolazione di un processo di difesa antivirale possono distinguere la ME/CFS dalla FMS. I pazienti che soddisfano entrambi i criteri sono testati lo stesso come ME/CFS.

Differenze tra ME/CFS e Disordini Psichiatrici

La ME/CFS non è sinonimo di disordine psichiatrico. Bisogna fare particolare attenzione alle caratteristiche, le dinamiche di progressione e le correlazioni tra i sintomi.

- **Depressione:** le reazioni all'esercizio (vedere a pagina 11) sono utili per distinguere la ME/CFS dalla depressione. I pazienti ME/CFS hanno sintomi come dolori ai muscoli e alle articolazioni, mal di testa severi, mal di gola ricorrenti e

infezioni delle alte vie respiratorie, sensibilità ai linfonodi, sintomi cardio- polmonari, COI, tachicardia e un insieme di indebolimenti cognitivi, che non sono visti comunemente nella depressione. Alcuni pazienti ME/CFS possono soffrire di depressione reattiva dovuta ai loro impedimenti fisiopatologici e alla ridotta qualità della vita, ma molti indici obbiettivi possono differenziare la ME/CFS dalla depressione primaria.

- **Disordini somatiformi.** C'è qualche sintomo che coincide tra i disordini somatiformi e ME/CFS. Tuttavia, i pazienti con disordini somatiformi spesso hanno una lunga storia di disagi iniziati prima dei trent'anni. Per diagnosticare qualsiasi disordine somatiforme i sintomi non debbono poter essere "pienamente spiegati da una qualsiasi condizione medica generale dimostrabile, dagli effetti diretti di una sostanza o da un altro disordine mentale". E' stato dimostrato che molte scoperte biofisiologiche oggettive sono alla base dei sintomi della ME/CFS. I pazienti che soddisfano i criteri della ME/CFS devono essere esclusi dalla diagnosi di

Disordine Somatoforme. I paesi membri dell'Organizzazione Mondiale della sanità (WHO) sono obbligati ad aderire ai regolamenti dell'International Classification of Diseases (ICD) dell'WHO/OMS ed a usare la loro classificazione ICD. In una lettera datata 23 gennaio 2004, Andre l'Hours, della sede centrale dell'Who ha chiarito che "non è permesso classificare la stessa

condizione in più di una rubrica dato che ciò significherebbe che le categorie individuali e le subcategorie non sono ancora mutuamente esclusive". **Perciò la ME (e CFS) classificata come una malattia neurologica nell'ICD del Who, non può essere anche classificata come un disordine mentale o di comportamento.**

LINEE GUIDA PER IL TRATTAMENTO

Obiettivi

Interventi precoci possono minimizzare gli effetti della ME/CFS in alcuni pazienti.

1. Le priorità sono il supporto al paziente e al suo benessere: Ridurre la confusione del paziente con una diagnosi, assicurare cure continue e dare speranze realistiche. Un clima di incredulità sulla malattia può portare al rischio di suicidio. E' essenziale per il benessere psicologico e fisiologico del paziente che lui/lei sia in grado di mantenere una certa autonomia per ciò che concerne la regolazione e la complessità delle attività e dei programmi.

2. Potenziamento del paziente: Rispettare la conoscenza del paziente riguardo al proprio corpo e alle proprie esperienze.

3. Ottimizzare le abilità funzionali: Aiutare il paziente nello stabilire limiti personali, emozionali e di attività nelle quali possa essere attivo per quanto possibile senza aggravare i sintomi, e quindi incoraggiarlo ad estendere gradualmente questi limiti **al proprio modo di regolarsi**, come riesce.

Linee guida

1. il medico curante conosce meglio il paziente e dovrebbe dirigere e coordinare il trattamento e gli sforzi riabilitativi.

2. Tutto il personale riabilitativo deve essere a conoscenza della ME/CFS.

3. La fisiopatologia della ME/CFS è una realtà che deve essere rispettata e deve riflettersi in ogni programma di trattamento e di riabilitazione. la gravità complessiva della malattia, le disabilità, la scarsa resistenza allo sforzo, i fenomeni di sovraccarico e la fluttuazione della severità dei sintomi e dei limiti di attività deve essere rispettata. Focalizzarsi sulla riduzione della sintomatologia e il mantenimento della funzionalità. E' essenziale che il paziente non ecceda oltre le limitazioni della propria resistenza o dai limiti della attività troppo spesso o troppo profondamente perché ciò può causare un collasso severo e a lungo termine.

4. Coinvolgere il paziente nello stabilire obiettivi realistici e nel sviluppare un programma flessibile individualizzato tendente alla guarigione.

Il paziente deve avere autonomia per ciò che concerne la complessità e la regolazione delle attività, e incorporare periodi di riposo, come necessario. Iniziare il programma ad un livello che assicurerà il successo, aiutare il paziente nel riconoscere segni precoci di allarme e pianificare strategie alternative per i giorni di scarsa energia. L'obiettivo del paziente è essere più attivo possibile senza esacerbare i sintomi. I pazienti possono sperimentare modi per aumentare i limiti delle attività, se e quando ne siano capaci.

STRATEGIE DI AUTO-AIUTO (SHS)

L'ipotesi che sottolinea l'uso della Terapia Cognitivo-comportamentale (CBT) per la ME/CFS è basata sulla premessa che le disabilità del paziente siano dovute ad un modo di pensare sbagliato e "considera che la fisiopatologia della CFS sia interamente reversibile e perpetuata soltanto dall'interazione dei processi cognitivi, comportamentali ed emotivi. Il paziente deve soltanto cambiare il suo modo di pensare e i suoi sintomi scompariranno. Secondo questo modello, la CBT non dovrebbe soltanto migliorare la qualità della vita dei pazienti ma potrebbe essere potenzialmente curativa"⁴⁶. I sostenitori suggeriscono che "idealmente i medici generici dovrebbero diagnosticare la CFS e indirizzare i pazienti agli psicoterapisti per la CBT senza deviare ai medici specialisti come per le altre sindromi funzionali somatiche"⁴⁷. Chi propone ciò ignora la documentata fisiopatologia della ME/CFS, disconosce la realtà dei sintomi dei pazienti, li mortifica per le loro malattie, e nega le cure mediche. I loro studi hanno spesso incluso pazienti che avevano la fatica cronica ma escluso casi molti più gravi, come quelli che avevano altri sintomi che sono parte dei criteri clinici della ME/CFS. Inoltre, i loro studi non sono riusciti a curare o migliorare problemi fisiologici, come i COI, il mal di gola, IBS, etc. Il Dr. A.Komaroff⁴⁸, un' autorità mondiale di Harvard, ha dichiarato che l'evidenza del processo biologico " non si accorda con l'ipotesi che (la sindrome) coinvolga sintomi che sono soltanto

immaginati o amplificati a causa di un distress psichiatrico. E' tempo di mettere a riposo questa tesi". Alcuni medici, che sono coscienti della fisiopatologia della ME/CFS, insegnano ai pazienti abilità di sopravvivenza ma le chiamano "CBT". Noi sollecitiamo tali dottori ad usare il termine "Strategie di auto-aiuto" e ad evitare i termini "Terapia cognitiva del comportamento" e "Terapia retraining cognitiva".

Le strategie di auto-aiuto (SHS) aiutano i pazienti ad affrontare le loro malattie croniche attraverso la conservazione della energia, la minimizzazione degli accessi dei sintomi e massimizzando le capacità di affrontare la malattia e le funzionalità.

1. Educazione del paziente:

- Incontrare i pazienti e i loro cari quanto prima dopo la diagnosi per discutere della malattia, di cosa aspettarsi, per sviluppare SHS e fornire informazioni istruttive.
- Aiutare i pazienti nel riconoscimento degli aggravatori e dei segnali precoci di allarme così che essi possano fermarsi prima di eccedere i loro limiti di attività e prevenire crolli. Incoraggiare i pazienti a misurare la temperatura prima e dopo le attività. Se la loro temperatura scende dopo l'attività, potrebbero averne fatta troppa.
- Fornire informazioni sul rilassamento e sulle tecniche di riduzione dello stress.
- Fornire informazioni a proposito delle tecniche di conservazione dell'energia e delle modificazioni ambientali
- Incoraggiare ad evitare gli aggravatori conosciuti per quanto possibile in modo da prevenire gli accessi.

2. Auto-sviluppo: Incoraggiare i pazienti ad:

- avere fiducia nelle loro sensazioni e nelle loro esperienze
- riservarsi un periodo di riposo e fare qualcosa che piace
- mettere limiti personali alle attività e trovare i ritmi ottimali di attività
- Estendere gradualmente i limiti, se ci si riesce, ma senza eccedere troppo da questi.

3. Massimizzare il sonno: I pazienti dovrebbero essere incoraggiati a:

- Conservare l'energia trovando il giusto ritmo delle attività quotidiane
- Ascoltare i segnali del proprio corpo e inserire i periodi di riposo nelle loro giornate come necessario (la disfunzione del sonno e le scarse riserve di energia sono di primaria importanza, una eccessiva spossatezza può creare insonnia.)

- Stabilire un tempo di riposo regolare e fare attività tranquille, o usare audiocassette di rilassamento, prima di andare a letto
- Fare un bagno caldo prima di andare a letto per rilassare il corpo e tenere il corpo caldo durante la notte.
- Riservare il letto per dormire e per il sesso
- Dare al proprio corpo l'adatto supporto posturale, per esempio usare un cuscino ergonomico.
- Tenere il letto come un "santuario libero da preoccupazioni"
- Fare lente e rilassanti meditazioni se il sonno è impossibile

4. Dieta bilanciata e Considerazioni

Nutrizionali: Incoraggiare i pazienti a:

- Fare una dieta nutriente e bilanciata e mangiare ad orari regolari
- Tenersi ben idratati
- Prendere compresse [tavolette] di multi enzimi con i pasti se indicato o in presenza di IBS
- Prendere integratori se necessario. (La biochimica e i bisogni di ogni paziente sono unici. I pazienti cronicamente malati hanno necessità di supporti nutrizionali per la guarigione. Se funzionale, un profilo vitaminico e minerale può aiutare nell'assicurarsi che il paziente stia ricevendo i nutrienti adeguati e nell'indicare specifiche deficienze. Iniziare con un integratore di vitamine/minerali una volta al giorno, reintegrare gli elettroliti e aggiungere integratori se necessario.)

5. Movimento del corpo e fitness: Incoraggiare i pazienti a:

- Usare bene i meccanismi del corpo e usare tecniche e pratiche, come lo yoga, per migliorare l'equilibrio
- Mantenersi attivi all'interno dei propri limiti; evitare attività e lavori che li portino oltre le loro capacità.

ESERCIZIO AUTOGESTITO

Nonostante il malessere e/o la fatica post-sforzo siano componenti chiave e criteri di riconoscimento della ME/CFS, ai pazienti viene spesso prescritto insensatamente l'esercizio. Gli studi di ricerca

confermano che i pazienti con ME/CFS hanno risposte fisiologiche all'esercizio diverse da pazienti che sono sani o depressi, come indicato nel documento a pagina 4. Mentre non tutti i pazienti

mostrano tutte queste reazioni anomale, la maggior parte mostrano alcune di queste. I programmi tradizionali di esercizio possono provocare ricadute.

Perciò deve essere posta la stessa attenzione nel prescrivere l'esercizio così come nel prescrivere farmaci nei pazienti ME/CFS⁴⁹. L'esercizio deve essere individualizzato, iniziato con cautela, e monitorato diligentemente. I programmi di esercizio dovrebbero aderire ad obiettivi e linee guida precedentemente stabiliti e ai seguenti principi:

- 1. Valutazione iniziale del paziente:** prima di considerare qualsiasi programma di esercizio, devono essere completati con una anamnesi accurata ed esame obiettivo, **con particolare attenzione alle risposte cardiovascolari alle attività**. La realtà dell'unicità dei problemi medici, delle disfunzioni biologiche e le limitazioni, i fattori di rischio e le fonti di dolore devono essere identificati e presi di mira.
- 2. La gestione della cura** deve essere ottimizzata prima di introdurre l'esercizio. I pazienti con sintomi meno severi che sono sotto controllo possono trarre beneficio da esercizio molto leggero per mantenere la funzionalità. Alcuni pazienti possono riuscire a fare esercizio solo a letto, ma l'esercizio **non** è raccomandato per tutti i pazienti.
- 3. Principi di trattamento:** L'esercizio dovrebbe esser fatto sotto la guida di un ben qualificato fisiatra o fisioterapista, che conosca la ME/CFS.
 - **Diminuire le recidive:** L'esercizio dovrebbe essere individualizzato, basato sulla limitazione/ capacità del paziente, regolare le fluttuazioni dell'energia, e focalizzarsi sul miglioramento della funzionalità. Gli esercizi devono essere molto leggeri e attentamente regolati. Inserire frequenti pause di riposo per assicurare un completo recupero. Spesso

potrebbe essere appropriato iniziare con periodi di due minuti di esercizio tre volte alla settimana. Il paziente dovrebbe essere ben idratato prima di fare esercizio.

- **Adattamento agli indebolimenti circolatori e cardiaci:** Molti pazienti hanno una ridotta frequenza massima cardiaca e non possono essere spinti verso i target di frequenza cardiaca standardizzati della loro età. I livelli significativamente danneggiati del consumo di ossigeno indicano che ci può essere una anormale dipendenza dai meccanismi anaerobici dell'energia durante l'esercizio in pazienti con ME/CFS, quindi l'esercizio che sarebbe aerobico per individui sani può essere anaerobico per i pazienti. Qualsiasi espansione dell'esercizio graduale può essere inappropriata per alcuni.
- **Massimizzare l'auto-efficienza:** Coinvolgere i pazienti nella programmazione. E' necessario per loro mantenere l'autonomia sull'intensità e sulla frequenza dell'esercizio e delle attività.

Cautele: Ci sono pericoli potenziali se i pazienti ME/CFS sono spinti ad aumentare la loro frequenza cardiaca sino al target basato sull'età. Come indicato nel documento alla pagina 4, gli studi di ricerca indicano che il loro cuore può essere funzionante ad un livello sub ottimale e molti possono avere disturbi del sistema nervoso autonomo; perciò possono non riuscire ad arrivare al normale target di frequenza cardiaca. "Programmi di Esercizio Graduato" [GET] regolati dall'esterno o programmi basati sulla premessa che i pazienti stanno avvertendo in maniera sbagliata i loro limiti di attività o la malattia **devono essere evitati**.

GESTIONE DEI SINTOMI E TRATTAMENTO

Il Documento di Consenso (pagine 49-67) fornisce linee guida, dosaggi, effetti e livelli basati sull'evidenza per i farmaci comunemente usati e sono classificati nell'ordine di preferenza dei membri del Gruppo di Consenso. Molti pazienti sono ipersensibili ai farmaci perciò iniziate con dosaggi al livello più basso di quello raccomandato. Iniziate lentamente e continuate lentamente. Avvisate i pazienti dei possibili effetti collaterali. Nessun farmaco è universalmente efficace. Tenere un regime quanto più possibile semplice, sicuro, efficace e poco costoso.

- 1. Disturbi del sonno:** La qualità e la quantità del sonno devono essere tenute in considerazione.
 - a. Rimedi fisici:** Vedere il punto "Massimizzare il sonno" nella sezione precedente sulle strategie di auto-aiuto. I pazienti hanno bisogno di inserire periodi di riposo nelle loro

giornate, quanto è necessario. Le disfunzioni del sonno associate possono essere curate, come la sindrome della resistenza delle alte vie aeree, e una maschera per la pressione positiva [(delle vie aeree) **NDT**] può essere prescritta per l'apnea notturna.

- b. Rimedi alternativi:** melatonina, valeriana, Sali di calcio e magnesio, aroma-terapia
- c. Farmaci:** basse dosi di antidepressivi triciclici (brevi periodi a basse dosi ma gli effetti collaterali possono essere gravi, e i pazienti devono essere avvertiti circa il possibile aumento di peso), zopiclone, clonazepam, e L-Triptofano possono essere utili, gli SSRI [Inibitori della ricaptazione della serotonina], come il Prozac, possono peggiorare la frammentazione del sonno.

2. Dolore

- a. Rimedi fisici:** Evitare gli esacerbatori del dolore come star seduti a lungo, stare in piedi a lungo, scrivere, lavorare al computer, ed ogni posizione di lavoro inchinata; e sollevamento di pesi, lavori domestici e giardinaggio. Le tecniche di rilassamento, riscaldarsi, un bagno caldo e un leggero stretching dei muscoli, la mobilizzazione delle giunture, terapia magnetica e di Biorisonanza, possono aiutare ad alleviare il dolore. Una terapia di massaggi leggeri, fisioterapia, trattamenti chiropratici, agopuntura, biofeedback EMG [dell'attività muscolare. **NDT**], *spray e stretch* [**NDT**: tecnica di allungamento muscolare] se tollerati, tecniche di rilassamento miofasciale, compresa l'agopuntura per rilassare i muscoli tesi, stimolazioni ad ultrasuoni e elettroniche dei muscoli e dei nervi, possono essere utili in alcuni casi. La Synaptic Electronic Activation Technology (SEA Tech[®]) [Terapia dell'attivazione sinaptica elettronica] ha mostrato promettente sollievo dal dolore a lungo termine. La SEA Tech[®] è controindicata in gravidanza e se sono presenti pacemaker.
- b. Farmaci:** Usate acetaminofene (paracetamolo) come analgesico base. L'uso a breve termine di bassi dosaggi di antidepressivi triciclici, analgesici, FANS (farmaci antinfiammatori non steroidei), Gabapentin e Baclofen possono essere utili.

3. Fatica: Trattare il disturbo del sonno prima di provare a trattare la fatica.

- a. Rimedi fisici:** le strategie di auto-aiuto che comprendono lo stabilire le priorità e i limiti, il bilanciamento delle attività con periodi di riposo, la semplificazione degli impegni e l'uso di espedienti adattivi sono importanti. Esercizi di respirazione, posture ristorative a riposo, terapia di massaggi, terapia craniosacrale e aromaterapia per coloro che non hanno sensibilità chimica, possono essere utili.
- b. Farmaci:** methylphenidate, cianocobalamina orale, modafinil, amantadina, destroamfetamine .
Molti antifatica hanno effetti a breve termine e non sono utili nella resistenza al sovraccarico e per la capacità di lavoro; non possono aiutare nei momenti di crash.
- c. B12/Cianocobalamina:** racconti aneddotici e studi indicano che alcuni pazienti ME/CFS con normale emocromo, migliorano il livello di energia, le abilità cognitive, la debolezza e l'umore con mega dosi di iniezioni di B12, probabilmente ciò è dovuto alla ridotta capacità di trasporto della B12 all'interno

delle cellule o a bassi livelli di B12 nel sistema nervoso centrale.

4. Manifestazioni Cognitive:

- a. Rimedi fisici:** Alcuni pazienti sono in grado di pensare meglio in una posizione semi-reclinata o da sdraiati. La terapia del linguaggio può essere utile nel trattamento dei problemi di reperimento delle parole, dell'information processing e della memoria. La meditazione consapevole, gli esercizi mentali, leggere a seconda delle capacità di ognuno e quindi imparare nuove informazioni o abilità, come si può, può essere di aiuto.
- b. Farmaci:** Provare metilphenidato, modafinil, rimodipine, dextroamfetamine, cianocobalamina – vedere (3c) e le cautele (3b).

5. Manifestazioni del sistema nervoso autonomo:

Intolleranza Ortostatica e Vertigini

- a. Rimedi fisici:** Se la vertigine è causata da disturbi propriocettivi nel collo, istruire il paziente sull'evitare l'estensione o la veloce rotazione del collo. Se causato da intolleranza ortostatica, i pazienti dovrebbero alzarsi lentamente aggrappandosi a qualcosa ed evitare di stare in piedi per lunghi periodi di tempo. L'uso di calze di supporto, evitare pasti grassi e disidratazione e muovere le gambe ad intermittenza quando si sta seduti può essere d'aiuto. Sdraiarsi immediatamente ai primi segni di vertigine generalmente allieva i sintomi causati da ipotensione neuronalmente mediata (NMH) e da sindrome di tachicardia posturale ortostatica (POTS).
- b. Rimedi Farmacologici:** prima di iniziare qualsiasi trattamento farmacologico per NMH o POTS queste condizioni devono essere confermate da un tilt-table test. Una combinazione di terapie normalmente dà i migliori risultati. Iniziare con un aumento dell'apporto di sale se il paziente non è iperteso; quindi aggiungere un betabloccante (per esempio atenololo) o un antagonista alfa 1 (per esempio midodrine). Il midodrine è normalmente più efficace del florinef per la tachicardia cronica ortostatica. Se l'aumento dell'apporto di sale aiuta inizialmente ma poi perde i suoi effetti, prendere in considerazione il fludrocortisone (flurinef). Se queste terapie non sono efficaci, prendere in considerazione paroxetina. Le vertigini richiedono un antinausea come meclozina, ma nessun trattamento è particolarmente efficace. Le

tecniche di meditazione possono aiutare in casi leggeri.

Sindrome dell'intestino irritabile (IBS): adattare la dieta e condurre esperimenti di eliminazione di cibi per determinare le intolleranze alimentari. Usare agenti antispastici e antidiarroici con giudizio.

6. Manifestazioni Neuroendocrine

Stati ansiosi

- a. Rimedi fisici.** Le strategie di autoaiuto (SHS) aiutano nel sviluppare abilità di superamento. Le tecniche di rilassamento come la lenta respirazione profonda, ascolto di musica tranquilla, un caldo bagno rilassante, terapia di massaggio e, se il paziente riesce, esercizi in acqua, nuoto o il camminare possono ridurre la tensione. Rimedi fitoterapici come la lavanda ed il timo possono essere utili in alcuni casi. Alcuni pazienti possono beneficiare di una consulenza di supporto.
- b. Rimedi Farmacologici:** sono comunemente usati benzodiazepine e buspirone.

Depressione

- a. Rimedi fisici:** la depressione reattiva può scaturire dal vivere con una poco conosciuta malattia cronica che ha l'insieme dei sintomi complessi della ME/CFS e le funzionalità grandemente ridotte associate con questa. I pazienti che sono molto depressi devono essere indirizzati a terapie di supporto.
- b. Rimedi farmacologici:** gli inibitori selettivi dei recettori della Serotonina (SSRI) sono la prima scelta ma generalmente sono inefficaci nel trattamento della fatica e possono interferire con il sonno. Antidepressivi più nuovi come venlafaxina, nefazodone o bupropion possono aiutare. La maggior parte dei pazienti ME/CFS non riescono a tollerare dosi di antidepressivi triciclici abbastanza alte da essere efficaci nella depressione, ma basse dosi possono essere efficaci nel dolore e nel sonno, se tollerati.
- c. Rimedi fitoterapici e minerali:** I pazienti con basso magnesio nei globuli rossi hanno avuto miglioramenti in alcuni casi con solfato di magnesio intramuscolo. L'iperico può essere efficace nella depressione leggera ma non dovrebbe essere usata per depressione marcata o presa con altri antidepressivi.

Anomalie dell'asse Ipotalamo-Ipofisi-Surrenali

Rimedi farmacologici: Fludrocortisone, (DHEA) deidroepiandrosterone

Ipoglicemia: Cibi a basso contenuto glicemico possono essere di beneficio.

7. Manifestazioni immunitarie

- a. Stimolatore immune e modulatore virale:** Ampligen. Acidi grassi essenziali (EFA) sono stati usati per il loro effetto antivirale.
- b. Terapie antivirali:** Valacyclovir può essere utile per confermare l'infezione da herpes. Rimedi fitoterapici come origano selvatico e estratto di foglie di olivo possono avere effetti antivirali.
- c. Trattamento antibiotico per micoplasma e clamidia:** I trattamenti antibiotici suggeriti per infezioni confermate da micoplasma o clamidia comprendono doxyciclina, claritromicina, ciprofloxacina, azitromicina, bioxina. Usare con cautela e accompagnare il trattamento con probiotici e vaccini immunitari.

Donazioni di sangue: donare il sangue non è raccomandato perché potrebbe esacerbare i sintomi a causa del basso volume della circolazione sanguigna. E' possibile che alcuni pazienti abbiano agenti infettivi nel sangue⁵⁰.

Immunizzazione: l'immunizzazione da vaccini vivi generalmente non è raccomandata a causa del rischio del peggioramento dei sintomi e dello scatenamento di recidive. La ricerca ha confermato una frequente disfunzione del meccanismo di difesa antivirale del 2-5A sintetasi/ribonucleasi in molti pazienti (3). A causa di questi rischi, la decisione riguardo ai vaccini deve rimanere tra medico curante e paziente. Se l'immunizzazione viene fatta, è generalmente raccomandato che le iniezioni siano fatte dal medico curante e che la dose sia divisa in tre o quattro minidosi, ognuna somministrata dopo un mese per assicurarsi che non ci siano reazioni ritardate.

Nell'ultimo decennio sono stati fatti grandi passi avanti nella conoscenza sulla ME/CFS. Ora è arrivato il momento per un intensivo programma di ricerca in modo da arrivare ad una maggiore comprensione ed un trattamento più efficace per i pazienti. Sarebbe utile determinare sottogruppi di pazienti, come quelli che sono in fase acuta o cronica, casi leggeri o severi, e insorgenze virali o di altro tipo. L'istituzione di un Centro di Eccellenza dove gli stessi pazienti siano usati in numerosi studi e le scoperte della ricerca [siano] condivise tra i ricercatori, potrebbe chiarire le informazioni ed essere d'aiuto in un efficace uso del trattamento per i diversi sottogruppi di pazienti.

Appendix 1: PROFILO DELLA SEVERITA' DEI SINTOMI

NOME _____

DATA _____

1. classificate i vostri sintomi in ordine di severità (essendo 1 il vostro sintomo più severo) nella colonna di sinistra.
2. date un valore alla severità dei sintomi mettendo un segno di spunta nella colonna appropriata alla destra dei sintomi.

Profilo della Severità dei Sintomi e della Gerarchia della Severità					
VALORE	SINTOMO	Assente (0)	Leggero (1)	Moderato (2)	Severo (3)
	Fatica post-sforzo: perdita della forza fisica e mentale, la fatica che peggiora con lo sforzo fisico				
	Periodo di recupero lungo dopo lo sforzo: avete bisogno di più di 24 ore per recuperare il livello di attività pre-sforzo				
	Fatica: persistente e marcata fatica che riduce sostanzialmente il livello di attività				
	Disturbi del Sonno: sonno non ristoratore, insonnia, ipersonnia				
	Dolore: nei muscoli, alle articolazioni, cefalea				
	Disturbi della memoria: scarsa memoria a breve termine				
	Confusione e difficoltà di concentrazione				
	Difficoltà nel reperimento delle parole o pronunciare le parole sbagliate				
	Disturbi gastrointestinali: diarrea, IBS				
	Mal di gola ricorrente				
	Ricorrenti sintomi simil-influenzali				
	Confusione o debolezza in posizione eretta				
	Cambiamenti nella temperatura del corpo, mutazioni della temperatura corporea, piedi e mani freddi				
	Intolleranza a caldo/freddo				
	Vampate di calore, episodi di sudorazione				
	Marcato cambiamento di peso				
	Dispnea da sforzo				
	Linfonodi sensibili: specialmente ai lati del collo e sotto le ascelle				
	Sensibilità alla luce, al rumore o agli odori				
	Debolezza muscolare				
	Nuove sensibilità a cibi/farmaci/agenti chimici				
	Totali segni di spunta nella Colonna	x 0	x 1	x 2	x 3
	Totale della colonna				

Punteggio totale: _____ **Severità complessiva dei sintomi** __leggeri, __moderati, __severi
(Leggeri- che si avvertono a riposo, **moderati** – i sintomi che si verificano a riposo diventano più severi con lo sforzo, rendono inabili al lavoro, e **severi** – spesso causano costrizione a casa o a letto)

Altri Sintomi _____

Aggravanti _____

Cambiamenti nei Sintomi _____

Qual è la qualità del vostro sonno in una scala da 1 a 5? (5 – buon sonno ristoratore, 1- nessun sonno) _____

Come vi sentite oggi in una scala da 1 a 10? (10- relativamente bene, 1- costretto a letto) _____

Carruthers BM, Jain AK, De Meirleir K, et al. Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: Clinical Working Case Definition, Diagnostic and Treatment protocols – A Consensus Document. Journal of Chronic Fatigue Syndrome 11(1):7-116,2003. © Copyright 2003 Haworth Press. Documento disponibile presso 1-800 HAWORTH, docdelivery@haworthpress.com, www.HaworthPress.com. Ristampata leggermente modificata e sintetizzata previa autorizzazione. Richieste per riprodurre il modulo ed usarlo con i pazienti a permission@HaworthPress.com

Appendice 3: VALUTAZIONE DELLA DISABILITA' OCCUPAZIONALE

A. Requisiti della Valutazione della Disabilità Occupazionale

- 1. Valutare i sintomi della disabilità di un paziente:** verificare la formulazione per il diritto della specifica disabilità per la carriera. Date spiegazioni esaustive su come i sintomi/ la condizione del paziente imponga (no) particolari limitazioni funzionali nell'abilità della persona nello svolgimento del proprio specifico lavoro, o qualsiasi lavoro per il quale il paziente sia ragionevolmente qualificato per istruzione, formazione ed esperienza, e che permetterebbe al paziente di guadagnare uno stipendio commisurato a quello del suo attuale lavoro. Le note cliniche dovrebbero contenere tali valutazioni come regola base.
- 2. Valutare la prognosi:** Deve essere fatta attenzione a non stabilire scadenze definite in recuperi previsti e futura capacità di lavoro, perché l'incapacità di rispettare queste scadenze può essere interpretata come simulazione di malattia.
- 3. Valutare il potenziale riabilitativo:** Il medico curante è responsabile della cura del paziente ed è nella posizione migliore per valutare la condizione, il trattamento e il potenziale di recupero. Il medico curante dovrebbe dirigere tutti gli sforzi riabilitativi e le sue opinioni e i consigli non dovrebbero essere soppiantati dalle opinioni e le proposte di altro personale riabilitativo.
- 4. Fornire opinione medica:** Date una opinione esaustiva, convalidata da dettagliate evidenze soggettive/oggettive, riguardo l'impatto delle limitazioni funzionali del paziente, l'impatto della disabilità e se la condizione del paziente gli imponga di rimanere fuori dal lavoro per prevenire ulteriore deterioramento.

B. Documentazione Medica: E' essenziale che la documentazione della severità dei sintomi e della disabilità sia fatta su una base progressiva.

- 1. Anamnesi:** Documentate la portata totale della malattia, non soltanto la diagnosi primaria. La Storia dovrebbe includere la valutazione del medico di famiglia o dello specialista pratico della ME/CFS, la diagnosi, esiti di esami di laboratorio anomali, risultati oggettivi fisiologici, come OI, la severità dei sintomi e l'impatto sulle abilità funzionali del paziente, durata della malattia e risposta ai trattamenti.
- 2. Questionari, diari del paziente, valori etc.** Documentate i valori completi del paziente dalla prima visita e poi più o meno ogni sei mesi. Questi valori aiutano a monitorare lo stato del paziente e a valutare l'efficacia del trattamento, il funzionamento generale e le attività della vita quotidiana e la prognosi. Interviste periodiche e strutturate sono utili nella valutazione della severità, l'interazione, l'impatto e gli effetti cumulativi dei sintomi. La discussione sul diario del paziente, i questionari, la Scala di Disabilità per la CFS del Dr. David Bell, i criteri della American Medical Association per la disabilità permanente che utilizza il picco dei livelli di consumo dell'ossigeno, le risposte della frequenza cardiaca e della pressione sanguigna durante i test di esercizio e il Medical Outcomes Study Short-Form Profile (SF-36) possono essere utili.
- 3. Ulteriore documentazione:** Dovrebbe essere inclusa la documentazione di ogni scoperta obiettiva.
- 4. Limitazioni Funzionali:** Indicate quanto le limitazioni funzionali colpiscono l'abilità a fare ADL, IADL, programmi riabilitativi e attività lavorative. Considerate le limitazioni funzionali fisiche, cognitive ed emozionali, gli effetti dei sintomi cronici, la mancanza di resistenza, la indebolita funzionalità neurocognitiva, l'impossibilità di previsione e la fluttuazione dei sintomi dinamici (persino di ora in ora) e gli effetti cumulativi della spossatezza.
- 5. Valutazione di professionisti:** Terapisti occupazionali qualificati bene informati riguardo la ME/CFS, possono fornire informazioni riguardo il livello della funzionalità del paziente a casa considerando il lavoro nelle 24 ore. Dovrebbero essere condotte valutazioni dell'incarico di lavoro sul luogo di lavoro quando possibile, con attenzione alle esigenze fisiche, mentali, emozionali sociali e ambientali e agli aggravatori dovuti al posto di lavoro.
- 6. Valutare la prognosi:** In una revisione degli studi sulle prognosi (7) uno studio di nove anni riportava che il 12%, e gli altri 5 studi indicavano tra lo 0 e il 6%, dei pazienti ritornano al loro stato di funzionalità pre-patologico. Generalmente i pazienti con sintomi acuti gravi di insorgenza e quelli con fibromialgia concomitante hanno sintomi più gravi. Più stringenti sono i criteri peggiore è la prognosi. Dato che non è possibile determinare la prognosi di un caso individuale con certezza, la prognosi rimane una mera stima clinica.
- 7. Fornite una opinione medica** quale se il paziente sia pronto a tornare al lavoro o sia disabile.

Condizioni lavorative, aggravatori: (adattati da ⁵¹)

i seguenti aggravatori possono causare dolore e fatica fisica e cognitiva:

- posizioni sedute, scrivere, lavorare alla scrivania, lavoro manuale, uso del telefono, star curvi sullo spazio di lavoro, stare in piedi, fare le scale, guidare, e camminare più della distanza tollerata, per lungo tempo.
- estensione delle braccia non supportata e posizione sopra la testa: sollevamenti, trasporti, pulizie di casa e giardinaggio pesanti, etc.
- lavoro al computer, calcoli numerici, impegni contemporanei, impegni che richiedono memorizzazione o ambienti di lavoro con stimoli veloci e complessi, scadenze strette, sovraccarico sensoriale.
- Cambiamenti nelle o durante le ore di lavoro, lavoro con turni: fattori ambientali: freddo, caldo, inquinamento atmosferico, agenti chimici; stress.

Encefalomielite Mialgica/Sindrome della Fatica Cronica

Test per le anomalie nella ME/CFS (vedere www.mefmaction.net per i riferimenti di alcuni test specialistici)

Mentre non c'è un test determinato per la ME/CFS, molti test possono indicare delle anomalie. La batteria standard di test può essere inadeguata a rilevare le anomalie nei pazienti ME/CFS. Molti dei test seguenti non sono disponibili nei laboratori medici generali ma possono essere fatti con le attrezzature di ricerca o saranno più disponibili in futuro:

- **Virologia etc:** anticorpi virali, che comprendono Cocksackie B; batteri, compreso l'HHV6; micoplasma etc.
- **Analisi immunitaria del 2-5A Rnase L da 37-kDa:** proteina, attività, frammentazione della PKR [Proteina Chinasi], analisi dell'attività dell'elastase
- **Altri marker immunologici:** livelli delle cellule NK e funzionalità per cellula per la bassa citotossicità cellule NK ; percentuale di CD4 –CD8; ANA; complessi immuni attivati – le subfrazioni di IgG compreso IgG1 e IgG3, complessi immuni IL2 e IL4 circolanti; risposta delle Th1- Th2 alla stimolazione mitogena (alti livelli di Th2 indicano autoimmunità), citofluorimetria per linfociti attivati/elevati; anticorpi antilamin [NDT anticorpi dell'artrite reumatoide-] possono indicare autoimmunità e danno delle cellule cerebrali (gli anticorpi lamin B sono prove di autoimmunità); autoimmunità umorale per polipeptidi dell'involucro del nucleo (NE); anticorpi nelle cellule neuronali MAP2 (regolatrici della chinasi)
- **Marker urinari:** cortisolo libero nelle urine delle 24 ore; elevata amino-idrossi-N-metil-pirrolidina, correlata con la quantità dei sintomi; IAG- metabolite del triptofano, generalmente è positivo e indica l'intestino permeabile, che è indicativo di una permeabilità della barriera ematoencefalica; creatina urinaria e altri metabolici muscolari
- **Test endocrini:** scansioni di tomografia assiale computerizzata (CT) possono mostrare riduzione della misura della ghiandola surrenale; i livelli degli ormoni tiroidei con attenzione alla biodisponibilità del T3 e a quelli con livelli ridotti potrebbero essere usati per verificare il selenio dato che questo regola la conversione del T4 a T3; ridotta funzionalità dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrenale
- Aumentata neurotrasmissione del 5HT
- **Intolleranza ortostatica cronica:** usare il test del tilt-table o monitorare le pulsazioni e la pressione sanguigna in posizione eretta. Note: questo monitoraggio deve essere fatto con cautela e qualcuno deve stare in piedi dietro il paziente.
- **Disfunzione cardiaca:** monitoraggio Holter delle 24 ore- Chiedete specificatamente di vedere i risultati voi stessi o che venga riportata l'oscillazione ripetitiva delle onde di inversione T e delle onde piane. Questo elemento è tipico di molti pazienti ME/CFS ma potrebbe non venir riportato.
- **Test di esercizio cardiopolmonare:** la guida AMA per la Valutazione della disabilità permanente. Valori cardiovascolari e ventilatori più bassi al picco di esercizio aiutano a determinare la capacità funzionale e il picco dei livelli di consumo di ossigeno determina le categorie di disabilità. Informatica e Applicazioni: L'actigrafo è un piccolo strumento che misura la frequenza e l'intensità dell'attività in intervalli di un minuto sino a 22 giorni. Tipicamente, vengono identificati picchi di attività meno intensi e più brevi seguiti da lunghi periodi di riposo. E' utile che il paziente tenga un diario giornaliero delle attività durante questo periodo e/ che indossi uno speedometro.
- **CNS, ANS: test di Romberg;** test del nistagmo (può fluttuare da positivo a negativo durante la giornata); modulazioni simpatiche alterate; temperatura corporea subnormale e/o fluttuante durante il giorno.
- **Prestazioni Cognitive:** diminuita velocità di procedimento, del funzionamento della memoria, dell'apprendere informazioni, etc.
- **Scansioni SPECT** possono rivelare un flusso sanguigno significativamente più basso nelle regioni cerebrali corticali/cerebellari frequentemente nelle regioni frontale, parietale, temporale, occipitale, del tronco cerebrale e attraverso tutta la corteccia cerebrale.
- **Scansioni PET** possono rivelare un diminuito metabolismo del glucosio nella corteccia mediofrontale destra, e significative ipoperfusioni e ipometabolismo nel tronco cerebrale.
- **Scansioni di Risonanza Magnetica del cervello:** Un numero elevato di lesioni puntuate, particolarmente nei lobi frontali e nelle aree subcorticali, suggeriscono la demielinizzazione o edema. Fate la Risonanza Magnetica Spinale per riscontrare ernie del disco e stenosi minore.
- **Topografia cerebrale con EEG quantitativo:** possono venire identificate elevata attività EEG nelle frequenze theta e beta e sorgenti elettriche intracerebrali aumentate nella regione frontale sinistra, frequenze delta e beta stando ad occhi chiusi. Ridotte sorgenti nell'emisfero destro (beta) possono essere rilevate durante il processo cognitivo verbale.
- **Ipercoagulabilità: citofluorimetria e fibrinogeno;** complessi della trombina e antitrombina, etc.
- **Test positivi per sindrome fibromialgica e sindrome di dolore miofasciale:** possono essere riscontrati
- **Conducibilità dell'epidermide e temperatura dell'epidermide:** la combinazione di una più bassa capacità dell'epidermide di condurre la corrente elettrica in risposta a stimoli visivi e uditivi, ed una alta temperatura delle dita, indicano una iporegolazione del tono simpatico autonomo.
- **Studi sul Sonno:** possono indicare che si trascorre un tempo insufficiente negli stadi più profondi del sonno e intrusione delle onde alfa nelle onde delta con sonno non-REM.
- **Test Oculari:** lenti e marcati movimenti dei saccadici; lenti e difficoltosi cambiamenti della messa a fuoco, campi periferici ristretti; bassa o incompleta chiusura delle palpebre: pupille piccole; ipersensibilità alla luce, anomalie del film lacrimale come basso tempo di rottura del film lacrimale, inadeguata produzione dell'olio o dello strato mucoso nel film lacrimale, colorazione corneale con il Rose Bengal; spostamento della linea mediana della visuale.
- **Allergie e sensibilità**
- **test della funzionalità polmonare**
- **funzionalità epatica:** CPK e funzionalità epatica.

RIFERIMENTI/NOTE

- 1 Carruthers BM, Jain AK, De Meirleir KL, Peterson DL, Klimas NG, Lerner AM, Bested AC, Flor-Henry P, Joshi P, Powles ACP, Sherkey JA, van de Sande MI. Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: Clinical Working Case Definition, Diagnostic and Treatment Protocols. *J CFS* 11(1):7-115, 2003.
- 2 Patarca-Montero R, Mark T, Fletcher M, Klimas NG. The immunology of chronic fatigue syndrome. *J CFS* 6(3/4):59-107, 2000.
- 3 De Meirleir K, Bisbal C, Campine I, et al. A 37 kDa 2-5A binding protein as a potential biochemical marker for chronic fatigue syndrome. *Am J Med* 108(2):99-105, 2000.
- 4 Vojdani A, Choppa PC, Lapp CS. Downregulation of RNase L inhibitor correlates with upregulation of interferon-induced proteins (2-5A synthetase and RNase L) in patients with chronic fatigue immune dysfunction syndrome. *J Clin Lab Immunol* 50(1):1-16, 1998.
- 5 Kaushik N, Fear D, Richards SCM, et al. Gene expression in peripheral blood mononuclear cells from patients with chronic fatigue syndrome. *J Clin Pathol* 58:826-832, 2005.
- 6 Jason LA, Richman JA, Rademaker AW, et al. A community-based study of Chronic Fatigue Syndrome. *Arch Intern Med* 159:2129-2137, Oct. 1999.
- 7 Joyce J, Hotopf M, Wessely S. The prognosis of chronic fatigue and chronic fatigue syndromes: a systematic review. *QJ Med* 90:223-233, 1997.
- 8 Jason LA, Torres-Harding SR, Jurgens A, Helgersson J. Comparing the Fukuda et al. Criteria and the Canadian Case Definition for Chronic Fatigue Syndrome. *J CFS* 12(1):37-52, 2004.
- 9 Jason L, in Munson P, editor. *Stricken: Voices from the Hidden Epidemic of Chronic Fatigue Syndrome*. Haworth Press, New York 2000, p 4.
- 10 Snell CF, Vanness JM, Stayer DR, Stevens SR. Exercise capacity and immune function in male and female patients with chronic fatigue syndrome (CFS). *In Vivo* 19(2):387-90, Mar-Apr. 2005.
- 11 van de Sande MI. ME/CFS and post-exertional malaise and exercise. *Quest #60, National ME/FM Action Network*, 2003.
- 12 Fukuda K, Straus SE, Hickie I, et al. Chronic Fatigue Syndrome: a comprehensive approach to its definition and study. *Annals Med* 121:953-959, 1994.
- 13 De Becker P, Roeykens J, Reynders M, et al. Exercise capacity in chronic fatigue syndrome. *Arch Intern Med* 160(21):3270-3277, Nov. 27, 2000.
- 14 Inbar O, Dlin R, Rotstein A, et al. Physiological responses to incremental exercise in patients with chronic fatigue syndrome. *Med Sci Sports Exer* 33(9):1463-1470, Sept. 2001.
- 15 Goldstein J. A. Chronic Fatigue Syndrome: The Limbic Hypothesis. *Haworth Medical Press*, Binghamton NY 1993, pg. 116.
- 16 Streeten DH. Role of impaired lower-limb venous innervation in the pathogenesis of the chronic fatigue syndrome. *Amer J Med Sci* 321:163-167, Mar. 2001.
- 17 Goldstein JA. CFS and FMS: Dysregulation of the limbic system. *FM Network* Oct 1993, pp 10-11
- 18 La Manca JJ, Sisto SA, DeLuca J, et al. Influence of exhaustive treadmill exercise on cognitive functioning in chronic fatigue syndrome. *Am J Med* 105(3A):59S-65S, Sept 27, 1998.
- 19 De Becker P, McGregor N, De Meirleir K. A definition-based analysis of symptoms in a large cohort of patients with chronic fatigue syndrome. *J Inter Med* 250:234-240, 2001.
- 20 Boda WL, Natelson BH, Sisto SA, Tapp WN. Gait abnormalities in patients with the chronic fatigue syndrome. *J Neurol Sci* 131(2):156-161, Aug. 1995.
- 21 Fischer B, Le Bon O, Hoffmann G, et al. Sleep anomalies in the chronic fatigue syndrome. A comorbidity study. *Neuropsychobiol* 35(3): 115-122, 1997.
- 22 Moldofsky H. Fibromyalgia, sleep disorder and chronic fatigue syndrome. *CIBA Foundation Symp* 173:262-279, 1993
- 23 Bennett RM. Fibromyalgia, chronic fatigue syndrome, and myofascial pain. *Cur Opin Rheum* 10(2):95-103, 1998.
- 24 Tirelli U, Chierichetti F, Tavio M, et al. Brian positron emission tomography (PET) in chronic fatigue syndrome: preliminary data [in process citation]. *Amer J Med* 105(3A):trS-t8S, Sept. 28, 1998.
- 25 Costa DC, Tannock C, Brostoff J. Brainstem perfusion is impaired in chronic fatigue syndrome. *Q J Med* 88:767-773, 1995.
- 26 Ichise M, Salit I, Abbey S, et al. Assessment of regional cerebral perfusion by Tc-HMPAO SPECT in Chronic Fatigue Syndrome. *Nuclear Med Commun* 13:767-772, 1992
- 27 Lange G, Wang S, DeLuca J, Natelson BH. Neuroimaging in chronic fatigue syndrome. *Am J Med* 105(3A):50S-53S, 1998.
- 28 Buchwald D, Cheney PR, Peterson DL, et al. A chronic illness characterized by fatigue, neurologic and immunologic disorders, and active human herpes virus type 6 infection. *Ann Intern Med* 116(2):103-113, 1992.

- 29 de Lange F, Kalkman J, Bleijenberg G, et al. Gray matter volume reduction in the chronic fatigue syndrome. *NeuroImage* 26:777-781, 2005.
- 30 Okada T, Tanaka M, Kuratsune H, et al. Mechanisms underlying fatigue: A voxel-based morphometric study of chronic fatigue syndrome. *BMC Neurol* 4: 14, 2004.
- 31 Mahurin RK, Buchwald DS, et al. AACFS 5th International Research & Clinical Confer., Seattle, Jan. 2001, 088.
- 32 Lange G, Stefferner J, Cook DB, et al. Objective evidence of cognitive complaints in Chronic Fatigue Syndrome: A BOLD fMRI study of verbal working memory. *NeuroImage* 26(2):513-24, Jun 1, 2005.
- 33 Flor-Henry P, Lind J, Morrison J, et al. Psychophysiological and EEG findings in chronic fatigue syndrome. [Abstract] Presented at IPEG International Pharmacology-EEG Society-11th Biennial Congress on Pharmacology-EEG, Vienna, Austria 2000 Sept 1-3. Published in *Klinische Neurophysiologie* 32(1):46-65, 2001.
- 34 Lange G, Holodny AI, Lee HJ, et al. Quantitative assessment of cerebral ventricular volumes in chronic fatigue syndrome. *Appl Neuropsychol* 8(1):23-30, 2001.
- 35 Bruno RL, et al. Polio Encephalitis and brain generator model of Post Viral Fatigue. *3CFS* 2(2,3):5-27, 1996
- 36 Streeten DH, Tomas D, Bell DS. The Roles of orthostatic hypotension, orthostatic tachycardia and subnormal erythrocyte volume in the pathogenesis of the chronic fatigue syndrome. *Am J Med* 320(1):1-8, Jul 2000.
- 37 Peckerman A, LaManca JJ, Dahl KA, et al. Abnormal impedance cardiography predicts symptom severity in Chronic Fatigue Syndrome. *Amer Med Science* 326(2):55-60, Aug 2003.
- 38 Codero DL, Sisto SA, Tapp WN, et al. Decreased vagal power during treadmill walking in patients with chronic fatigue syndrome. *Clin Auton Res* 6(6):329-333, 1994.
- 39 Demitrak MA, Crofford LJ. Evidence for and pathophysiologic implications of hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysregulation in fibromyalgia and chronic fatigue syndrome. *Ann N Y Acad Sci* 840:684-697, May 1, 1998.
- 40 Lerner AM, Zervos M, Dworkin HJ, et al. New cardiomyopathy: pilot study of intravenous Ganciclovir in a subset of the chronic fatigue syndrome. *Infect Dis in Clin Pract* 6:110-117, 1997.
- 41 Ablashi DV, Eastman HB, Owen CB, et al. Frequent HHB-6 antibody and HHV-6 reactivation in multiple sclerosis (MS) and Chronic fatigue syndrome (CFS) patients. *J Clin Virol* 16(3):179-191, May 1 2000.
- 42 Roelens S, Herst CV, D'Haese A, et al. G-actin cleavage parallels 2-5A-Dependent RNase L cleavage in peripheral blood mononuclear cells-relevance to a possible serum-based screening test. *J CFS* 8(3/4):63-82, 2001.
- 43 Maher K, Klimas N, Fletcher MA. Flow cytometric measurement of perforin and natural killer cell activity. AACFS Fifth International Research & Clinical Conference, Seattle, Jan. 2001, #47
- 44 TEACH-ME Task Force. TEACH-ME: A Sourcebook for Teachers of Young People with Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome and Fibromyalgia Syndrome. Second Edition. *National ME/FM Action Network*, 2005. www.mefmaction.net
- 45 Dowsett EG, Colby J. Long-term sickness absence due to ME/CFS in UK schools: an epidemiological study with medical and educational implications. *3CFS* 3(2):29-42, 1997.
- 46 Sharpe MC, in Demitrak MA, Abbey SE (editors). Chronic Fatigue Syndrome. *Guilford Press*, NY 1996, pp. 248.
- 47 Wessley S, Nimnuan C, Sharp M. Functional somatic syndromes: one or many? *Lancet* 354(9182):936-939, Sept 11, 1999.
- 48 Komaroff AL. The biology of the Chronic Fatigue Syndrome. *Amer Med* 108:99-105, Feb 2000.
- 49 Sheperd C. Pacing and exercise in chronic fatigue syndrome. *Physiother* 87(8):395-396, Aug. 2001.
- 50 De Meirleir K, De Becker P, Campine I. Blood transfusion and chronic fatigue syndrome. (Abstract) Presented at the CFS Conference, Sydney, Australia, 1999.
- 51 Waylonis GW, Ronan PG, Gordon C. A profile of fibromyalgia in occupation environments. *Am J Phys Med Rehabil* 73:112- 115, 1994.

**Questo breve compendio fornisce soltanto i punti cardine da:
Myalgic Encephalomyelitis/ Chronic Fatigue Syndrome: Clinical Working Case Definition,
Diagnostic and Treatment Protocols. A Consensus Document.
Carruthers BM, Jain AK, De Meirleir KL, Peterson DL, Klimas NG, Lerner AM, Bested AC,
Flor-Henry P, Pradip Joshi, Powles ACP, Sherkey JA, van de Sande MI.
Journal of Chronic Fatigue Syndrome 11(1):7-115, 2003.
Il Documento di Consenso Completo è fortemente raccomandato come manuale informativo
per medici generici.**

Il Canadian Consensus Document su

Encefalomielite Mialgica/Sindrome della Fatica Cronica

L'applicazione di questa Guida, e in special modo i Criteri di Definizione di Caso Clinico, dovrebbero permettere diagnosi più selettive e realistiche della popolazione di malati, con una chiara differenziazione tra gli stati idiopatici di fatica anomala e la ME/CFS, e un miglioramento della qualità degli studi clinici.

Dr. Ferran J. Garcia

Capo del Reparto di Reumatologia: CIMA Clinic, Barcellona, Spagna

Questo è un DOCUMENTO VITALE che fornisce un nuovo punto di vista e una nuova direzione a tutti coloro che sono coinvolti con la ME/CFS. Rende disponibile l'esperienza clinica e la conoscenza di medici che sono preminenti nel campo e che hanno alle spalle centinaia di ore di investigazioni cliniche che sono importanti per coloro che soffrono di ME/CFS e per tutti coloro che sono coinvolti nelle loro cure, nel supporto, e nella comprensione di questa malattia organica multi sfaccettata.

Esso Offre:

SPERANZA - per i pazienti i cui molteplici sintomi sono così spesso confusi come psichiatrici o di origine biospico sociale con conseguente perdita delle indennità e dell'assistenza quando ne hanno più bisogno.

CHIAREZZA - per i medici fornendo una abbondanza di procedure cliniche e protocolli che forniscono un'oggettiva prova evidente dei disordini organici multi sistemici e multi - organo associati con i sistemi neuroendocrino e immunitario. E' in accordo con la classificazione internazionale stabilita da lungo tempo della ME/CFS come disordine neurologico, ICD-10 G.93.3.

INDIRIZZO - per i trattamenti clinici e i programmi di ricerca; specialmente i più recenti che concernono la necessità di sub-tipi nell'approcciarsi alla ME/CFS e la più profonda comprensione dei cambiamenti della espressione genetica, la disfunzione mitocondriale e dei cambiamenti patologici nell'endotelio con concomitante danno vascolare. La disfunzione mitocondriale offre una spiegazione della fatica debilitante che è uno degli elementi di definizione della ME/CFS e che è conforme con il danno cardiaco cronico recentemente descritto in un gruppo di pazienti ME/CFS.

COMPRENSIONE - della complessità e delle perplessità della ME/CFS, come una malattia multi - sintomatica, multi - organica e multi - sistemica che è sempre più riconosciuta come un archetipo di altre malattie correlate come la Sindrome della Guerra del Golfo, a sensibilità chimica multipla (MCS) e la sindrome fibromialgica (FMS).

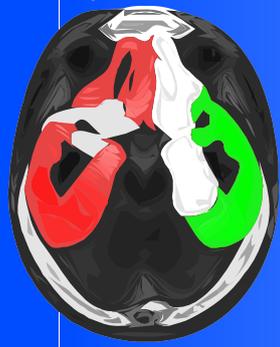
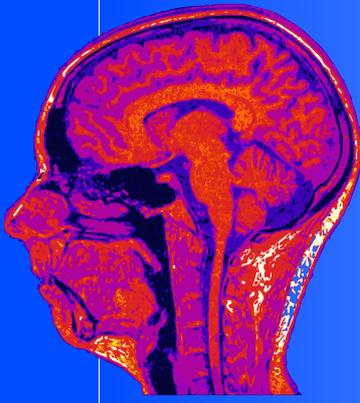
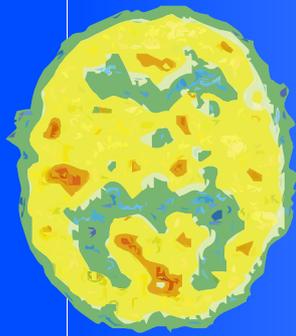
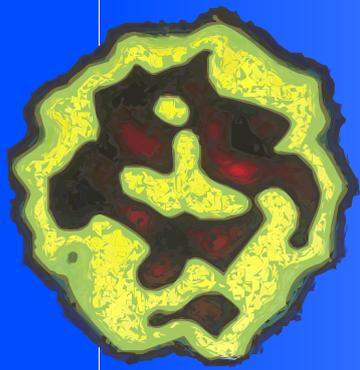
Dr. Malcolm Hooper

Professore Emerito di Chimica Medica

Dipartimento di Scienze Naturali

Università di Sunderland

United Kingdom



Encefalomielite/Sindrome Della Fatica Cronica: Definizione Operativa di Caso, Protocolli di Diagnosi e di Trattamento

La Encefalomielite Mialgica/Sindrome della Fatica Cronica è una malattia complessa che può causare una disabilità che perdura tutta la vita, ha languito per anni senza un chiaro riconoscimento da parte della comunità medica. Il paradosso della malattia è che questa può causare grave disagio e limiti marcati alla attività quotidiana, eppure persone che hanno la malattia possono apparire, ad un osservatore casuale, relativamente sane. A causa di questo paradosso molti nella professione medica hanno ignorato la serietà della ME/CFS.

Negli ultimi anni, la scienza ha fatto straordinari passi avanti nella comprensione del meccanismo di base della ME/CFS. Eppure, a causa della sua complessità, poca di questa scienza ha raggiunto i medici generici per essere usata nel sollevare i sofferenti affetti da questa malattia. E' ora possibile definire le anomalie nei sistemi neurologico, immunitario, autonomo e neuroendocrino in un modo conciso che può dipingere il quadro di questa malattia invalidante. La definizione di Consenso Canadese della ME/CFS è un conciso sommario di questi passi avanti e permette una chiara diagnosi per i pazienti. Il Canadian Consensus Document dovrebbe essere letto e studiato da ogni medico.

David S. Bell, MD, FAAP

Past Chairman: Chronic Fatigue Syndrome Advisory Committee,
US Department of Health and Human Services

Mentre l'obiettivo primario era quello di stabilire una Definizione Clinica di Caso per la ME/CFS, il Documento di Consenso sulla ME/CFS è un esaustivo compendio della ME/CFS, che include la fisiopatologia, i sintomi, le scoperte fisiche e i trattamenti. Questo documento di Consenso è chiaramente la più esaustiva revisione aggiornata della ME/CFS. Riporta l'esperienza di molti medici di grande esperienza che forniscono una penetrazione nei segni e nei sintomi che non era mai stata registrata altrove. Mai prima c'è stato un consenso sul trattamento. Questo documento considera non soltanto la terapia farmacologica ma fa anche raccomandazioni per l'educazione del paziente, la conservazione della energia, la regolazione, le tecniche di riduzione dello stress, la dieta e l'esercizio. Uno dei più importanti aspetti del Documento di Consenso sulla ME/CFS è che indica il livello di gradazione delle diverse raccomandazioni.

Questo è *IL MANUALE* per la diagnosi e il trattamento della ME/CFS. Forse ogni servizio che tratti pazienti con ME/CFS dovrebbe usare questo documento come modello di diagnosi e trattamento.

Charles W. Lapp, MD

Director: HUNTER-HOPKINS CENTER, Charlotte, North Carolina
Advisory Committee for CFS: US Department of Health & Human Services
Board of Directors: American Association for Chronic Fatigue Syndrome

I nostri studi comparati hanno esaminato le differenze tra i pazienti che soddisfano i criteri clinici Canadesi e quelli di Fukuda e altri, per la ME/CFS, e persone che hanno malattie faticanti croniche spiegate da condizioni psichiatriche. I Criteri Clinici Canadesi, selezionano pazienti con più disabilità funzionali fisiche, più fatica/debolezza, sintomi neurologici e neurocognitivi e hanno più variabili che li differenziano significativamente dal gruppo psichiatrico di confronto di quelli selezionati con i criteri Fukuda e altri. Le scoperte suggerirebbero che i criteri Canadesi rivelino la potenziale utilità del designare il malessere e la fatica post-esercizio, la disfunzione del sonno, il dolore, i sintomi clinici neurocognitivi, del sistema nervoso autonomo e neuroendoimmunologici come i criteri principali.

La selezione dei segni diagnostici e dei sintomi ha importanti implicazioni su quali individui ricevono diagnosi di CFS/ME e su quanto seriamente la malattia sia vista dai medici curanti, dalle assicurazioni di inabilità, dai programmatori della riabilitazione, e dai pazienti e loro famiglie e amici. Spero che i risultati di questo studio comparato incoraggeranno più medici ad USARE I CRITERI CLINICI CANADESI.

Leonard A. Jason, Ph D

Director: Center for Community Research, DePaul University, Chicago IL
Board of Directors: International Association for CFS/ME