

# **SINDROME DELL’AFFATICAMENTO CRONICO**

**Valutazione e trattamento per pazienti con ME/CFS:**

**Linee Guida per Psichiatri**

Eleanor Stein MD FRCP (C)

Valutazione e Trattamento per pazienti con ME/CFS:

Linee Guida per Psichiatri

# INDICE

---

<b>1. Abstract .....</b>	<b>4</b>
<b>2. Che cos'è la ME/CFS?.....</b>	<b>5</b>
2.1 Variabilità Clinica.....	6
2.2 Comorbidità .....	6
2.3 Prevalenza .....	6
2.4 Eziologia .....	6
<b>3. La ME/CFS NON è un Disordine Psichiatrico.....</b>	<b>8</b>
3.1 Le percentuali di disordine psichiatrico nella CFS sono simili alle percentuali in altre Condizioni Mediche croniche.....	8
3.2 Le percentuali di Disordine della Personalità nella ME/CFS non sono elevate.....	8
3.3 La genetica della depressione e quella della ME/CFS sono indipendenti.....	9
3.4 I valori fisiologici tra ME/CFS e Depressione differiscono.....	9
3.5 La gravità della malattia e Non i fattori psicologici possono predire l'esito.....	9
<b>4. Diagnosticare e Trattare la Depressione.....</b>	<b>10</b>
4.1 Quattro tipi di Disordini Affettivi comunemente riscontrati nella ME/CFS.....	10
4.2 Diagnosticare la depressione maggiore in presenza di ME/CFS.....	10
<b>5. Diagnosticare e Trattare l'ansia.....</b>	<b>13</b>
5.1 Quattro Tipi di Ansia Comunemente riscontrati nella ME/CFS.....	13
5.2 Diagnosticare il disordine di ansia generalizzata (GAD) in presenza della ME/CFS.....	13
<b>6. Aspetti Psicologici.....</b>	<b>15</b>
6.1 Tristezza.....	15
6.2 Reazione.....	15
6.3 Potenziamento.....	16
6.4 Gestione dello stress.....	16
<b>7. Categorie Speciali: Bambini e Adolescenti.....</b>	<b>17</b>
<b>8. Aspetti del trattamento.....</b>	<b>18</b>
8.1 Dosaggio dei farmaci e sensibilità ai farmaci.....	18
8.2 Utilità di CBT e/o Esercizio Graduale nella ME/CFS.....	18
<b>9. Conclusioni.....</b>	<b>20</b>
<b>Riconoscimenti.....</b>	<b>20</b>
<b>Riferimenti.....</b>	<b>21</b>

# 1. Abstract

---

Questo documento:

- Definerà la ME/CFS
- Spiegherà perché la ME/CFS non è un disordine psichiatrico nonostante un significativo gruppo di pazienti abbia diagnosi psichiatrica
- Sottolineerà come differenziare i sintomi della ME/CFS da quelli della depressione e dell'ansia
- Suggestirà un approccio di trattamento per i comuni sintomi psichiatrici in pazienti con ME/CFS
- Riassumerà le caratteristiche del trattamento psicologico in pazienti con ME/CFS
- Svilupperà il tema rilevante di bambini e adolescenti con ME/CFS
- Svilupperà gli aspetti del trattamento della sensibilità ai farmaci e l'utilità della Terapia Cognitivo-comportamentale e dell'Esercizio graduale in pazienti con ME/CFS.

## 2. Che cos'è la ME/CFS?

---

L'Encefalomielite Mialgica (ME) è stata definita per la prima volta da Acheson nel 1959 basandosi su 14 scoppi di epidemia documentati in diversi paesi e centinaia di casi sporadici di malattia caratterizzata da: cefalea, mialgia, paresi, sintomi mentali, febbre bassa o assente e nessuna mortalità (Acheson, 1959). Ciò era in contrasto con la polio e altre condizioni paralizzanti prevalenti in quel periodo. Il disordine fu più tardi funzionalizzato da Ramsay per includere la triade: debolezza muscolare e affaticamento, coinvolgimento del sistema nervoso centrale (CNS) e fluttuazione dei sintomi. In precedenti relazioni, la lability emotiva era stato un aspetto quasi costante che andava da una leggera irritabilità a manifestazioni violente.

Nel 1988 dopo uno scoppio di epidemia a Incline Village nel Nevada, il CDC formarono un comitato che chiamò il disordine "Sindrome della Fatica Cronica" e indicava i criteri per una definizione di ricerca (Holmes e altri, 1988). Questi criteri furono ritenuti clinicamente problematici e nel 1994 il CDC revisionò la propria definizione pubblicando ciò a cui ci si riferisce comunemente come i "criteri Fukuda" (Fukuda e altri, 1994). Nella definizione del 1994 sono considerati come requisiti meno segni clinici di quella del 1988 e perciò seleziona meno severamente i pazienti malati (De Becker e altri, 2001). I criteri Fukuda richiedono un solo sintomo obbligatorio: una spossatezza debilitante che duri da più di sei mesi. Inoltre ci devono essere almeno quattro di questi: ridotta memoria e/o concentrazione, mal di gola, linfonodi sensibili, dolore muscolare, dolore a più articolazioni, cefalea di nuova insorgenza, sonno non ristoratore e spossatezza post esercizio. Questa definizione manca di specificità perché non sono stati inclusi sintomi comuni come sintomi del sistema nervoso autonomo e endocrino. I criteri Fukuda sono stati criticati anche perché non richiedono come obbligatoria l'affaticabilità dei muscoli. L'affaticabilità muscolare è necessaria per poter fare una diagnosi di ME/CFS.

La collaborazione tra il National ME-FM Action Network del Canada e il Ministero della Sanità canadese ha prodotto la pubblicazione nel 2003 di ciò a cui ci si riferisce come "Consenso Canadese Linee Guida per la ME/CF" (Carruthers e altri, 2003). Le Linee guida descrivono una definizione di caso clinico, la valutazione clinica, la prognosi, la disabilità lavorativa e il protocollo di trattamento per i pazienti con ME/CFS. Il documento completo può essere visionato qui: [www.mefmaction.net/documents/journal.pdf](http://www.mefmaction.net/documents/journal.pdf). La definizione del Consenso Canadese richiede la presenza concomitante per almeno sei mesi di cinque dei criteri principali: spossatezza debilitante, malessere e/o fatica post sforzo, disfunzione del sonno, dolore e due o più sintomi neurologici/cognitivi. Inoltre ci devono essere due tra: manifestazioni autonome, neuroendocrine e immunitarie (Carruthers e altri, 2003). L'inclusione dei sintomi autonomi, neuroendocrini e immunitari come criteri minori sembra aumentare la specificità dato che questa definizione seleziona meno pazienti con disordini psichiatrici e più pazienti con gravi sintomi fisici di quanto facciano i criteri Fukuda (Jason e altri, 2005).

Ci sono altre due definizioni in letteratura: i criteri Oxford (Sharpe e altri, 1991) e i Criteri Australiani (Lloyd e altri, 1990). Entrambe sono così vaghe da rendere impossibile garantire un gruppo omogeneo. Entrambe mancano di escludere i pazienti con diagnosi psichiatriche primarie in assenza di sintomi fisici. Nessuna delle due è generalmente usata nella ricerca.

I pazienti che soffrono di sintomi coerenti con la CFS rifiutano il nome perché questo banalizza la grave, disabilitante spossatezza mentale e muscolare che sperimentano. Sebbene la ME e la CFS differiscano nella definizione, molti gruppi, compreso il gruppo di ricercatori internazionali che ha pubblicato le Linee Guida canadesi, si riferiscono al disordine come:

Encefalomielite Mialgica/ Sindrome della Fatica Cronica (ME/CFS) che comprende pazienti con insorgenza sia epidemica che sporadica e pazienti con sintomi che variano da lievi a estremamente gravi. In questo documento sarà usato il termine ME/CFS.

## 2.1 Variabilità Clinica

Il profilo clinico della ME/CFS è quello di una incessante e fluttuante spossatezza mentale e fisica, sonno non ristoratore, disfunzione cognitiva e altri sintomi. La gravità può essere

- Lieve- ancora in grado di lavorare/studiare a tempo pieno sebbene con sforzo e con riposo nei weekend
- Moderata – in grado di lavorare o studiare part time con sforzo
- Severa – impossibilitato a lavorare/studiare e che necessita di assistenza per vivere indipendentemente
- Estrema- incapace di vivere indipendentemente, quasi rinchiuso in casa e qualche volta costretto a letto.

Il decorso della ME/CFS è variabile. L'elemento caratterizzante la malattia è un malessere e/o spossatezza fisico e cognitivo debilitante e il peggioramento di altri sintomi a seguito di sforzo che mostra un aggravamento reattivo prolungato a seguito di attività.

## 2.2 Co-morbidità

Nel più ampio studio epidemiologico aggiornato, è stato dimostrato a Chicago da Jason e colleghi che soltanto il 40% della comunità CFS ha una CFS pura (Jason *e altri*, 1999). Il 15,6% del gruppo ha anche la Sindrome Fibromialgica (FM), un disordine di dolore cronico generalizzato e di rigidità articolare con la presenza all'esame fisico di almeno 11 su 18 tender point determinati. Il 41% ha la Sensibilità Chimica Multipla (MCS), un disordine definito come una condizione cronica con sintomi che ritornano in maniera riproducibile in risposta a bassi livelli di esposizione a agenti chimici multipli non collegati. I sintomi migliorano o si risolvono quando gli agenti scatenanti vengono rimossi. I sintomi della ME/CFS si verificano in diversi sistemi di organi e nessun altro disordine può giustificare questi sintomi (1999). La disabilità riscontrata nei pazienti ME/CFS è spesso aggravata dalla comorbidità della ME/CFS con la FM e la MCS così come con altri disordini fisici o psichiatrici se presenti. Deve essere redatta una completa anamnesi per identificare tutti i sintomi che incidono sulla funzionalità e sulla salute.

## 2.3 Prevalenza

La diffusione della CFS nella popolazione stimata dagli studi epidemiologici che hanno usato i criteri Fukuda è di 0,24-0-42% (Reyes *e altri*, 2003) (Jason *e altri*, 1999). Ciò significa che in Canada ci sono approssimativamente 125.000 persone che soddisfano i criteri CDC per la CFS. Basandosi sulle stime americane, la perdita di produttività annuale è di 20.000 dollari a persona. In Canada la perdita annua di produttività è stimata in 2,5 miliardi (Reynolds *e altri*, 2004). Ciò è un enorme peso per l'economia e indica che dovrebbero essere destinati più fondi di ricerca per comprendere la prevenzione, la diagnosi e la gestione della ME/CFS.

## 2.4 Eziologia

Nonostante 20 anni di ricerca e più di 3000 articoli pubblicati, l'eziologia della ME/CFS rimane non chiarita. E' ora generalmente accettato che la ME/CFS sia un termine "ombrello" per un gruppo eterogeneo di disordini e che non possa essere scoperta una sola eziologia o meccanismo. Ciò ha

portato alla richiesta di una attenta sottotipizzazione che usi le correlazioni per le future ricerche. (Jason *e altri*, 2005).

Tuttavia certe anomalie sono riportate in modo consistente. Queste comprendono: disfunzione del sistema nervoso autonomo con l'uso della misurazione oggettiva della variabilità della gittata cardiaca (Corsero *e altri*, 1996) o il test del Tilt Table (Rowe & Calkins, 1998). Diversi studi hanno dimostrato la carenza della funzionalità delle cellule natural killer (Whiteside & Friberg, 1998; Ogawa *e altri*, 1998) nella ME/CFS. Gli studi sui profili delle citochine hanno generalmente indicato una inversione delle Th1 in Th2. Th1 è l'elemento del sistema immunitario che controlla l'infezione cellulare. Una scoperta intrigante è quella dell'aumento dei livelli di RNase L 37 KDa nei pazienti con ME/CFS ma non nei controlli sani o nei pazienti con depressione (Suhadolnik *e altri*, 2004; Suhadolnik *e altri*, 1994;2002). Questa è una variante anomala dell'enzima normalmente prodotto dalle cellule per uccidere i virus RNA. Questa variante non è riscontrata nei pazienti sani e non è soggetta ai normali meccanismi cellulari di controllo. Una ulteriore rilevanza che appoggia la presentazione clinica è che i livelli di RNase L 37KDa sono correlati alla capacità di esercizio nei pazienti con ME/CFS (Snell *e altri*, 2002).

Si è dimostrato che molte infezioni intracellulari sono più prevalenti nei pazienti ME/CFS in confronto con i controlli sani. Queste comprendono i virus Erpes umani; EBV (Lerner *e altri*, 2004), CMV (Lerner *e altri*, 2004), HHV6 (Ablashi *e altri*, 2000) e HHV7. Altri patogeni intracellulari comprendono: micoplasma (Coppa *e altri*, 1998), clamidia (Nicolson *e altri*, 2003) e coxiella (Wildman *e altri*, 2002) (Ayres *e altri*, 1998) sono stati riscontrati anch'essi in alte proporzioni. Trovare così tante infezioni intracellulari indica che le infezioni sono secondarie ad una disfunzione immunitaria. La funzionalità cognitiva (DeLuca *e altri*, 1997; Michiels *e altri*, 1999; Tiersky *e altri*, 2003), il flusso sanguigno cerebrale alla SPECT (Ichise *e altri*, 1992; Costa *e altri*, 1995; Fischler *e altri*, 1996) e l'EEG quantitativo sono tutti anormali (Flor-Henry *e altri*, 2003). Gli studi ormonali mostrano una ipofunzionalità a livello dell'Ipotalamo, E' stato recentemente suggerito che ciò potrebbe essere secondario ad una malattia cronica piuttosto che essere una causa (Cleare, 2004).

### 3. La ME/CFS NON è un Disordine Psichiatrico

---

La prima domanda nella mente di molti psichiatri sarà se la ME/CFS sia un disordine psichiatrico. Se fosse così perché non è nel DSM [ Diagnostic and Statistical manual of Mental Disorders]? E se no, perché le Linee Guida le stanno scrivendo gli psichiatri?

La ricerca sta chiarendo sempre più che la CFS **non** è un disordine psichiatrico primario sebbene possano essere prevalenti sintomi psichiatrici. L'Organizzazione Mondiale della Sanità ha classificato la ME/CFS come un disordine neurologico. Precedenti ipotesi di cause psicologiche come quella citata di seguito di Abbey e Garfinkel hanno avuto la replica di crescenti ricerche che dimostrano correlazioni biologiche della ME/CFS non riscontrate nella depressione o in alcuno degli altri disordini psichiatrici. Essi affermavano "la maggioranza dei malati sperimentano disordini psichiatrici primari o reazioni psicofisiologiche e che il disordine è spesso una forma culturalmente sanzionata di un comportamento malato" (Abbey & Garfinkel, 1991).

#### 3.1 Le percentuali di disordine psichiatrico nella CFS sono simili alle percentuali in altre Condizioni Mediche croniche.

Se la ME/CFS fosse un disordine psichiatrico, i sintomi psichiatrici dovrebbero essere universali. Tuttavia quando sono usati gli stretti criteri Fukuda per la selezione dei pazienti, la prevalenza di disordini psichiatrici conosciuti tra i pazienti con ME/CFS è simile alle percentuali nei pazienti con altre condizioni mediche croniche disabilitanti come l'artrite reumatoide; approssimativamente il 30-40% (Thieme *e altri*, 2004; Hickie *e altri*, 1990; Fielder *e altri*, 1996). Il recente studio comparativo di Jason sui criteri canadesi e i criteri Fukuda per la ME/CFS ha indicato che i criteri canadesi selezionano i pazienti che sono fisicamente più malati, hanno una maggiore riduzione della funzionalità fisica, una maggiore spossatezza e/o debolezza, e più anomalie neurocognitive, neurologiche e cardiopolmonari, e minore danno psichiatrico al momento o nel corso della vita (Jason *e altri*, 2004). Ciò si aggiunge alla evidenza che i criteri diagnostici influenzano la selezione del paziente. Gli studi che hanno riportato maggiori percentuali di prevalenza di disordini psichiatrici hanno avuto degli errori di campionatura per esempio selezionando coloro che cercano trattamenti in centri speciali o con l'uso di strumenti di indagine inappropriati (Thieme *e altri*, 2004). Jason ha dimostrato che il tipo di questionario usato in uno studio può influenzare significativamente la prevalenza ( 50% usando il DIS [Dissociation questionnaire] contro il 25% usando il SCID) dei disordini psichiatrici riscontrati nelle popolazioni ME/CFS (Jason *e altri*, 2003). Ai fini della ricerca è raccomandato il *Structured Clinical Interview* [SCID- Intervista Clinica Strutturata] per il DSM IV, sviluppato da Spitzer *e altri*, negli studi ME/CFS (Spitzer *e altri*, 1992; Williams *e altri*, 1992).

#### 3.2 Le percentuali di Disordine della Personalità nella ME/CFS non sono elevate

Se la ME/CFS fosse un disordine psichiatrico ci si aspetterebbe che le percentuali di disordine della personalità fossero elevate come sono nei campioni psichiatrici. Tuttavia le persone con CFS hanno percentuali di disordine della personalità (10%) simili a quelle della popolazione generale e più basse rispetto a quelle riscontrate nella depressione (Thieme *e altri*, 2004) (Pepper *e altri*, 1993; Saltzstein *e altri*, 1998; Chubb *e altri*, 1999). Ci sono studi che riportano più alte percentuali di distress psicologico nella CFS in confronto ai controlli sani ma usano l'MMPI [Minnesota Multiphasic Personality Inventory ] ( Blakely *e altri*, 1991) nonostante sia stato contestato che l'MMPI non è una valutazione accurata in persone con condizioni mediche croniche perché le voci sono derivate e standardizzate in base a soggetti fisicamente sani. Quando usato in gruppi con

malattie croniche, i sintomi fisici portano a valori di “ipocondria” e “isteria” producendo falsi positivi (Pincus *e altri*, 1986; Goldenberg, 1989).

Nonostante la preponderanza della ricerca che sostiene il contrario, un gruppo di psichiatri britannici continua a sostenere che la ME/CFS sia causata e peggiorata da una errata auto-percezione e da un comportamento di fuga. Le false convinzioni sono descritte come: “ il ritenere che uno abbia una malattia seria; l’aspettativa che la condizione probabilmente stia peggiorando; il “ ruolo di malato” compresi gli effetti di conflitto e compensazione; e l’allarmante quadro della condizione come catastrofica e disabilitante” ( Barsky & Borus, 1999). Dovremmo notare che né questo documento scritto da Barsky né alcuno di altri con simili visioni sono basati su prove, sono le opinioni personali degli autori.

### **3.3 La genetica della depressione e quella della ME/CFS sono indipendenti**

La genetica della CFS varia indipendentemente da quella della depressione suggerendo così che i due disordini non hanno un rischio genetico simile (Thieme *e altri*, 2004) (Hickie *e altri*, 1999).

### **3.4 I valori fisiologici tra ME/CFS e Depressione differiscono**

Nella depressione l’asse ipotalamo-ipofisi-surrenali è stimolato ed è difficile sopprimerlo con dexamethasone, mentre è vero l’opposto nella ME/CFS. I livelli di cortisolo urinario sono bassi, i livelli di cortisolo nel siero diminuiscono velocemente e per lunghi periodi di tempo con il dexamethasone orale (Scott & Dinan, 1998). Non è chiaro se questi cambiamenti nella funzionalità dell’asse ipotalamo-ipofisi-surrenali siano primari o secondari (Cleare, 2004). La risposta elettrodermale e digitale alla temperatura sono diverse nella ME/CFS rispetto alla depressione (Pazderka-Robinson *e altri*, 2004). I profili dell’EEG quantitativo distinguono tra ME/CFS, depressione e controlli sani (Flor-Henry *e altri*, 2003).

### **3.5 La gravità della malattia e Non i fattori psicologici possono predire l’esito**

Se la ME/CFS fosse un disordine psichiatrico, ci si aspetterebbe che fossero i sintomi psicologici a predire l’esito. Invece non è questo il caso. Gli studi mostrano in maniera consistente che la gravità dei sintomi all’insorgenza e se uno soddisfa o no i pieni criteri per la CFS possono predire la prognosi nella ME/CFS (Darbishire *e altri*, 2005) ma i sintomi psicologici e le convinzioni cognitive no (Deale *e altri*, 1998; Jones *e altri*, 2004). (Darbishire *e altri*, 2005; White *e altri*, 1998).

Visto che i dati della ricerca dimostrano che la ME/CFS sia in effetti una seria, spesso disabilitante condizione, l’abbandono del modello psicologico come causa primaria è comprensibile. Come dimostrano i seguenti dati, il disordine psichiatrico nella ME/CFS è molto più spesso secondario alla perdita della salute, dello stile di vita, del ruolo sociale e dei mezzi finanziari così come allo stigma sociale causato dall’aver una malattia seriamente disabilitante ma scarsamente conosciuta.



## 4. Diagnosticare e Trattare la Depressione

---

### 4.1 Quattro tipi di Disordini Affettivi comunemente riscontrati nella ME/CFS

1. Tristezza reattiva dovuta alla perdita della salute, delle connessioni sociali, del supporto familiare, della capacità finanziaria, della carriera e incertezza riguardo a tutto ciò
2. Cambiamenti biologici nell'umore e/o nella capacità cognitiva come parte del disordine della ME/CFS (simile ai cambiamenti di umore nella Sclerosi Multipla o nel morbo di Parkinson e come riportato nella ME epidemica)
3. Disordine depressivo comorbido
4. cambiamenti di umore dovuti ai farmaci o al cibo o sintomi da astinenza da entrambi

### Prendere in considerazione una diagnosi di depressione comorbida quando:

- i sintomi depressivi sono precedenti al disordine fisico
- il pessimismo è generalizzato oltre agli argomenti di salute e malattia
- il paziente è caduto in depressione e ciò sta avendo un effetto negativo sul trattamento

Insegnare con cura al paziente gli strumenti di auto osservazione e usare quotidianamente scale di valutazione dell'umore e di altri sintomi possono aiutare a distinguere i pazienti i cui problemi di umore sono biologici e associati con la ME/CFS e altri tipi di cambiamenti di umore. I cambiamenti di umore biologici variano parallelamente con i sintomi fisici, mentre altri tipi di problemi di umore sono più indipendenti. Chiedete al paziente: “capita mai che abbiate una giornata buona rispetto all'energia ma una brutta giornata rispetto all'umore?” Se il paziente dice “sì” allora il disordine dell'umore è indipendente dalla ME/CFS. Se la risposta è “no” le condizioni variano insieme e la depressione è probabilmente una concomitanza biologica della ME/CFS.

### 4.2 Diagnosticare la depressione maggiore in presenza di ME/CFS ( per la diagnosi bisogna spuntare tutte e quattro le caselle )

Il soggetto ha al momento:

5 o più dei seguenti sintomi:

- umore depresso ( triste o apatico) per la maggior parte del tempo quasi tutti i giorni
- ridotto interesse o piacere nella maggior parte delle attività quasi tutto il tempo
- significativi ( cambiamento di più del 5% ) perdita o aumento di peso non dovuto alla dieta e/o cambiamenti nell'appetito ( maggiore o minore)
- insonnia o ipersonnia quasi tutti i giorni
- oggettivo ( che altri possono notare) agitazione psicomotoria o ritardo psicomotorio quasi tutto il tempo
- spossatezza o perdita di energia quasi tutti i giorni
- sensazione di inutilità o eccessivo senso di colpa quasi tutti i giorni
- ridotta capacità di pensare o concentrarsi o indecisione quasi tutti i giorni

Durata maggiore di 2 settimane

Livello di funzionalità diminuito rispetto a prima

Devono avere o  umore depresso o  perdita di interesse o piacere

L'ultimo punto dovrebbe garantire ai pazienti con sintomi fisici di non essere classificati soltanto come depressi. Secondo il DSM IV se il soggetto ha sintomi fisici e solo, per esempio, i punti 3,4,5,6,8 non può essere fatta la diagnosi di depressione. Se il soggetto ha i sintomi 3,4,5,6,8 E anche 1,2 o 7 allora i criteri sono soddisfatti.

La seguente tabella identifica alcune delle chiavi per differenziare la ME/CFS dalla Depressione. Naturalmente nessuna di queste aree è totalmente vera. Ci sono sempre delle eccezioni.

CFS	DEPRESSIONE
<b>Presentazione Clinica</b>	
Insorgenza infettiva nell'80% dei casi	Raramente segue una malattia infettiva
La spossatezza è necessaria per la diagnosi	Il cambiamento di umore è necessario per la diagnosi
Dolore muscolare e/o articolare e cefalee significative	Generalmente non associata a sintomi dolorosi
Variazioni diurne con il pomeriggio come periodo peggiore del giorno	Variazione diurna con il mattino come periodo peggiore del giorno
Sono comuni intolleranza ortostatica, tachicardia e altre disfunzioni autonome (Rowe & Calkins, 1998)	Nessuna associazione con sintomi autonomi
Manifestazioni immunitarie compresi linfonodi sensibili, mal di gola, sensibilità chimiche e alimentari	Nessuna associazione con sintomi immunitarie
Perdita della stabilità termostatica, intolleranza alle temperature estreme	Nessuna associazione con l'instabilità termostatica
Peggioramento della spossatezza dallo sforzo fisico o mentale (Blackwood e altri, 1998b)	La spossatezza e l'umore migliorano con l'esercizio
Ridotte emozioni positive (energia, entusiasmo, felicità)	Aumentate emozioni negative (apatia, mancanza di speranza, idee suicide, autobiasimo)
I bambini hanno una prognosi migliore degli adulti	I bambini hanno una prognosi peggiore degli adulti.

#### Ulteriori Indici

- Le caratteristiche *sine qua non* della depressione clinica sono un umore cupo o irritabile in modo persistente, anedonia, senso di colpa o auto biasimo.
- Le caratteristiche *sine qua non* della CFS sono la grave, prolungata fatica e/o malessere post-sforzo, la disfunzione del sonno, il dolore, le manifestazioni neurologico/cognitive, autonome, neuroendocrine e immunitarie.
- Chiedete di quali attività i pazienti godono quando si sentono bene o meglio. Se non riescono a pensare a nulla, prendete in considerazione la depressione.

- Coloro che pensano alla ME/CFS come “fatica” e dimenticano l’importanza degli altri sintomi rischieranno di fare diagnosi errate ai pazienti con depressione facendo raccomandazioni per trattamenti inappropriati.

### **Gestione delle reazioni depressive alla ME/CFS e ai suoi effetti**

- Il miglior antidepressivo per i pazienti con ME/CFS è migliorare la salute fisica e la qualità della vita.
- La conferma da parte dei medici delle circostanze della vita è **NB**
- Chiedete delle idee di suicidio. Aneddoticamente, il suicidio è la 1° causa di morte nella CFS.
- Consulenza di supporto / terapia che riguardi la carriera, i gruppi di pari e la famiglia. La mancanza di un supporto sociale è riferito nei pazienti con ME/CFS e la mancanza di supporto sociale è correlata con la più misera qualità della vita (Schoofs *e altri*, 2004).
- Attivate un supporto dei pazienti per ottenere condizioni sostenibili a scuola e sul lavoro o la possibilità di assenza da scuola o dal lavoro, l’indennità di invalidità o l’assicurazione

### **Trattamento della depressione comorbida nella CFS**

- Trattare come la depressione in assenza di CFS
- Nessun antidepressivo ha mostrato di migliorare i sintomi principali della ME/CFS ( White & Clearly, 1997; Vercoulen *e altri*, 1996)
- Basse dosi di farmaci triciclici sono spesso utili per la stabilizzazione del sonno e la gestione del dolore ma raramente hanno effetti antidepressivi.
- I farmaci psicotropi possono essere provati ma i sintomi interferiscono con il sonno e la sua stabilizzazione.
- Può essere utile la terapia cognitivo-comportamentale (CBT) per aiutare un paziente con presupposti non realistici
- La CBT per convincere un paziente che non ha un disordine fisico è irrispettosa e inappropriata.

## 5. Diagnosticare e Trattare l'ansia

---

### 5.1 Quattro Tipi di Ansia Comunemente riscontrati nella ME/CFS

1. Ansia sulla salute, come per esempio la prognosi, la causa dei sintomi o l'imprevedibilità dei sintomi.
2. Ansia come risultato dell'impatto della ME/CFS, per esempio la perdita delle connessioni sociali, la perdita del supporto familiare, gli stenti economici, la perdita della carriera. E' comune l'ansia per vedersi negata l'indennità di disabilità.
3. Ansia biologica come parte del disordine fisico della ME/CFS
4. Disordine ansioso comorbido; Le più comuni sono Gad (Generalized anxiety disorder) e ansia sociale
5. Nella porzione di pazienti con ME/CFS che hanno anche la Sensibilità Chimica Multipla, l'ansia può essere in relazione con l'esposizione ai farmaci o ai composti organici volatili o con la paura di tale esposizione.

### Prendete in considerazione il disordine ansioso comorbido quando:

- L'ansia è precedente al disordine fisico
- L'ansia è generalizzata e non limitata alla salute e agli aspetti correlati con l'assistenza sanitaria
- Il paziente è incapace di affrontare o risolvere l'ansia per un lungo periodo di tempo

### 5.2 Diagnosticare il disordine di ansia generalizzata (GAD) in presenza della ME/CFS (per la diagnosi è necessario spuntare tutte e sei le caselle)

Il soggetto ha:

Preoccupazione eccessiva la maggior parte del tempo ( per molte cose, non solo la malattia)

Durata maggiore di sei mesi

Difficoltà a controllare la preoccupazione

Deve avere 3 o più dei seguenti sintomi:

- Sentirsi inquieto o agitato
- Facilmente affaticato
- Difficoltà di concentrazione / lacune mentali
- Irritabilità
- Tensione muscolare
- Disturbi del sonno ( difficoltà di addormentarsi o sonno non ristoratore)

I sintomi causano significativo distress o indebolimento clinico

I sintomi NON sono dovuti a diretti effetti fisiologici di una condizione medica ( per esempio la ME/CFS)

Molti soggetti con ME/CFS avranno 3 o più dei sintomi fisici della GAD e molti sono preoccupati per la loro salute e i problemi ad esse correlati. Tuttavia la maggior parte non saranno eccessivamente preoccupati nei confronti della vita di tutti i giorni e/o avranno difficoltà a controllare la loro preoccupazione. Perciò la necessaria inclusione dei punti 1,3 e 6 differenzia i pazienti ME/CFS dai casi psichiatrici.

### **Gestione delle reazioni ansiose alla ME/CFS e ai suoi effetti**

- La conferma della diagnosi di ME/CFS da parte dei medici è terapeutica
- Trascorrere tempo ad ascoltare le preoccupazioni dei pazienti e spiegarle perché certe diagnosi possono essere o non essere rilevanti
- Eseguire le indagini appropriate e fare in modo di escludere le diagnosi temute come cancro, Sclerosi Multipla o malattia cardiaca.
- L'antidoto migliore per l'ansia è il miglioramento della salute fisica.
- Intraprendere una gestione appropriata per esempio assicurare un sonno adeguato, una dieta adeguata, un adeguato riposo, il trattamento di altri componenti dei sintomi come per esempio l'ipotensione posturale, la tachicardia, l'ipoglicemia reattiva, vescica e intestino irritabili, che possono essere fattori scatenanti l'ansia,
- Offrite terapie o consulenze di supporto riguardo alla professione, i gruppi di pari e la famiglia
- Offrite supporto attivo dei pazienti per ottenere condizioni scolastiche o lavorative sostenibili o la possibilità di assenza scuola o dal lavoro, per la disabilità, l'assicurazione, etc.

### **Tattamento del disordine ansioso comorbido nella CFS**

- Trattare l'ansia come in assenza di CFS
- Può essere utile la CBT per aiutare il paziente ad affrontare le paure irrealistiche; la CBT per convincere il paziente che non ha un disordine fisico è irrispettoso e inappropriato.
- Il livello di energia del paziente, la disfunzione cognitiva e la sensibilità ai farmaci devono essere tenuti in debito conto.
- I farmaci psicotropi possono essere necessari per garantire il sonno e prevenire lo scarico eccessivo di energia.
- Usare basse dosi di SSRI ed evitare le benzodiazepine se è possibile.
- Le benzodiazepine sono utili in pazienti che hanno ansia così come in quelli che hanno disordini motori come la sindrome delle gambe senza riposo.

## 6. Aspetti Psicologici

---

### 6.1 Tristezza

La tristezza è un aspetto generale per le persone con ME/CFS. Le perdite sono numerose e individuali. Alle persone dovrebbe venir chiesto come le loro vite siano cambiate dall'inizio della malattia e gli si dovrebbe dare una chance di descrivere il processo di adattamento. Le perdite principali sono di indipendenza finanziaria, ruolo in famiglia, ruolo come lavoratore e sostegno economico, perdita del supporto della famiglia e degli amici che non capiscono la malattia e perdita dell'autostima per tutto ciò.

### 6.2 Reazione

Patricia Fennell descrive 4 fasi dell'affrontare la malattia cronica: Il suo modello è usato ampiamente dai terapisti che lavorano con i pazienti ME/CFS. Fennell sottolinea che le quattro fasi non si succedono in modo lineare e che le persone si muovono attraverso le fasi e gli aspetti di più di una fase possono essere evidenti nello stesso tempo. Data la natura fluttuante della ME/CFS ci sono sempre nuove sfide e mantenere una posizione di "fase 4" non è un obiettivo realistico. L'obiettivo è di essere flessibile abbastanza per adattarsi ai significativi cambiamenti imposti dalla malattia cronica come la ME/CFS.

#### **FASE 1: CRISI**

Questa si verifica sia che l'insorgenza sia improvvisa o graduale. La crisi si sviluppa quando i valori di una persona, la concezione di sé e gli obiettivi di vita sono chiamati in questione cioè si è troppo malati per *funzionare* come prima. L'obiettivo di azione della fase uno è di chiudere bene i boccaporti, prendere stock di risorse, adattare il dispendio e cercare di minimizzare il dolore immediato. Uno strumento della fase uno è di iniziare un racconto personale. L'obiettivo spirituale della fase uno è di imparare a permettersi di soffrire.

#### **FASE 2: Stabilizzazione**

Una persona raggiunge la fase due quando la condizione fisica si è stabilizzata in qualche modo a causa dei cambiamenti nello stile di vita che uno ha fatto. Tuttavia le persone nella fase 2 continuano a pensare che possono continuare a fare le cose che solevano fare e continuano a sovrastimare le loro personali risorse. Come risultato hanno recidive. L'obiettivo di azione della fase due è di focalizzarsi su ciò che di cui uno ha davvero bisogno. Gli strumenti della fase 2 sono di imparare ristrutturare ed educare gli altri. L'obiettivo spirituale della fase 2 è di imparare a guardare alla propria sofferenza con compassione.

#### **FASE 3: Risoluzione**

Il lavoro della Fase 3 è un lavoro triste, la sfida di ottenere la conoscenza e sviluppare un significato riguardo alle ampie perdite. Nella fase 3 i pazienti stanno diventando più fiduciosi in se stessi rispetto alle decisioni sulla salute. L'umore e il gioco diventano nuovamente possibili. L'obiettivo di azione della fase tre è di rappresentare se stessi senza scuse. L'obiettivo spirituale della fase tre è di appropriarsi alla sofferenza degli altri con rispetto.

## **FASE 4: Integrazione**

Diventare più che la propria malattia libera l'energia emotiva per altri impegni ed interazioni significative. Uno comincia a connettere il personale con la visione del mondo e abbraccia il mistero e l'ignoto della vita. L'obiettivo spirituale della fase quattro è di integrare la propria sofferenza nella vita intera.

### **6.3 Potenziamento**

Come in tutte le condizioni mediche croniche, uno stato di salute a lungo termine per i pazienti con ME/CFS dipende dal fatto che i pazienti imparino ad osservare e credere nelle reazioni del loro corpo agli stressor psicologici e fisici, sperimentate per vedere cosa funziona meglio per loro e quindi aggiustate la cura di conseguenza. L'autogestione è accettata come l'approccio più efficace e di successo alla malattia cronica (Lo ring e altri, 2000) e il modello Stanford di autogestione è ampiamente usato. Da una prospettiva psicoterapeutica si può osservare un cambiamento nello stato emotivo nel momento nel quale un paziente realizza che la sua opinione è valida quanto quella di chiunque altro, che non si deve vergognare per la sua malattia e che ha un valore e dei diritti nonostante sia malato. Da questo punto in poi i pazienti affrontano meglio la malattia anche se le loro condizioni fisiche o le circostanze di vita non migliorano.

### **6.4 Gestione dello stress**

Una manifestazione neurologica della ME/CFS è “ la perdita della adattabilità e il peggioramento dei sintomi con lo stress”. Ciò indica che il crollo omeostatico si verifica tra i pazienti con ME/CFS. Piccoli stressor fisici come salire per un piano di scale o stare in stanza fredda possono causare spossatezza, dolore e altri sintomi. Gli stressor psicologici come le relazioni interpersonali che prima di ammalarsi erano gestite facilmente, possono essere sentiti come monumentali. In parte questa reazione potrebbe essere dovuta allo stress di uno stile di vita, circostanze occupazionali e finanziarie alterati, sui quali il paziente ha poco controllo e che non possono essere facilmente risolte. Molti problemi nella vita possono essere risolti con più sforzi e più soldi e i pazienti con ME/CFS non può aumentarli per gestire gli stressor ordinari. La necessità di strumenti base per una gestione dello stress è maggiore rispetto a quella delle persone sane che hanno maggiori capacità di riserva.

- Fissare priorità per l'utilizzo dell'energia per risolvere problemi che sono risolvibili e mettere da parte le preoccupazioni per cose che non possono essere cambiate.
- Usare promemoria per impegni e messaggi per evitare confusione ed errori.
- Ascoltare il proprio corpo e ritmare le attività secondo le reazioni del corpo piuttosto che secondo uno schema predeterminato o secondo obiettivi di attività.
- Se necessario pianificare i giorni di riposo tra appuntamenti e visite.
- Può essere previsto di utilizzare il supporto di amici e parenti quando necessario.
- Credete in voi stessi e parlatevi per affrontare i momenti duri.
- Notate e affrontate i pensieri e che possono essere controproducenti.

## 7. Categorie Speciali: Bambini e Adolescenti

---

I bambini e gli adolescenti possono ammalarsi di ME/CFS nonostante la prevalenza sia minore rispetto a quella negli adulti (Jones *e altri*, 2003; Bell *e altri*, 2001). Nei giovani l'insorgenza è tipicamente acuta e infettiva e i sintomi sono gravi, tuttavia, come negli adulti, l'insorgenza può essere graduale e difficile da diagnosticare. Se i bambini lamentano dolore e stanchezza severi gli si deve credere piuttosto che presupporre che i bambini non siano probabilmente malati senza segni fisici oggettivi o esami positivi. Una sfortunata conseguenza di non essere creduti dagli operatori sanitari professionisti è che si ritenga che i genitori che li supportano stiano facilitando l'evasione [psichica] dei bambini e questi vengono tolti alle famiglie per la supposta negligenza medica (Hammond, 1999). Questo trauma iatrogeno dovrebbe essere evitato.

Se gestiti con attenzione, l'esito è migliore per i giovani con ME/CFS piuttosto che negli adulti. Molti giovani pazienti con ME/CFS sono troppo malati per frequentare la scuola a tempo pieno o persino part time. Alcuni sono limitati dalla spossatezza mentale e psicologica, alcuni dal dolore, alcuni dalla disfunzione cognitiva, alcuni dal sovraccarico sensoriale, molti da una combinazione di questi. Spingere oltre il limite i sintomi spesso porta ad un peggioramento dei sintomi e ad un più lungo tempo di recupero, In generale se un bambino non è in grado di recuperare dall'attività che fa un giorno entro il giorno dopo questa non sarà sostenibile.

I bambini sono meno capaci degli adulti di descrivere i loro sintomi e reazioni agli esperimenti e sono più vulnerabili alle pressioni esterne. In assenza di un ovvio beneficio secondario, bambini e adolescenti con ME/CFS dovrebbero essere incoraggiati a sviluppare strumenti di autogestione appropriati per la loro età dello sviluppo. Proprio come gli adulti che hanno bisogno di soluzioni lavorative, bambini e adolescenti potrebbero aver bisogno di soluzioni scolastiche come ridotte ore di lezione, un posto di lavoro sereno e un tempo più lungo per finire i corsi e gli esami. La disfunzione cognitiva può essere severa e le prestazioni scolastiche spesso peggiorate.



## 8. Aspetti del trattamento

---

### 8.1 Dosaggio dei farmaci e sensibilità ai farmaci.

È generalmente riconosciuto che alcuni pazienti ME/CFS sono più sensibili agli effetti collaterali della cura della maggior parte delle persone sane. Essi condividono questo aspetto con i pazienti con dolore cronico e Fibromialgia. Gli antidepressivi triciclici per esempio sono utili per supportare il sonno e per diminuire la sensibilità centrale al dolore. Tuttavia molti pazienti con ME/CFS traggono beneficio e tollerano soltanto dosi molto basse, una media tra 10-40 mg **qhs**. Alcuni pazienti traggono beneficio da dosi tra 2 e 4 mg. Gli SSRI che sono generalmente ben tollerati per il trattamento della depressione e dell'ansia non sono tollerati da un sottogruppo di pazienti con ME/CFS. Il meccanismo di queste reazioni è sconosciuto. Tuttavia aumentare la dose nonostante gli effetti collaterali in questi pazienti equivale ad andare in cerca del disastro e indebolire la relazione terapeutica. Nel caso di gravi e/o persistenti effetti collaterali si deve diminuire la dose, aggiungere una bassa dose di un secondo agente o cambiare la classe del farmaco. In alcuni casi la sensibilità ai farmaci può impedire gravemente la cura del sottogruppo di questi pazienti che hanno disordini psichiatrici.

### 8.2 Utilità di CBT e/o Esercizio Graduato nella ME/CFS.

Nonostante la terapia cognitivo-comportamentale (CBT) sia ampiamente raccomandata per i pazienti con ME/CFS, è ben poco chiaro se la terapia cognitivo-comportamentale sia utile per la maggior parte dei pazienti. Il motivo dichiarato per usare la CBT nella ME/CFS è che erronee convinzioni (che la eziologia sia fisica) e inefficaci reazioni (l'attività di evasione) mantengano e perpetuino la morbilità della CFS (Deale *e altri*, 1997; Sharpe *e altri*, 1996). Tuttavia non è stato mai provato che queste convinzioni sulla malattia contribuiscano alla morbilità nella CFS. Dove le correlazioni esistono è possibile, persino probabile, che le convinzioni della eziologia fisica siano corrette e che l'attività di evasione sia necessaria per i malati più gravi (Lloyd *e altri*, 1993; Ray *e altri*, 1995).

Dei 6 studi riportati che usano la CBT nella "ME/CFS" due pazienti avevano diagnosi secondo i criteri di Oxford (Deale *e altri*, 1997; Sharpe *e altri*, 1996) uno secondo i criteri Australiani (Lloyd *e altri*, 1993) e uno secondo i criteri Fukuda "con l'eccezione del criterio secondo il quale devono essere presenti quattro degli otto sintomi aggiuntivi" (Prins *e altri*, 2001). Questi metodi di selezione dei pazienti permettono una eterogeneità considerevole e l'inclusione di pazienti con malattie psichiatriche che danno fatica. Perciò i risultati non possono essere applicati alla media dei pazienti diagnosticati secondo i criteri Fukuda o Canadesi. Dei rimanenti due studi usati che usano validi criteri di selezione, uno non ha riscontrato alcun beneficio della CBT (Friedberg & Krupp, 1994). Il solo studio che ha riportato beneficio (una migliorata capacità funzionale e una diminuita spossatezza) fu eseguito negli adolescenti (Stulemeijer *e altri*, 2005).

È importante notare che nessuno studio sulla CBT ha riscontrato che i pazienti abbiano avuto abbastanza miglioramenti per ritornare al lavoro né che abbiano riportato cambiamenti nei sintomi fisici della CFS, come il dolore muscolare, la febbre, la linfadenopatia, la cefalea o l'intolleranza ortostatica. Per di più, l'esperienza clinica suggerisce che provare a convincere un paziente con ME/CFS che non ha un disordine fisico e non dovrebbe riposare quando stanco porta al conflitto nella relazione medico-paziente e ad un misero esito per i pazienti. Perciò sarebbe prudente aspettare ulteriori ricerche prima di raccomandare questo approccio CBT.

Nonostante il fatto che il peggioramento dei sintomi dopo l'esercizio sia un criterio necessario per la diagnosi di ME/CFS, i programmi di esercizio graduato sono spesso prescritti a tali pazienti.

Presumibilmente queste raccomandazioni sono fatte con la convinzione che l'esercizio sarà accompagnato da un miglioramento della capacità aerobica, aumento della soglia anaerobica e miglioramento della tolleranza all'esercizio. Tuttavia nei pazienti ME/CFS, né la tolleranza all'esercizio né il benessere fisico sono stati visti aumentare con i programmi di esercizio. Ciò potrebbe essere connesso con le anomali risposte all'esercizio nelle persone con ME/CFS. La frequenza cardiaca a riposo dei pazienti è elevata e l'apporto massimo di ossigeno è ridotto in confronto ai controlli sani sedentari (Riley *e altri*, 1990; Farquhar *e altri*, 2002; Fulcher & White, 1997; De Becker *e altri*, 2000). Le analisi delle scansioni cerebrali SPECT indicano un peggioramento della ipoperfusione (Goldstein, 1993) e un ridotto flusso sanguigno cerebrale (Peterson *e altri*, 1994) dopo l'esercizio. Sono stati riscontrati anche ridotta attività cognitiva (Blackwood *e altri* 1998; La Manca *e altri*, 1998), ridotta soglia del dolore (Whiteside *e altri*, 2004a ; Whiteside *e altri*, 2004b) e ridotta contrazione muscolare massima (Paul *e altri*, 1999).

Secondo la recente metanalisi della Cochrane Collaboration (Edmonds *e altri*, 2004) ci sono 5 studi sull'esercizio e la ME/CFS che sono metodologicamente validi. Tuttavia tre di questi studi hanno utilizzato per la diagnosi dei pazienti i criteri Oxford che, per la diagnosi, richiedono soltanto una spossatezza della durata di sei mesi. Uno di questi escludeva i pazienti con sonno interrotto (Fulcher & White, 1997) indicando virtualmente che tutti i pazienti visitati nella pratica clinica dovrebbero essere esclusi. Ci sono due studi che hanno usato validi criteri diagnostici ed entrambi riportano un miglioramento della fatica tramite l'auto-dichiarazione (Chalder Fatigue Scale) (Wallman *e altri*, 2004; Moss-Morris *e altri*, 2005). Nessuno di questi riporta controlli dopo le 12 settimane. Nessuna relazione sui sintomi principali della ME/CFS come il dolore, il sonno non ristoratore, i sintomi infettivi, autonomici, neurologici o endocrini. Non è chiaro se queste scoperte siano applicabili ai pazienti gravemente malati dato che nessuno di questi pazienti stava abbastanza bene da partecipare agli studi. Serviranno ulteriori studi su un più ampio gruppo di pazienti, che riportino tutti i sintomi per capire se l'esercizio graduale influenzi i sintomi principali della ME/CFS.

## 9. Conclusioni

---

La ME/CFS è un disordine medico multi-sistemico potenzialmente invalidante. Nonostante non sia disponibile un test diagnostico, la letteratura medica è chiara sul fatto che la ME/CFS non sia la stessa cosa della depressione o di qualsiasi altro disordine psichiatrico. E' importante capire se un paziente ha la ME/CFS, un disordine psichiatrico o entrambi. Usando i Criteri Canadesi (uno strumento di diagnosi clinica), i segni e i sintomi della ME/CFS possono essere chiaramente distinti da quelli dei disordini psichiatrici nella maggior parte dei casi. Essendo ben documentata in medicina fisica e psicologica, la psichiatria gioca un ruolo importante nella gestione complessiva della ME/CFS sia per una diagnosi accurata, valutazione della fase di sopportazione ed adattamento del paziente e sia per il supporto psicoterapico. La auto- gestione è essenziale nell'esito a lungo termine per i pazienti ME/CFS e il potenziamento facilita l'autogestione. I sintomi psicologici comorbidi come la depressione e l'ansia si presentano nella ME/CFS e sono spesso secondari alla perdita della salute, dei mezzi finanziari e del ruolo nella società. Quando presenti, i sintomi psichiatrici dovrebbe essere trattati in modo simile a quello usato in ogni altro paziente ma prestando attenzione all'aumentata incidenza degli effetti collaterali dei farmaci in questa popolazione e alla diminuita energia disponibile per la terapia. La ricerca sugli interventi psicosociali è ancora all'inizio, Mentre si aspettano future ricerche è importante per prima cosa non nuocere.

### RICONOSCIMENTI

L'autrice ringrazia per le ponderate e dettagliate critiche di questo lavoro da parte di: Dr. Bruce Carruthers, Dr. Pierre Flor Henry, Dr. Ellen Goudsmit, Dr. Alan Gurwitt e Signora Marj van de Sande.

Lo sviluppo di questo documento è stato richiesto da FM-CFS Canada come parte di una iniziativa di educazione per creare materiale educativo gratuito per l'ampio spettro di assistenti sanitari che occorrono ai pazienti FM e ME/CFS. FM-CFS Canada riconosce il più profondo apprezzamento agli autori, revisori e in particolare alla Dr. Eleanor Stein.

Per maggiori informazioni, risorse educative, e per link ai gruppi di supporto, visitate i siti:

FM-CFS Canada: [fm-cfs.ca](http://fm-cfs.ca)

National ME/FM Action Network: [www.mefmaction.net](http://www.mefmaction.net)

## Riferimenti

- (1999) Multiple chemical sensitività: A Consensus. *Arch. Environ. Health*, 54, 147-149.
- (2002) *Chronic fatigue Syndrome: A Biological approach*, CRC Press, Boca Raton.
- Abbey, S.E. & Garfinkel, P.E. (1991) Neurastenia and chronic fatigue syndrome: the role of culture in the making of a diagnosis. *American Journal of Psychiatry*, 148, 1638-1646.
- Ablashi, D.V., Eastman, H.B., Owen, C.B., Roman, M.M., Friedman, J., Zabriskie, J.B., Peterson, D.L., Pearson, G.R., & Whitman, J.E. (2000) Frequent HHV-6 reactivation in multiple sclerosis (MS) and chronic fatigue syndrome (CFS) patients. *Journal of Clinical Virology*, 16, 179-191.
- Acheson, E.D. (1959) The clinical syndrome variously called benign myalgic encephalomyelitis, Iceland disease and epidemic neurastenia. *JAMA*, 26, 569-595.
- Ayres, J.G., Flint, N., Smith, E.G., Tunnicliffe, W.S., Fletcher, T.J., Hammond, K., Ward, D., & Marmion, B.P. (1998) Post-infection fatigue syndrome following Q fever. *QJM.*, 91, 105-123.
- Barsky, A.J., & Borus, J.F. (1999) Functional somatic syndromes. *Annali of Internal Medicine*, 130, 910-921.
- Bell, D.S., Jordan, K., & Robinson, M. (2001) Thirteen-year follow-up of children and adolescents with chronic fatigue syndrome. *Pediatrics*, 107, 994-998.
- Blackwood, S.K., MacHale, S.M., Power, M.J., Goodwin, G.M., & Lattie, S.M. (1998a) Effects of exercise on cognitive and motor function in chronic fatigue syndrome and depression. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 65, 541-546.
- Blackwood, S.K., MacHale, S.M., Power, M.J., Goodwin, G.M., & Lattie, S.M. (1998b) Effects of exercise on cognitive and motor function in chronic fatigue syndrome and depression. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 65, 541-546.
- Blakely, A.A., Howard, R.C., Sosich, R.M., Murdoch, J.C., Menkes, D.B., & Spears, G.F. (1991) Psychiatric symptoms, esonality and ways of coping in chronic fatigue syndrome. *Psychological Medicine*, 21, 347-362.
- Carruthers, B.M., Jain, A.K., De Meirleir, K., Peterson, D.L., Klimas, N., Lerner, A.M., Basted, A.M., Flor-Henry, P., Joshi, P., Powles, A.C.P., Sherkey, J.A., & van de Sande, M.I., Myalgic Encephalitis/Chronic Fatigue Syndrome: Clinical working case definition diagnostic and treatment protocols – A consensus document. *Journal of Chronic Fatigue Syndrome* 11 [1], 7-116. 2003. Ref Type: Journal (Full)
- Choppa, P.C., Vojdani, A., Tagle, C., Andrin, R., & Magtoto, L. (1998) Multiplex PCR for the detection of *Mycoplasma fermentans*, *M. hominis* and *M. penetrans* in cell cultures and blood samples of patients with chronic fatigue syndrome. *Molecular & Cellular Probes*, 12, 301-308.

- Chubb,H.L., Sadler,S., Cole,T., Redman,K., & Farmer,A. (1999) Chronic fatigue syndrome- Personalità and attributional style in comparison to healthy controls and depressed individuals. *Journal of Mental Health (UK)*, 8.
- Cleare,A.J. (2004) The HPA axis and the genesis of chronic fatigue syndrome. *Trends Endocrinol. Metab*, 15, 55-59.
- Cordero,D.L., Sisto,S.A., Tapp,W.N., LaManca,J.J., Pareva,J.G., & Natelson,B.H. (1996) Decreased vagal power durino treadmill walking in patients with chronic fatigue syndrome. *Clinical Autonomic Research*, 6, 329-333.
- Costa,D.C., Tannock,C., & Brostoff,J. Brainstern perfusion is impaired in chronic fatigue syndrome. *QJM*, 88, 767-773.
- Darbishire,L. Seed,P., & Ridsdale,L. (2005) Predictors of otucome following treatment for chronic fatigue. *Br.J Psychiatry*, 186:350-351.
- De Becker,P. McGregor,N. & De Meirleir,K. (2001) A definition-based analysis of simptoms in a large cohort of patients with chronic fatigue syndrome. *J.Intern. Med.*, 250, 234-240-
- De Becker,P., Roeykens,J., Reynders,M. McGregor,N., & De Meirleir,K. (2000) Exercise capac ity in chronic fatigue syndrome. *Arch. Intern. Med.*, 160, 3270-3277.
- Deale,A., Chalder,T., Marks,I., & Wessley,S. (1997) Cognitive behavior therapy for chronic fatigue syndrome: a randomized controlled trial. *American Journal of Psychiatry*, 154, 408-414.
- Deale,A., Chalder,T., & Wessley,S. (1998) Illness beliefs and treatment outcome in chronic fatigue syndrome. *Journal of Psychosomatic Research*, 45, 77-83.
- DeLuca,J. Johnson,S.K., Ellis,S.P., & Natelson,B.H. (1997) Cognitive functioning is impaired in patients with chronic fatigue syndrome devoid of psychiatric disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 62, 151-155.
- Edmonds,M., McGuire,H., & Price,J (2004) Exercise therapy for chronic fatigue syndrome. *Cochrane. Database. Syst.Rev.*, CD003200.
- Farquhar,W.B., Hunt,B.E., Taylor,J.A., Darling,S.E., & Freeman, R. (2002) Blood volume and its relation to peak O(2) consumption and physical activity in patients with chronic fatigue. *Am.J.Physiol Heart Circ. Physiol*, 282, H66-H71.
- Fiedler,N., Kipen,H.M., DeLuca,J., Kelly-McNeil,K., & Natelson,B. (1996) A controlled comparison of multiple chemical sensitivities and chronic fatigue syndrome. *Psychosomatic Medicine*, 58, 38-49.
- Fischler,B., D'Haenen,H., Cluydts,R., Michiels,V., Demets, K., Bossuyt,A., Kaufman,L., & De Meirleir,K. (1996) Comparison of 99m Tc HMPAO SPECT scan between chronic fatigue syndrome, major depression and healthy controls: an exploratory study of clinical correlates of regional cerebral bloof flow. *Neuropsychobiology*, 34, 175-183.

- Flor-Henry,P., Lind,J., Morrison,J., Pazderka-Robinson,H.R., & Koles,Z. (2003) Psychophysiological and EEG findings in chronic fatigue syndrome. (Abstract). *Klinische Neurophysiologie*, 36, 46-65.
- Friedberg,F. & Krupp,L.B. (1994) A comparison of cognitive behavioral treatment for chronic fatigue syndrome and primari depression. *Clinical Infectious Diseases*, 18 Suppl 1, S105-S110.
- Fukuda,K., Straus,S.E., Hickie,I., Sharpe,M.C., Dobbins,J.G., Komaroff,A., & International Chronic Fatigue Syndrome Study Group (1994) The chronic fatigue syndrome: a comprehensive approach to its definition and study. *Annali of Internal Medicine*, 121, 953-959.
- Fulcher,K.Y. & White,P.D. (1997) Randomised controlled trial of graded exercise in patients with chronic fatigue syndrome. *BMJ*, 314, 1647-1652.
- Goldenberg,D.L. (1989) Psychological symptoms and psychiatric diagnosis in patients with fibromyalgia. *J. Rheumatol. Suppl*, 19, 127-130.
- Goldstein,J. (1993) *Chronic fatigue Syndrome: The Limbic Hypothesis*, Howarth Medical Press.
- Hammond,P. Sick girl seized from mother in medical row. *Courier Mail*. 3-5-1999. Brisbane. Ref. Type: Newspaper
- Hickie,I, Kirk,K., & Martin,N. (1999) Inique genetic and environmental determinants of prolonged fatigue: a twin study. *Psychological Medicine*, 29, 259-268.
- Hickie,I., Lloyd,A., Wakefield,D., & Parker,G. (1990) The psychiatric status of patients with chronic fatigue syndrome. *British Journal of Psychiatry*, 156, 534-540.
- Holmes,G.P., Kaplan,J.E., gantz,N.M., Komaroff,A.L., Schonberger,L.B., Straus,S.E., Jones,J.F., Dubois,R.E., Cunningham-Rundles,C., & Pahwa,S. (1988) Chronic fatigue syndrome; a working case definition. *Annali of Internal Medicine*, 108. 387-389.
- Ichise,M., Salit,I.E., Abbey,S.E., Chung,D.G., Gray,B., Kirsh,J.C., & Freedman,M. (1992) Assessment of regional cerebral perfusion by 99Tcm-HMPAO SPECT in chronic fatigue syndrome. *Nuclear Medicine Communication*, 13, 767-772.
- Jason,L.A., Corradi,K., Torres-Harding,S., Taylor,R.R., & King,C. (2005) Chronic Fatigue Syndrome: The need for subtypes. *Neuropsychology Review*, 15, 29-58.
- Jason,L.A., Helgerson,J., Torres-Harding,S.R., Carrico,A.W., & Taylor,R.R. (2003) Variabilità in diagnostic criteria for chronic fatigue syndrome may result in substantial differences in patterns of symptoms and disability. *Eval.Health Prof.*, 26, 3-22.
- Jason,L.A., Richman,J.A., Rademaker,F., Jordan,K.M., Plioplys,A.V., Taylor,R.R., McCready,W.C.-F.H., & Plioplys,S. (1999) A community-based study of chronic fatigue syndrome. *Archives of Internal Medicine*, 159.

- Jason,L.A., Torres-Harding,S., Jurgens,A., & Helgerson,J. (2004) Comparing the Fukuda *et al.* Criteria and the Canadian Case Definition for Chronic Fatigue Syndrome. *Journal of Chronic Fatigue Syndrome*, 12, 37-52.
- Jones,J., Hickie,I., Wakefield,D., Davenport,T.A., Vollmer-Conna,U., & Lloyd,A. (2004a) The Dubbo INFgection Outcomes Study: Post-infective Fatigue as a model for CFS.
- Jones,J.F., Nisenbaum,R., Solomon,L., Reyes,M. & Reeves,W.C. (2004b) Chronic fatigue syndrome and other fatiguing illnesses in adolescents: a population-based study. *J. Adolesc. Health*, 35, 34-40.
- LaManca,J.J., Sisto,S.A., DeLuca,J., Johnson,S.K., Lange,G., Pareja, J., Cook,S., & Natelson,B.H. (1998) Influence of exhaustive treadmill exercise on cognitive functioning in chronic fatigue syndrome. *American Journal of Medicine*, 105, 59S-65S.
- Lerner,A.M., Beqaj,S.H., Deeter,R.G., & Fitzgerald,J.T. (2004) IgM serum antibodies to Epstein-Barr virus are uniquely present in a subset of patients with chronic fatigue syndrome. *In Vivo*, 18, 101-106.
- Lloyd,A., Hickie,I., Brockman,A., Hickie,C., Wilson,A., Dryer,J., & Wakefield,D. (1993) Immunologic and psychologic therapy for patients with chronic fatigue syndrome: a double blind, placebo controlled trial. *American Journal of Medicine*, 94, 197-203.
- Lloyd,A., Hickie,I., Wakefield,D., Boughtn,C., & Dwyer,J. (1990) A double-blind, placebo-controlled trial of intravenous immunoglobulin therapy in patients with chronic fatigue syndrome [see comments]. *American Journal of Medicine*, 89, 561-568.
- Lorig,K., Halsted,H., Sobel,D., Laurent,D., Gnzalez,V., & Minor,M. (2000) *Living a Healthy Life with Cronic Conditions*, 2nd edn, Bull Publishing, Boulder CO.
- Michiels,V., de,G., Cluydts,R., & Fischler,B. (1999) Attention and information processing efficiency in patients with Chronic Fatigue Syndrome. *Journal of Clinical & Experimental Neuropsychology*, 21, 709-729.
- Moss-Morris,R., Sharon,C., Tobin,R., & Baldi,J.C. 82005) A randomized controlled graded exercise trial for chronic fatigue syndrome: outcomes and mechanism of change. *J. Health Psychol.*, 10, 245-259.
- Nicolson,G.L., Gan,R., & Haier,J. (2003) Multiple co-infections (Mycoplasma, Chlamydia, human herpes virus-6) in blood of chronic fatigue syndrome patients: association with signs and symptoms. *APMIS*, 111, 557-566.
- Ogawa,M., Nishiura,T. Yoshimura,M., Horikawa,Y., Yoshida,H., Okajima,Y., Matsumura,I., ishikawa,J., Nakao,H., Tomiyama,Y., Kanayama,Y., Kanakura,Y., & Matsuzawa,Y. (1998) Decreased nitric oxide-mediated natural killer cell activation in chronic fatigue syndrome. *Eur. J Clin. Invest*, 28, 937-943.
- Patel, M.X., Smith,D.G., Chalder,T., & Wessely,S. (2003) Chronic Fatigue syndrome in children: a cross sectional survey. *Arch. Dis. Child*, 88, 894-898.

- Paul,L., Wood,L., Behan,W.M., & Maclaren,W.M. (1999) Demonstratioon of delayed recovery from fatiguing exercise in chronic fatigue syndrome. *European Journal of Neurology*, 6, 63-69.
- Pepper,C.M., Krupp,L.B., Friedberg,F., Doscher,C., & Coyle,P.K. (1993) A comparison of neuropsychiatric characteristics in chronic fatigue syndrome, multiple sclerosis, and major depression. *Journal of Neuropsychiatry & Clinical neuroscience*, 5, 200-205.
- Peterson,P.K., Sirr,S.A., Grammith,F.C., Schenck,C.H., Pheley,A.M., Hu,S., Chao, & CC. (1994) Effects of mild exercise on cytokines and cerebral blood flow in chronic fatigue syndrome patients. *Clinical & Diagnostic Laboratori Immunology*, 1, 222-226.
- Pincus,T., Callahan,L.F., Bradley,L.A., Vaughn,W.K., & Wolfe,F. (1986) Elevated MMPI score for hypochondriasis, depression, and hysteria in patients with rheumatoid arthritis reflect disease rather than psychological status. *Arthritis Rheum.*, 29, 1456-1466.
- Prins,J.B., Bleijenberg,G., Bazelmans,E., Elving,L.D., de Boo,T.M., Severens,J.L., van der Wilt,G.J., Spinhoven,P., & van der Meer,J.W. (2001) Cognitive behaovior therapy for chronic fatigue syndrome: a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*, 357, 841-847.
- Ray,C., Jefferies,S., & Weir,W.R. (1995) Coping with chronic fatigue syndrome: illness responses and their relationship with fatigue, functional impairment and emotional status. *Psychological Medicine*, 25, 937-945.
- Reyes,M., Nisembaum,R., Hoaglin,D.C., Unger,E.R., Emmons,C., Randall,B., Stewart,J.A., Abbey,S., Jones,J.F., Gantz,N., Minden,S., & Reeves,W.C., (2003) Pevalence amd incidence of chronic fatigue syndrome in Wichita, Kansas. *Arch, Intern, Med.*, 163, 1530-1536.
- Reynolds,K.J., Vernon,S.D., Bouchery,E., & Reeves,W.C. (2004) The economic impact of chronic fatigue syndrome. *Cost. Eff. Resour. Alloc.*, 2, 4.
- Riley,M.S., O'Brine,C.J., McCluskey,D.R., Bell,N.P., Nicholls, & DP. (1990) Aerobic work capacity in patients with chronic fatigue syndrome. *BMJ*, 301, 953-956.
- Rowe,P.C., & Calkins,H. (1998) Neurally mediated hypotension and chronic fatigue syndrome. *American Journal of Medicine*, 105, 15S-21S.
- Sallzstein,B.J., wyshak,G., Hubbuch,J.T., & Perry,J.C. (1998) A naturalistic study of the chronic fatigue syndrome among women in primari care. *General Hospital psychiatry*, 20, 307-316.
- Schoofs,N., Bambini,D., Ronning,P., Bielak,E., & Woehl,J. (2004) Death of a lifestyle: the effects of social support and healthcare support on the qualità of life of persons with fibromyalgia and7or chronic fatigue syndrome. *Orthop. Nurs.*, 23, 364-374.
- Scott,L.V., & Dinan,T.G. (1998) Urinary free cortisol excretion in chronic fatigue syndrome, major depression and in healthy volunteers. *Journal of Affective Disorders*, 47, 49-54.
- Sharpe,M., Hawton,K. Simkin,S., Surawy,C., Hackmann,A., Klimes,I., Peto,T., Warrell,D., & Seagroatt,V. (1996) Cognitive behaviour therapy for the chronic fatigue syndrome: a randomized controlled trial. *BMJ*, 312, 22-26.



- Sharpe, M.C., Archard, L.C., Banatvala, J.E., Borysiewicz, L.K., Clare, A.W., David, A., Edwards, R.H., Hawton, K.E., Lambert, H.P., Lane, R.J., McDonald, E.M., Mowbray, J.F., Pearson, D.J., Peto, T.E., Preedy, V.R., Smith, A.P., Smith, D.G., Taylor, D.J., Tyrrell, D.A., Wessely, S., & White, P.D. (1991) A report-chronic fatigue syndrome: guidelines for research. *Journal of the Royal Society of Medicine*, 84, 118-121.
- Snell, C.R., Vanness, J.M., Stayer, D.R., & Stevens, S.R. (2002) Physical performance and prediction of 2-5° synthetase/RNase L antiviral pathway activity in patients with chronic fatigue syndrome. (Abstract). *In Vivo*, 16, 107-109.
- Spitzer, R.L., Williams, J.B., Gibbon, M., & First, M.B. (1992) The Structured Clinical Interview for DSM-III-R (SCID). I: History, rationale, and description. *Archives of General Psychiatry*, 49, 624-629.
- Stulemeijer, M., de Jong, L.W., Fiselier, T.J., Hoogveld, S.W., & Bleijenberg, G. (2005) Cognitive behaviour therapy for adolescents with chronic fatigue syndrome: randomised controlled trial. *BMJ*, 330, 14.
- Suhadolnik, R.J., Peterson, D.L., Reichenbach, N.L., Roen, G., Metzher, M., McCahan, J., O'Brien, K., Welsch, S., Gabriel, J., Gaughan, J.P., & McGregor, N.R. (2004) Clinical and biochemical characteristics differentiating Chronic fatigue Syndrome from Major Depression and healthy control populations: relation to dysfunction of RNase L pathway. *Journal of Chronic Fatigue Syndrome*, 12, 5-35.
- Suhadolnik, R.J., Reichenbach, N.L., Hitzges, P., Sobol, R.W., Peterson, D.L., Henry, B., Ablashi, D.V., Muller, W.E., Schroder, H.C., & Carter, W.A. (1994) Upregulation of the 2-5A synthetase/RNase L antiviral pathway associated with chronic fatigue syndrome. *Clinical Infectious Diseases*, 18 Suppl 1, S96-104.
- Thieme, K., Turk, D.C., & Flor, H. (2004) Comorbid depression and anxiety in fibromyalgia syndrome: relationship to somatic and psychosocial variables. *Psychosom. Med.*, 66, 837-844.
- Tiersky, L.A., Matheis, R.J., DeLuca, J., Lange, G., & Natelson, B.H. (2003) Functional status, neuropsychological functioning, and mood in chronic fatigue syndrome (CFS): relationship to psychiatric disorder. *J.Nerv.Ment.Dis.*, 191, 324-331.
- Vercoulen, J.H., Swanink, C.M., Zitman, F.G., Vreden, S.G., Hoofs, M.P., Tennis, J.F., Salama, J.M., van der Meer, J.W., & Bleijenberg, G. (1996) Randomised, double-blind, placebo-controlled study of fluoxetine in chronic fatigue syndrome. *Lancet*, 347, 858-861.
- Wallman, K.E., Morton, A.R., Goodman, C., Grove, R., & Guilfoyle, A.M. (2004) Randomised controlled trial of graded exercise in chronic fatigue syndrome. *Med.J Aust.*, 180, 444-448.
- White, P.D. & Cleary, K.J. (1997) An open study of the efficacy and adverse effects of moclobemide in patients with the chronic fatigue syndrome. *International Clinical psychopharmacology*, 12, 47-52.
- White, P.D., Thomas, J.M., Amess, J., Crawford, D.H., Grover, S.A., Kangro, H.O., & Clare, A.W. (1998) Incidence, risk and prognosis of acute and chronic fatigue syndromes and psychiatric disorders after glandular fever. *British Journal of Psychiatry*, 173, 475-481.

- Whiteside, T.L., & Friberg, D. (1998) Natural killer cells and natural killer cell activity in chronic fatigue syndrome. *American Journal of Medicine*, 105, 27S-34S.
- Wildman, M.J., Gibbon, M., First, M.B., Spitzer, R.L., Davies, M., Borus, J., Howes, M.J., Kane, J., Pope, H.G. Jr., & Rounsaville, B. (1992) The Structured Clinical Interview for DSM-III-R (SCID). II. Multisite test-retest reliability. *Archives of General Psychiatry*, 49, 630-636.