

RACCOMANDAZIONI DI CONSENSO

Encefalomielite Mialgica / Sindrome da Fatica Cronica: Informazioni Essenziali di Diagnosi e Gestione

Su **Mayo Clinic Proceedings** – Vol. 96, numero 11, P2861-2878, 1° NOVEMBRE 2021

Open Access: Pubblicato il 25 agosto 2021

DOI in originale: <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2021.07.004>

Autori:

Bateman, Lucinda MD, Bateman Horne Center of Excellence, Salt Lake City, UT

Bested, Alison C., MD, Medicina Integrativa, Dr. Kiran C. Patel College di Medicina Osteopatica, Nova Southeastern University, Fort Lauderdale, FL.

Bonilla, Hector F., MD, Malattie Infettive e Medicina Geografica Infectious Diseases, Stanford University School of Medicine, Palo Alto, CA

Chheda, Bela V., MD, Center for Complex Diseases, Mountain View, CA

Chu, Lily, MD, MSHS, Consulente Indipendente, Burlingame, CA

Curtin, Jennifer M., MD, Center for Complex Diseases, Mountain View, CA

Dempsey, Tania T., MD, AIM Center for Personalized Medicine, Purchase, NY

Dimmock, Mary E., Consulente Indipendente, Waterford, CT

Dowell, Theresa G., DNP, MPT, Four Peaks Healthcare Associates, Flagstaff, AZ

Felsenstein, Donna, MD, Malattie Infettive, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA

Kaufman, David L., MD, Center for Complex Diseases, Mountain View, CA

Klimas, Nancy G., MD, Institute for Neuro Immune Medicine, Dr. Kiran C. Patel College of Osteopathic Medicine, Nova Southeastern University, Fort Lauderdale, FL

Komaroff, Anthony L., MD, Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School, Boston, MA

Lapp, Charles W., MBME, MD, Hunter-Hopkins Center PLLC, Charlotte, NC

Levine, Susan M., MD, Studio Privato, New York, NY

Montoya, Jose G., MD, Dr. Jack S. Remington Laboratory for Specialty Diagnostics, Palo Alto Medical Foundation Research Institute, Palo Alto CA

Natelson, Benjamin H., MD, Pain & Fatigue Study Center, Professor of Neurology, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, NY

Peterson, Daniel L., MD, Sierra Internal Medicine, Incline Village, NV

Podell, Richard N., MD, MPH, Rutgers-Robert Wood Johnson Medical School, New Brunswick, NJ

Rey, Irma R., MD, Institute for Neuro Immune Medicine, Dr. Kiran C. Patel College of Osteopathic Medicine, Nova Southeastern University, Fort Lauderdale, FL

Ruhoy, Ilene S., MD, PhD, Neurology, Chiari/EDS Center, Mount Sinai South Nassau, Oceanside, NY

Vera-Nunez, Maria A., MD, MSBI, Private Practice, Charleston, SC

Yellman, Brayden P., MD, Bateman Horne Center of Excellence, Salt Lake City, UT

Traduzione in italiano di Giada Da Ros, presidente della CFS/ME Associazione Italiana odv.

Abstract

Nonostante l'encefalomielite mialgica/sindrome da fatica cronica (ME/CFS) colpisca milioni di persone in tutto il mondo, molti medici non hanno le conoscenze per diagnosticare o gestire in modo appropriato la ME/CFS. Sfortunatamente, le indicazioni cliniche sono state scarse, obsolete e/o potenzialmente dannose. Di conseguenza, fino al 91% dei pazienti negli Stati Uniti (USA) non riceve una diagnosi e quelli diagnosticati spesso ricevono un trattamento inappropriato. Questi problemi sono di crescente importanza poiché, dopo il COVID-19 acuto, una percentuale significativa di persone rimane malata per molti mesi con una malattia simile alla ME/CFS. Nel 2015, l'Accademia Nazionale di Medicina degli Stati Uniti ha pubblicato nuovi criteri diagnostici clinici basati sulle evidenze che sono stati adottati dai Centri statunitensi per il controllo e la prevenzione delle malattie. Inoltre, gli Stati Uniti e altri governi così come le principali organizzazioni sanitarie hanno recentemente tolto l'esercizio graduato e la terapia cognitivo-comportamentale come trattamenti di scelta per i pazienti ME/CFS. Recentemente, 21 medici specializzati in ME/CFS si sono riuniti per discutere le migliori pratiche cliniche per gli adulti affetti da ME/CFS. Questo articolo riassume le loro principali raccomandazioni per i fornitori di servizi sanitari generalisti e specialistici basate sui recenti progressi scientifici e su decenni di esperienza clinica. Ci sono molti passi che i medici possono fare per migliorare la salute, la funzionalità e la qualità della vita di coloro che sono affetti da ME/CFS, compresi quelli che sviluppano la ME/CFS in seguito al COVID-19. Anche i pazienti con una malattia persistente dopo il COVID-19 acuto che non soddisfano pienamente i criteri per la ME/CFS possono beneficiare di questi approcci.

Abbreviazioni e acronimi:

CBT (terapia cognitivo comportamentale), GET (Terapia dell'esercizio graduato), ME/CFS (encefalomielite mialgica/sindrome da fatica cronica), NAM (Accademia Nazionale di Medicina), PEM (Malessere post-sforzo)*

*Malessere post-sforzo vorrebbe l'articolo maschile "il", tuttavia fra i pazienti è invalsa l'abitudine di usare l'articolo femminile "la" ogniqualvolta si usa la sigla PEM (ndt).

L'encefalomielite mialgica/sindrome da fatica cronica (ME/CFS) è una malattia cronica multisistemica che colpisce milioni di persone in tutto il mondo. Nonostante la sua alta prevalenza e la sua natura invalidante, i programmi di educazione medica raramente trattano la ME/CFS e le indicazioni per i medici praticanti sono spesso obsolete e inappropriate.^{1,2} I test standard tipicamente restituiscono risultati normali e alcuni medici sono completamente all'oscuro o mettono in dubbio la legittimità della ME/CFS.^{1,3} Di conseguenza, fino al 91% delle persone affette non ricevono una diagnosi o ricevono erroneamente una diagnosi di altre patologie, come la depressione.¹ Per ottenere una diagnosi, i pazienti spesso hanno dovuto vedere più medici nel corso di diversi anni. Anche dopo la diagnosi, i pazienti lottano per ottenere cure appropriate e spesso sono stati prescritti trattamenti, come la terapia cognitivo-comportamentale (CBT) e la terapia dell'esercizio graduato (GET), che potrebbero peggiorare la loro condizione.^{1,2,4}

Nel 2015, l'Accademia Nazionale di Medicina degli Stati Uniti (NAM, precedentemente chiamato Istituto di Medicina) ha creato nuovi criteri diagnostici clinici per la ME/CFS che richiedono il sintomo distintivo del malessere post-sforzo (PEM).¹ I Centri statunitensi per il Controllo e la Prevenzione delle Malattie hanno adottato questi nuovi criteri, rimosso le raccomandazioni per la CBT e la GET, e hanno iniziato a incorporare le buone pratiche cliniche degli esperti di ME/CFS. Questi passi contribuiranno a migliorare la velocità e l'accuratezza della diagnosi e la qualità della cura clinica.

Sintomi persistenti, compresa la fatica, seguono vari tipi di malattie infettive.⁵ Queste sindromi da fatica "post-infettiva" assomigliano alla ME/CFS.⁶ Inoltre, la stessa ME/CFS spesso segue una malattia infettiva.¹ Occasionalmente, la malattia infettiva che precede la ME/CFS, come la mononucleosi infettiva,¹ la coxiella burnetii,⁷ la giardia,⁸ o la SARS (causata da un coronavirus simile all'agente eziologico del COVID-19),^{9,10} è stata ben

documentata, ma spesso non è stato fatto alcun tentativo per diagnosticare l'agente infettivo.

In seguito al COVID-19 acuto, che siano stati ricoverati o meno, molti pazienti continuano a manifestare debolezza e sintomi per molti mesi.^{6,11,12,13} Alcuni di questi "pazienti a lungo termine" possono avere sintomi che riflettono danni d'organo, come quelli ai polmoni o al cuore, dovuti alla malattia acuta.¹³ Altri "pazienti a lungo termine" sono sintomatici pur non avendo prove chiare di tali danni d'organo.¹³ Uno studio di pazienti malati 6 mesi dopo un COVID-19 lieve, moderato o acuto ha trovato che circa la metà soddisfaceva i criteri per la ME/CFS.¹⁴ Una revisione ha suggerito che il numero di casi di ME/CFS potrebbe raddoppiare come risultato della pandemia.⁶ Come i pazienti di ME/CFS, quelli con condizioni post-COVID hanno raccontato di essere stati liquidati come sani dagli operatori sanitari.¹⁵

Questo articolo fornisce informazioni essenziali su come diagnosticare e curare gli adulti con ME/CFS e fa eco ad altre recenti linee guida sulla ME/CFS.^{16,17,18} Diagnosticare accuratamente e rapidamente la ME/CFS è importante. Ci sono molti passi che un medico può fare per migliorare la salute, la funzionalità e la qualità della vita dei pazienti. Anche se non sviluppano poi la ME/CFS, alcuni pazienti con patologie post-COVID possono anche beneficiare di approcci come il *spacing*.

Epidemiologia

La ME/CFS colpisce da 836.000 a 2,5 milioni di americani di tutte le età, etnie, genere sessuale e background socioeconomici.¹ Alcuni gruppi sono colpiti in modo sproporzionato:

1. Le donne sono colpite a un tasso tre volte superiore a quello degli uomini.¹
2. L'esordio avviene spesso tra i 10 e i 19 anni e tra i 30 e i 39 anni.^{18,19} L'età media di esordio è di 33 anni, ma persone di 77 anni e di 2 anni possono sviluppare la ME/CFS.^{1,18}
3. I neri e i Latinx possono essere colpiti a un tasso più alto e con maggiore gravità rispetto ad altri gruppi.^{20, 21, 22}

4. L'80% o più dei pazienti racconta un episodio infettivo vicino all'esordio della ME/CFS.²³ In studi prospettici, il 5-13% delle persone infettate da certi agenti patogeni ha sviluppato la ME/CFS nei mesi successivi.⁷ I casi si sono verificati sia sporadicamente che in gruppi.¹

Storicamente, i disturbi dell'umore pre-morbosi, problemi di personalità e avversità infantili sono stati collegati allo sviluppo della ME/CFS. Tuttavia, le limitazioni degli studi, come l'uso di criteri troppo ampi che includevano persone con depressione ma non con ME/CFS, potrebbero confondere quei risultati.¹ La salute mentale post-insorgenza nella ME/CFS è simile ad altre condizioni mediche e migliore di quella vista nella depressione.^{24,25} La prevalenza di depressione e ansia nella ME/CFS è simile ad altre malattie croniche invalidanti.^{26,27}

Impatto e prognosi della ME/CFS

La ME/CFS compromette sostanzialmente le attività occupazionali, educative, sociali e/o personali. Il grado di compromissione può superare quello dell'artrite reumatoide, della sclerosi multipla, della depressione, delle malattie cardiache, del cancro e delle malattie polmonari.^{24,28,29} Esiste un ampio spettro di gravità³⁰ che va da lieve a molto grave:

- Lieve: mobile e autosufficiente. Può continuare a lavorare ma le altre attività saranno ridotte.
- Moderato: mobilità ridotta, limitata nelle attività strumentali della vita quotidiana, necessita di frequenti periodi di riposo. Di solito non lavora
- Grave: per lo più confinato in casa. Limitato a minime attività della vita quotidiana (per esempio lavarsi il viso, fare la doccia); gravi difficoltà cognitive; può dipendere dalla sedia a rotelle
- Molto grave: per lo più costretto a letto. Incapace di svolgere autonomamente la maggior parte delle attività della vita quotidiana. Spesso sperimenta un'estrema sensibilità alla luce, al suono e ad altri input sensoriali

Fino al 75% non è in grado di lavorare e si stima che il 25% sia costantemente confinato a casa o a letto.^{31,32} Il livello di gravità può variare e il 61% riferisce di essere costretto a letto nei giorni peggiori.³³

Sebbene sia noto che i pazienti possono essere malati per anni o addirittura decenni, non esiste uno studio definitivo sulla prognosi. Gli studi sono limitati da piccole dimensioni del campione, alti tassi di abbandono, brevi tempi di follow-up, inclusione di pazienti con altre patologie e definizioni di guarigione inappropriate.^{34,35} Una revisione sistematica ha concluso che la possibilità di recupero completo è solo del 5%.³⁶ Uno studio clinico focalizzato sulla ME/CFS ha stimato che il 50% dei pazienti era ancora malato dopo 2 decenni mentre un secondo ha stimato il 93% (comunicazione orale, US ME/CFS Clinician Coalition, marzo 2019). Viene riportata una remissione temporanea, ma spesso si verificano ricadute. I pazienti riferiscono più comunemente un modello di malattia fluttuante, in cui i sintomi aumentano e diminuiscono ma sono sempre presenti.^{37,38,39} Le cliniche specializzate in ME/CFS hanno riferito che l'84% dei 960 pazienti seguiti a lungo termine ha sviluppato almeno una condizione comorbida. Le comorbidità aggiuntive erano associate a un peggioramento della salute.⁴⁰

Nuovi criteri diagnostici

Nel 2015, la National Academy of Medicine (NAM) ha pubblicato criteri aggiornati. I nuovi criteri richiedono un sostanziale deterioramento delle funzioni accompagnato da fatica, malessere post-sforzo, sonno non ristoratore e deterioramento cognitivo o intolleranza ortostatica (Figura). I sintomi devono essere di intensità almeno moderata e presenti almeno il 50% del tempo in un periodo di 6 mesi. Altri fattori importanti sono l'infezione peri-esordio, il dolore diffuso e l'alterazione dell'attività delle cellule natural killer. Altri sintomi includono sintomi simil-influenzali (per esempio mal di gola, linfonodi doloranti); ipersensibilità agli stimoli esterni (per esempio cibo, odori, luce, suono, tatto, sostanze chimiche); suscettibilità alle infezioni; disturbi visivi; sintomi gastrointestinali o genitourinari; problemi respiratori come la fame d'aria; e problemi di termoregolazione.

La diagnosi richiede che il paziente abbia i seguenti tre sintomi:

1. Una sostanziale riduzione o problemi nella incapacità di svolgere attività personali, sociali, educazionali od occupazionali agli stessi livelli pre-malattia, che persista da più di 6 mesi e sia accompagnata da fatigue (fatica), che è spesso profonda, o di nuova e definitiva comparsa (non di tutta la vita), che non sia il risultato di uno sforzo prolungato eccessivo, e non sia sostanzialmente alleviata dal riposo, e
2. Post-exertional malaise / malessere post-sforzo,* e
3. Sonno non ristoratore*

È anche richiesta almeno una delle due seguenti manifestazioni:

1. Indebolimento cognitivo* o
2. Intolleranza Ortostatica

*Dovrebbe venire valutata la frequenza e la severità dei sintomi. La diagnosi di ME/CFS (SEID)^a dovrebbe essere messa in dubbio se i pazienti non hanno questi sintomi per almeno metà del tempo con intensità moderata, sostanziale o severa.

^a La raccomandazione per il termine malattia sistemica di intolleranza allo sforzo (SEID) non è stata adottata. Riprodotta con il permesso dell'Accademia Nazionale delle Scienze.

FIGURA Criteri Diagnostici del 2015 della National Academy of Medicine per l'Encefalomielite Mialgica/Sindrome da Fatica Cronica (ME/CFS)

I criteri NAM permettono una diagnosi proattiva basata su questi sintomi principali. Inoltre, gli esperti della malattia spesso usano i criteri canadesi di consenso del 2003 o i criteri internazionali di consenso sulla ME del 2011 per confermare una diagnosi di ME/CFS.^{41,42}

Il sintomo distintivo della ME è un'esacerbazione di alcuni o tutti i sintomi del paziente e un'ulteriore riduzione del funzionamento in seguito a stimoli fisici, cognitivi, ortostatici, emotivi o sensoriali che erano precedentemente tollerati. La PEM è caratterizzata da:

- Insorgenza immediata o ritardata: l'insorgenza può essere immediata o ritardata da ore a giorni dopo lo stimolo
- Durata prolungata: possono passare giorni, settimane o mesi prima che i pazienti tornino alla loro condizione di base precedente.
- Intensità sproporzionata: l'intensità e la durata della PEM sono inaspettatamente sproporzionate alla grandezza dell'innescò della PEM. Per i malati lievi, lavorare poche ore o un giorno può scatenare la PEM, mentre per i malati più gravi, anche le attività di base della vita quotidiana saranno sufficienti.

In particolare, mentre la fatica post-sforzo e il dolore muscoloscheletrico sono comuni nelle persone sane e in altre condizioni mediche (per esempio l'osteoartrite), il peggioramento post-sforzo della funzione e la costellazione di sintomi (come sonno, memoria, concentrazione, sensazioni simil-influenzali [per esempio mal di gola], e umore) visti nella ME/CFS sono caratteristici.

Prima dei criteri NAM, i criteri Fukuda del 1994⁴³ erano comunemente usati per diagnosticare la ME/CFS. Quella fatta con i Fukuda era una diagnosi di esclusione e richiedeva solo una fatica cronica inspiegabile dal punto di vista medico, ma non la PEM o altri importanti sintomi della ME/CFS. I medici sentivano di dover eliminare ogni possibile causa di fatica, portando a ritardi o evitando di diagnosticare la ME/CFS. Come notato dalla NAM, non tutti i pazienti diagnosticati usando i Fukuda soddisferanno i criteri della ME/CFS e dovranno essere rivalutati.

Eziologia e Patofisiologia

Mentre l'esatta eziologia della ME/CFS è incerta, gli studi mostrano alterazioni neurologiche, immunologiche, autonome e del metabolismo energetico.¹ I risultati chiave sono evidenziati qui e descritti più ampiamente altrove.^{1,44,45}

Malessere Post-Sforzo e Disfunzione del Metabolismo Energetico

Sia nelle persone sane che in quelle malate, l'esercizio fisico migliora la fatica, il sonno, il dolore, la cognizione e l'umore.^{46,47,48,49} Al contrario, i pazienti ME/CFS sperimentano la PEM, una caratteristica esacerbazione dell'insieme dei sintomi del paziente e un'ulteriore

riduzione del funzionamento dopo stressor fisici, cognitivi, ortostatici, emotivi o sensoriali precedentemente tollerati. Studi multipli che utilizzano sia misure di risultato riferite dal paziente che fisiologiche hanno confermato questi resoconti.^{1,50,51,52}

In passato, alcuni medici e scienziati hanno ipotizzato che queste limitazioni allo sforzo fossero dovute al decondizionamento fisico e/o a una paura irrazionale dell'attività.⁵³ Mentre le persone cronicamente inattive sono probabilmente decondizionate, il decondizionamento non spiega i sintomi della ME/CFS. Invece, l'evidenza suggerisce che i problemi di generazione e utilizzo della principale molecola di energia, l'adenosina trifosfato (ATP), possano essere un motore fondamentale della ME/CFS.⁵⁴

Per esempio, quando a persone sedentarie ma sane o affette da una serie di altre malattie croniche viene chiesto di esercitarsi alla loro massima capacità per due giorni consecutivi, i risultati dei test energetici non cambiano significativamente da un giorno all'altro. Possono non usare l'ossigeno con la stessa efficienza delle persone sane e fisicamente in forma, ma la loro efficienza energetica rimane la stessa su test ripetuti.^{55,56,57} Al contrario, nella ME/CFS, la capacità di generare energia si deteriora su un test ripetuto il secondo giorno.^{55,57,58,59,60} Per esempio, il tasso di lavoro alla soglia ventilatoria può diminuire significativamente, con uno studio che riporta un calo fino al 55%.⁶¹ Altri studi hanno dimostrato alti livelli di lattato^{62,63} o una maggiore acidosi⁶⁴ nel sangue, nel liquido cerebrospinale e nei muscoli. Ciò potrebbe essere dovuto all'aumento della produzione e/o alla diminuzione dell'eliminazione. Se il metabolismo aerobico è compromesso, le cellule passano invece a vie metaboliche anaerobiche, che producono più acido lattico ma 18 volte meno ATP per molecola di glucosio.⁶⁵ L'esercizio ripetuto migliora lo smaltimento dell'acido lattico nelle persone sane e in altre condizioni, ma non nella ME/CFS.^{64,66,67} Inoltre, rispetto ai pazienti ME/CFS moderatamente colpiti, i pazienti gravemente colpiti hanno mostrato una compromissione anche nel sistema glicolitico.⁶⁸ Questi cambiamenti possono spiegare perché i pazienti hanno difficoltà nei compiti che tolleravano prima della malattia e nel sostenere le attività. I danni a più di un sistema di generazione di energia possono spiegare perché i pazienti gravemente colpiti sono spesso così limitati. Tomas et al. e Rutherford et al. hanno fornito revisioni complete di questi problemi metabolici.^{69,70}

Lo sforzo è anche associato a cambiamenti nella funzione cerebrale e nel sistema immunitario. Utilizzando la risonanza magnetica funzionale, Cook et al. hanno dimostrato che l'attività cerebrale alterata accompagna l'esacerbazione dei sintomi post-sforzo e la

compromissione della funzione cognitiva.⁵¹ Maes ha dimostrato che la PEM è associata a un aumento dei livelli di interleuchina-1⁷¹ e Nijs ha rivelato un aumento dei prodotti di divisione del complemento, dello stress ossidativo e dell'espressione genica dell'interleuchina-10.⁷² L'aumento dei livelli di molecole del sistema immunitario nel cervello, come l'interleuchina-1 e l'IL-10, può causare sintomi come affaticamento, dolore, sensazioni simili all'influenza e deterioramento cognitivo. Questi cambiamenti oggettivi corrispondono e possono contribuire alle esperienze dei pazienti con la PEM.

Sonno non ristoratore

I pazienti sperimentano vari disturbi del sonno, come problemi ad addormentarsi o a rimanere addormentati. Tuttavia, anche quando questi problemi vengono trattati, la maggior parte dei pazienti rimane stanca o malata al risveglio. Una ridotta variabilità della frequenza cardiaca, controllata dal sistema nervoso autonomo, è collegata a un sonno non ristoratore nella ME/CFS e in altre patologie.⁷³ Inoltre, gli studi dimostrano che l'attività parasimpatica notturna è diminuita rispetto a quella simpatica nella ME/CFS, l'inverso di ciò che dovrebbe avvenire durante il riposo.^{74,75,76}

Deterioramento Cognitivo e Anomalie Neurologiche

La diminuzione della velocità di elaborazione delle informazioni è il deficit cognitivo più comunemente riscontrato nella ME/CFS.¹ Altre anomalie includono la diminuzione dei tempi di reazione, della memoria di lavoro e dell'attenzione.⁷⁷ Questi deficit non sono dovuti allo scarso impegno del soggetto, all'insonnia o a disturbi dell'umore.^{78,79} I problemi diventano particolarmente evidenti quando i pazienti affrontano scadenze, richieste incessanti e compiti multipli e simultanei.⁸⁰ La velocità motoria, le abilità verbali e il ragionamento globale rimangono intatti.

Gli studi sul cervello hanno dimostrato infiammazione cerebrale e riduzione della materia bianca e forse della materia grigia. La neuroinfiammazione è correlata al deterioramento cognitivo e alla compromissione della connettività in varie regioni del cervello.^{1,44}

Intolleranza Ortostatica e Compromissione Autonoma

In fino al 95% delle persone con ME/CFS, una posizione eretta e immobile (per esempio stare in piedi o seduti per un periodo prolungato) causerà o peggiorerà sintomi come stordimento, nausea, affaticamento, palpitazioni e deterioramento cognitivo.¹

L'assunzione di una posizione seduta o supina può alleviare i sintomi. Questo fenomeno è chiamato intolleranza ortostatica e comprende l'ipotensione ortostatica, la sindrome da tachicardia ortostatica posturale e l'ipotensione neuralmente mediata.

Le anomalie fisiologiche oggettive includono:

- Variazioni anomale della frequenza cardiaca e della pressione sanguigna in seguito a test passivi in piedi e sul tavolo inclinato (tilt table test)^{81,82}
- Un calo del 25% del flusso sanguigno cerebrale quando si sta in piedi o seduti^{83,84}
- Diminuzioni dell'indice di gittata sistolica e dell'indice cardiaco che non sono correlate ai livelli di attività, che contraddicono le teorie secondo cui il decondizionamento spiegherebbe la ME/CFS⁸⁵
- Ipocapnia ortostatica^{1,83} e una diminuzione del volume del sangue,^{86,87} che possono aggravare ulteriormente i sintomi causati da anomalie nel sistema nervoso autonomo⁸⁸

Sono stati riportati anche problemi gastrointestinali, urinari, termoregolatori e visivi, ma non sono stati studiati in modo approfondito.¹

Compromessa Funzione Immunitaria

In media, l'attività delle cellule Natural Killer dei pazienti è inferiore a quella dei controlli sani.^{89,90,91} Non è noto se questo risultato sia una causa, una conseguenza o un epifenomeno della ME/CFS. Sebbene i pazienti con ME/CFS non presentino infezioni opportunistiche sintomatiche (per es. criptosporidio, tubercolosi, ecc.), alcuni hanno infezioni ricorrenti da herpes.^{17,33} Alcuni sono suscettibili ai raffreddori e possono impiegare più tempo per riprendersi dalle infezioni, mentre altri sperimentano infezioni comuni meno frequenti (comunicazione orale, US ME/CFS Clinician Coalition, maggio 2021).³³ Un quarto può avere immunoglobuline diminuite⁹² o avere difficoltà a controllare le infezioni da virus Epstein-Barr.⁹³ Degli studi hanno anche dimostrato cambiamenti anormali nelle cellule T e nelle citochine.⁴⁵

Infezioni

La ME/CFS spesso segue una malattia infettiva^{1,23} ma il microrganismo specifico spesso non viene identificato perché la malattia inizialmente sembrava essere autolimitante. Altre

volte, la ME/CFS segue una malattia infettiva ben documentata come la mononucleosi infettiva da virus di Epstein Barr o la diarrea causata dalla giardia.¹ In molti pazienti di ME/CFS è stata osservata anche la riattivazione di varie infezioni latenti (come il virus di Epstein-Barr),⁹⁴ ma non è chiaro se esse causino sintomi o riflettano solo un sistema immunitario soppresso o "distratto".⁹⁵ In alternativa, la cronicità della ME/CFS potrebbe essere il risultato di una risposta autoimmune innescata dall'infezione.⁹⁶

Approccio Diagnostico

Il proposito delle valutazioni iniziali è quello di a) determinare se patologie alternative possono spiegare tutti i sintomi del paziente; b) confermare la ME/CFS attraverso il riconoscimento di sintomi/segni caratteristici; e c) identificare condizioni di co-morbidità. Poiché non ci sono test diagnostici definitivi, la diagnosi si basa sull'anamnesi e sull'esame fisico e può richiedere più visite. I test e i riferimenti a specialisti sono usati principalmente per identificare diagnosi alternative e comorbidità.

Presentazione Tipica: Elementi Importanti dell'Anamnesi

Tipicamente, i pazienti fanno esperienza di un'infezione provata o non specifica, ma non riescono a recuperare come previsto e continuano a essere malati da settimane a mesi dopo. Alcuni pazienti possono identificare un fattore scatenante non infettivo (ad esempio un intervento chirurgico, una gravidanza, una vaccinazione) o nessun precipitante. I modelli cronologici possono variare. Alcuni pazienti sviluppano tutti i loro sintomi di ME/CFS entro ore o giorni dall'evento scatenante, mentre altri riportano sintomi che appaiono più gradualmente nel corso di settimane e mesi. I pazienti spesso descrivono un andamento altalenante o talvolta una remissione alla salute normale seguita da una ricaduta.

I pazienti possono inizialmente lamentarsi di sintomi simil-influenzali persistenti, disturbi del sonno, problemi di pensiero, profonda stanchezza, problemi a stare in piedi e difficoltà a tenere il passo con le normali attività. Possono avere difficoltà con la scuola, il lavoro, le responsabilità familiari, l'esercizio fisico, la socializzazione e/o la cura personale. Possono lamentare dolore e ipersensibilità alla luce, al suono, ai profumi, al cibo e ai farmaci. I pazienti possono essere suscettibili alla muffa o ad altre tossine ambientali. Possono sperimentare altri sintomi ma non collegarli alla loro malattia o avere difficoltà a descriverli.

Di conseguenza, è importante che i medici chiedano esplicitamente dei sintomi che compongono i criteri per la ME/CFS. Esempi di domande da porre sono elencati nella [Tabella 1](#). I membri della famiglia potrebbero dover rispondere per i malati più gravi.

TABELLA 1. Importanti Elementi dell’Anamnesi Clinica ^a		
Sintomi	Esempi di descrizioni di pazienti	Domande da porre ^b
Compro- missione della funzionalità con profondo affaticamento	<ol style="list-style-type: none"> 1. “Fatica simil-influenzale/sentirsi esausti” 2. “Mi sento come una batteria che non è mai in grado di ricaricarsi del tutto nonostante riposi molto e limiti le mie attività all’essenziale che mi serve per andare avanti” 3. “Pensare richiede molto più lavoro di una volta” 4. “Le mie braccia, le gambe e il corpo si sentono pesanti e più difficili da muovere” 5. Severe limitazioni nella gestione personale e domestica 6. Perdita del lavoro, dell'assicurazione medica e della carriera 7. Essere prevalentemente confinati in casa 8. Diminuita interazione sociale e aumentato isolamento 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Quando sei affaticato? ^c 2. Cosa aiuta di più la tua stanchezza (riposare, sdraiarsi, situazioni tranquille, non fare esercizio o evitare l'esercizio)? Cosa peggiora la stanchezza? 3. Cosa sei in grado di fare ora? 4. Come si confronta con quello che eri in grado di fare prima? 5. Ripensa a quello che eri in grado di fare prima di ammalarti. Quanto ha influito questa malattia su: (a) la tua capacità di lavorare? (b) la tua capacità di prenderti cura di te stesso/della tua famiglia e di fare le faccende domestiche? 6. Cosa succede quando cerchi di fare le cose nonostante la fatica?

<p>Malessero Post-Sforzo</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. "Crollo," "ricaduta," "collasso" 2. Mentalmente stanco dopo il più piccolo sforzo 3. Fisicamente prosciugato o sentirsi malati dopo una lieve attività 4. Più impegnativa, prolungata o ripetuta è l'attività, più grave e prolungato è il recupero 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Cosa ti succede mentre ti impegni in uno sforzo fisico o mentale normale? O dopo? 2. Quanta attività ti serve per sentirti male? 3. Quali sintomi si sviluppano dallo stare in piedi o dallo sforzo? 4. Quanto tempo ci vuole per riprendersi da uno sforzo fisico o mentale? 5. Se superi i tuoi limiti, quali sono le conseguenze? 6. Quali tipi di attività eviti a causa di ciò che accadrebbe se le facessi?
<p>Sonno non ristoratore</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. "Sentirsi come se non avessi mai dormito". 2. "Impossibile addormentarsi o rimanere addormentati". 3. "Dopo un sonno lungo o normale, la mattina non mi sento ancora bene". 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Hai problemi a prendere sonno o a rimanere addormentato? 2. Ti senti riposato al mattino o dopo aver dormito? 3. Parlami della qualità del tuo sonno. 4. Hai bisogno di dormire troppo? 5. Hai bisogno di fare più pisolini di altre persone? (Ci possono essere anche altri fattori di disturbo del sonno).
<p>Disturbi cognitivi</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. "Nebbia mentale" 2. "Confusione" 3. "Disorientamento" 4. "Difficile concentrarsi, non riuscire a focalizzarsi" 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Hai problemi a svolgere le seguenti attività: guidare, guardare un film, leggere un libro/una rivista, completare compiti complessi in tempi ristretti,

	<ol style="list-style-type: none"> 5. "Incapacità di elaborare le informazioni" 6. "Non riesco a trovare le parole giuste" 7. "Incapacità di multitasking" 8. "Problemi a prendere decisioni" "Testa assente/smemorato" 	<p>seguire/partecipare a una conversazione, fare più di una cosa alla volta?</p> <ol style="list-style-type: none"> 2. Rispetto a prima della tua malattia, com'è ora il tuo rendimento al lavoro o a scuola?
<p>Intolleranza ortostatica</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Testa vuota 2. Vertigini 3. Disorientamento o squilibrio spaziale 4. Svenimento 5. Sensazione di malessere, vertigini o giramenti di testa quando si sta seduti o fermi per periodi prolungati (nota: "prolungato" può significare pochi minuti per le persone gravemente colpite) 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Come ti senti quando sei stato fermo per più di qualche minuto? 2. Cosa ti succede quando ti alzi rapidamente dopo essere stato sdraiato o seduto per molto tempo? 3. Quanto tempo riesci a stare in piedi prima di sentirti male? Per esempio, puoi lavare i piatti? Riesci a stare in fila per un autobus o un film? Sei in grado di fare la spesa o andare in un centro commerciale? 4. Che effetto ti fa il caldo? 5. Studi o lavori sdraiato, a letto o su una poltrona reclinabile? Perché? 6. Preferisci sederti con le ginocchia al petto o con le gambe sotto di te?

^a Adattato dalla National Academy of Medicine Report Guide for Clinicians⁹⁷ con il permesso della National Academy of Sciences.

^b Tutte le domande dovrebbero esplorare la frequenza e la gravità. Per soddisfare i criteri diagnostici NAM 2015, i sintomi devono essere di almeno moderata gravità e presenti almeno il 50% del tempo.

^c I medici dovrebbero porre ulteriori domande per capire la natura della fatica; per esempio, "Cosa intende per affaticato?" e "Su una scala da 0 (nessuna energia) a 10 (piena energia), quanto è affaticato?".

Il sintomo chiave della PEM spesso non viene menzionato spontaneamente perché i pazienti possono non avere familiarità con il concetto. La natura e la gravità dei sintomi della PEM, il grado di riduzione della funzione e il decorso temporale della PEM possono variare da episodio a episodio e con il tipo di attività. Se il paziente non è in grado di rispondere chiaramente alle domande sulla PEM suggerite nella tabella 1, chiedetegli di tenere un diario per 1-2 settimane dettagliando attività e sintomi (tipo, intensità, frequenza, durata). Il paziente può essere in uno stato costante di PEM, rendendo difficile riconoscere l'impatto del sovraffaticamento. Durante la visita successiva, i medici dovrebbero rivedere questo diario con il paziente per identificare le caratteristiche distintive della PEM: sintomi strani che non seguirebbero normalmente lo sforzo (per esempio mal di gola, problemi di pensiero), intensità o durata dei sintomi sproporzionate rispetto alle attività precedenti (per esempio doversi sdraiare per un'ora dopo alcune ore di lavoro sedentario), un'ulteriore riduzione della funzionalità dopo l'attività, e tipicamente un'insorgenza ritardata dei sintomi (per esempio alcune ore o un giorno dopo).^{98,99}

Il sonno non ristoratore può manifestarsi come una sensazione di non sentirsi riposati e malessere al risveglio, indipendentemente da quanto tempo il paziente abbia dormito ininterrottamente. Alcuni pazienti hanno bisogno di un'ora o più al risveglio per iniziare a sentirsi meglio, e la sera tardi è il momento migliore della giornata. I pazienti possono anche avere problemi ad addormentarsi, a rimanere addormentati, a svegliarsi presto o a rimanere svegli durante il giorno. Possono sperimentare un ciclo del sonno spostato.

L'intolleranza ortostatica si manifesta comunemente come vertigini, palpitazioni o sincope. Tuttavia, i pazienti con ME/CFS spesso sperimentano sintomi più sottili come

sentirsi male, nausea, stanchezza o confusione durante i periodi in cui stanno seduti o fermi.¹⁰⁰ È utile fare domande sui sintomi durante situazioni aggravanti (per esempio lunghe file, tempo caldo) e allevianti (per esempio stare sdraiati, seduti). I pazienti possono aver ricevuto una diagnosi di ansia, dato che alcuni sintomi (per esempio stordimento, un "cuore che corre") sono condivisi da entrambe gli stati. L'identificazione accurata dell'intolleranza ortostatica evita l'errata diagnosi di un disturbo psichiatrico e assicura una gestione appropriata, che è diversa dall'ansia.^{18,100}

Alcuni pazienti sono talmente affetti da disfunzioni cognitive da non poter conversare, leggere un libro, seguire le indicazioni e/o ricordare ciò che è appena stato detto. Altri pazienti funzionano ragionevolmente bene per brevi periodi, ma soffrono di affaticamento cognitivo o di capacità ridotte/rallentate sotto la pressione del tempo o di altri fattori. Molti pazienti smettono o limitano la guida a causa di questi problemi.

I pazienti più gravemente malati sono costretti a letto ed è improbabile che siano visti nello studio medico, ma possono essere visti al pronto soccorso e negli ospedali durante una crisi.¹⁰¹ Sia in ospedale che a casa, i malati molto gravi richiedono cure individualizzate che tengano conto delle loro gravi limitazioni energetiche e sensibilità sensoriali. La recente espansione della telemedicina può facilitare la fornitura di cure per tutti i pazienti di ME/CFS. La gestione dei malati gravi è ulteriormente descritta da Kingdon et al e Speight.^{102,103}

La ME/CFS si riscontra anche in pazienti pediatrici e sembra avere una prognosi migliore che negli adulti. L'epidemiologia, la diagnosi e la gestione della ME/CFS nei bambini e negli adolescenti è ulteriormente elaborata da Rowe et al.¹⁸

Esame fisico

I risultati fisici anormali possono essere assenti, in particolare se il paziente ha riposato molto prima della visita in studio. Alcuni reperti anormali non specifici dell'esame fisico possono esistere e possono peggiorare nel corso di una visita d'ufficio ([Tabella supplementare 1](#) disponibile online su <http://www.mayoclinicproceedings.org> – disponibile in traduzione alla fine di questo documento *ndt*). Mentre l'assenza di questi segni non esclude la ME/CFS, la loro presenza può sostenere una diagnosi di ME/CFS.

L'esame fisico può aiutare a identificare diagnosi alternative e comorbidità. L'esame neurologico in particolare può eliminare disturbi neurologici. Reperti fisici anormali oltre a quelli associati alla ME/CFS dovrebbero essere seguiti come potenziali indicazioni di altre patologie ([Tabella supplementare 1](#)).

Test Diagnostici

Non esiste un test diagnostico convalidato. I test di base raccomandati per tutti i pazienti sospetti ([Tabella 2](#)) o i test per una presentazione particolare ([Tabella 2 supplementare](#) disponibile online su <http://www.mayoclinicproceedings.org> – disponibile in traduzione alla fine di questo documento *ndt*) possono essere usati per identificare condizioni e comorbidità alternative.¹⁰⁴

TABELLA 2: Test Diagnostici di Routine Raccomandati per Tutti i Pazienti^a

Emocromo completo con differenziale	Fattore reumatoide
Pannello metabolico completo (pannello Chem20) ^b	Cortisolo salivare in quattro momenti (ad esempio al risveglio, a mezzogiorno, alle 16:00 e al momento di coricarsi), cortisolo AM
Anticorpi antinucleo	Ormone tireostimolante, tiroxina libera
Proteina C-reattiva	Vitamina B12
Tasso di sedimentazione eritrocitaria	Vitamina D, 25-diidrossi
Ferritina	Analisi delle urine

^a Adattato dalle raccomandazioni di test per sospetta ME/CFS¹⁰⁴ con il permesso della US ME/CFS Clinician Coalition.

^b Il pannello Chem20 è un insieme di test di laboratorio comuni ordinati dai professionisti sanitari negli Stati Uniti. Consiste in 20 test che forniscono informazioni

sull'equilibrio chimico e sul metabolismo del paziente. Per maggiori informazioni, vedere <https://www.ucsfhealth.org/medical-tests/003468>

Alcuni test possono essere usati per caratterizzare aspetti della ME/CFS. I test passivi in piedi o del tavolo inclinato (tilt table test) possono confermare oggettivamente l'intolleranza ortostatica¹⁰⁵, mentre un test del cortisolo salivare a quattro punti può aiutare a identificare i pattern anormali di cortisolo diurno visti nella ME/CFS (comunicazione orale, US ME/CFS Clinician Coalition, marzo 2019).

I test possono anche orientare le decisioni di trattamento e documentare oggettivamente la disabilità. Per esempio, gli esperti di ME/CFS possono usare pannelli microbici e l'attività delle cellule Natural Killer,¹ una misura del funzionamento immunitario, per aiutare a guidare le decisioni di trattamento. I test neuropsicologici possono dimostrare il deterioramento cognitivo e i ripetuti test da sforzo cardiopolmonare l'incapacità di ripetere o sostenere attività fisiche. Tuttavia, questi test comportano uno stimolo che può indurre una PEM grave o di lunga durata. Questo rischio può essere giustificato per valutazioni di disabilità,¹⁰⁶ ma non sono raccomandati come aiuto diagnostico in tutti i pazienti.

Diagnosi Alternative

I sintomi della ME/CFS possono sovrapporsi a una serie di patologie mediche e psichiatriche (Tabella 3).¹⁰⁷ Allo stesso tempo, i pazienti possono avere sia la ME/CFS che altre malattie. Anamnesi, esame fisico, strumenti di screening e test diagnostici possono aiutare a distinguere altre patologie dalla ME/CFS. Per esempio, l'affaticamento e la riduzione delle attività possono essere visti sia nella ME/CFS che nella depressione o nell'ansia. Ma la PEM e l'intolleranza ortostatica non sono caratteristiche dei disturbi dell'umore mentre i sentimenti di inutilità sono tipicamente assenti nella ME/CFS.^{18,26} In generale, la PEM è una caratteristica distintiva che può aiutare a differenziare la ME/CFS da altre malattie. Anche tentativi terapeutici possono aiutare: se il trattamento per la diagnosi alternativa elimina completamente i sintomi di un paziente, allora la ME/CFS non è la diagnosi corretta.

TABELLA 3: Patologie Mediche che si possono presentare in modo simile alla ME/CFS^a

Disturbi Endocrini/Metabolici	Disturbi Reumatologici	Disturbi Neurologici
Insufficienza surrenale primaria, ipercortisolismo, iper/ipotiroidismo, diabete, ipercalcemia	Lupus eritematoso sistemico, artrite reumatoide, polimiosite, polimialgia reumatica	Sclerosi multipla, malattia di Parkinson, miastenia gravis, carenza di vitamina B12, perdita di liquido cerebrospinale, malformazione di Chiari, lesione cerebrale traumatica, stenosi spinale, instabilità craniocervicale, convulsioni
Malattie Infettive	Disturbi del Sonno	Disturbi Psichiatrici Primari
Virus dell'immunodeficienza umana, Lyme e altre malattie trasmesse dalle zecche, epatite B/C, tubercolosi, giardiasi, virus del Nilo occidentale, febbre Q, coccidioomicosi, sifilide, virus Epstein-Barr, ^b parvovirus B19	Apnea del sonno, ^b narcolessia, disturbo da movimento periodico degli arti ^b	Ansia, ^b depressione, ^b disturbo affettivo bipolare
Disturbi Gastrointestinali	Disturbi	Disturbi Ematologici

	Cardiovascolari	
Celiachia, allergia/intolleranza alimentare ^b malattie infiammatorie intestinali, sovracrescita batterica del piccolo intestino ^b	Cardiomiopatia, malattia coronarica, ipertensione polmonare, malattia cardiaca valvolare, aritmie	Anemia (carenza di ferro, altre forme trattabili), sovraccarico di ferro
Malattie legate all'esposizione a sostanze tossiche	Malattie oncologiche	Miscellanea
Disturbo da abuso di sostanze, metalli pesanti (es. piombo, mercurio), muffe/micotossine, effetti avversi ai farmaci, malattia della guerra del Golfo	Cancri primari e secondari	Obesità grave (indice di massa corporea > 40), superlavoro, sindrome da sovrallenamento atletico, asma, malattia polmonare cronica ostruttiva
<p>^a Adattato da Diagnosing and Treating Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS) redatto dalla US ME/CFS Clinician Coalition.¹⁰⁷ Riprodotto con il loro permesso. ^b Queste patologie possono anche comunemente coesistere con la ME/CFS.</p>		

I criteri NAM richiedono che i sintomi esistano per sei mesi perché condizioni mediche acute o i problemi legati allo stile di vita dovrebbero risolversi entro questo periodo. Durante questi sei mesi, il medico dovrebbe seguire da vicino i pazienti per individuare altre cause per i loro sintomi, mentre inizia anche il trattamento come discusso di seguito.

Diagnosi delle Comorbidità

La ME/CFS è spesso associata a varie comorbidità che possono contribuire sostanzialmente al carico di sintomi del paziente ([Tabella supplementare 3](#) disponibile online su <http://www.mayoclinicproceedings.org> – disponibile in traduzione alla fine di questo documento *ndt*).¹⁰⁷ Per esempio, la fibromialgia è comune e può aumentare il dolore muscolare della ME/CFS. Come per le patologie alternative, l'anamnesi, l'esame fisico, i test e le prove terapeutiche possono aiutare a diagnosticare queste comorbidità. Trattare queste patologie non curerà la ME/CFS ma può ridurre il carico dei sintomi e migliorare la qualità della vita. Documentare queste patologie può anche promuovere un adeguato rimborso da parte dei gruppi assicurativi e può sostenere una richiesta di invalidità e l'accesso ad altre risorse necessarie.

Standard di Cura Obsoleti

In passato, la terapia cognitivo-comportamentale (CBT) e la terapia dell'esercizio graduato (GET) sono state studiate e raccomandate per la ME/CFS sulla base della teoria della malattia per cui "i sintomi e la disabilità della CFS/ME sono perpetuati prevalentemente dall'inutile credere di essere malati (paure) e comportamenti di coping (evitamento [dell'attività])," portando a un notevole decondizionamento.^{53,108} Tuttavia, gli studi su GET e CBT sono stati ampiamente criticati per la loro metodologia, per l'inadeguato monitoraggio dei danni e per una teoria della malattia che è in conflitto con l'evidenza della compromissione biologica multisistemica.^{4,108,109,110}

Il più grande di questi studi è lo studio "PACE" del 2011 (*Pacing, graded Activity, and Cognitive behaviour therapy; a randomised Evaluation - Pacing, attività graduata e terapia cognitivo-comportamentale; una Valutazione randomizzata*). Il PACE ha riportato che queste terapie erano sicure e hanno portato al recupero per il 22% dei partecipanti e al miglioramento per il 60-61%.^{111,112} Tuttavia, le misure di risultato sono state modificate a metà dello studio senza una chiara motivazione.¹¹³ Quando i dati sono stati rianalizzati utilizzando il protocollo originale, il miglioramento è diminuito di tre volte e i tassi di recupero sono scesi al 7% per la CBT e al 4% per la GET, non significativamente diversi dai controlli.¹¹³ La US Agency for Healthcare Research and Quality (Agenzia Statunitense per la Ricerca e la Qualità dell'Assistenza Sanitaria) ha riferito che molti di questi studi

hanno usato definizioni che avrebbero potuto includere soggetti con altre patologie e hanno trovato poche o nessuna prova di efficacia una volta che questi studi sono stati esclusi dall'analisi.¹¹⁴ Infine, contraddicendo le affermazioni sulla sicurezza, il 54-74% dei pazienti ha riferito di aver subito danni in seguito alla GET.⁴

A causa di queste preoccupazioni, i Centri statunitensi per il Controllo e la Prevenzione delle Malattie e le agenzie sanitarie di alcuni Paesi hanno rimosso le raccomandazioni per la CBT e la GET.¹¹⁵ Altre nazioni stanno aggiornando le loro linee guida, una delle quali afferma che la GET non dovrebbe essere offerta come trattamento.¹¹⁶

APPROCCIO ALLA GESTIONE

Nonostante la mancanza di trattamenti specifici per la ME/CFS, approvati dalla US Food and Drug Administration, gli operatori sanitari possono ridurre notevolmente il peso della malattia e migliorare la qualità della vita del paziente. I principi di base della cura sono delineati di seguito.

Convalidare l'esperienza del paziente

Convalidare l'esperienza di malattia del paziente ed educare i pazienti, i membri della famiglia e gli altri (es. datori di lavoro, scuole). Spesso le preoccupazioni dei pazienti non sono state degnate di considerazione, sono state minimizzate, erroneamente diagnosticate come depressione o ansia, o etichettate come ipocondria. Quasi tutti i pazienti considerano l'aver ottenuto una diagnosi di ME/CFS come un punto di svolta nella loro malattia, cosa che ha permesso loro di capire meglio, spiegare, affrontare e trovare sostegno alla loro situazione.¹¹⁷

Valutare i Bisogni e Fornire Sostegno

I pazienti spesso hanno bisogno di aiuto per acquisire i contrassegni per l'handicap, agevolazioni per il lavoro/la scuola, alloggio, un'alimentazione adeguata, i sussidi di invalidità e altre risorse necessarie. Condurre un'attenta valutazione dei bisogni del paziente e fornire informazioni, documentazione, riferimenti, attrezzature e/o sistemazioni per soddisfare questi bisogni. Documentare come i sintomi influenzano la funzionalità durante ogni visita può far risparmiare tempo per documentare la disabilità in seguito. I

pazienti dovrebbero aiutare a documentare queste informazioni prima della visita. Riferimenti a specialisti e/o professionisti della salute alleati, come terapisti occupazionali e fisioterapisti, possono essere utili per ottenere la documentazione e il supporto necessari. Affrontare questi problemi può aiutare a massimizzare la funzionalità e la qualità di vita dei pazienti.

Sono disponibili risorse per le agevolazioni sul lavoro,¹¹⁸ le agevolazioni per l'istruzione,¹¹⁹ e i programmi per la disabilità¹⁰⁶. I siti web dei pazienti e i gruppi di supporto della comunità possono avere informazioni sui programmi locali.

Insegnare il *Pacing*

Il *Pacing* è un approccio individualizzato alla conservazione e alla gestione dell'energia utilizzato per ridurre al minimo la frequenza, la durata e la gravità della PEM. Poiché la PEM è associata a una scarsa produzione di energia e può essere istigata da una varietà di stimoli (ad esempio sforzo fisico/cognitivo, fattori di stress emotivo, ortostatico e sensoriale),^{1,33} i pazienti devono pianificare attentamente dove e come spendere la loro limitata energia. In genere, i pazienti devono diminuire la quantità totale delle loro attività e limitare il più possibile le loro esposizioni agli stimoli che inducono la PEM. Ridurre la PEM può aiutare ad alleviare la fatica, i problemi cognitivi, i disturbi del sonno, il dolore e altri sintomi, aiutando ad evitare ripetute ricadute post-sforzo che possono avere un impatto a lungo termine.^{120,121}

I riferimenti a fisioterapisti e terapisti occupazionali che hanno familiarità con la ME/CFS, l'educazione sul *pacing*¹²² e l'uso di dispositivi di risparmio/monitoraggio dell'energia (per esempio sedie da doccia, scooter motorizzati, pedometri, monitor della frequenza cardiaca) sono spesso utili, così come i diari per aiutare i pazienti a identificare quando stanno superando i loro limiti. Anche con questi ausili, il ritmo è impegnativo e alcune battute d'arresto sono inevitabili, soprattutto perché la tolleranza all'attività può variare di giorno in giorno.

Una volta che i pazienti sono effettivamente in grado di fare *pacing* senza innescare la PEM, alcuni pazienti possono essere in grado di impegnarsi in periodi molto brevi di attività per aumentare la loro resistenza. Questa deve essere individualizzata per il livello di gravità del paziente e gli specifici fattori scatenanti della PEM e deve essere fatto in modo tale da non provocare la PEM. Anche per quei pazienti che possono tollerare tale attività, il livello atteso di miglioramento può essere piccolo e non è visto in tutti i pazienti.

Trattare i sintomi di ME/CFS

Sebbene non ci siano trattamenti approvati specifici per la ME/CFS, i medici possono ridurre la gravità dei sintomi con trattamenti standard farmacologici e non farmacologici.¹²³

Gli approcci non farmacologici (Tabella 4) per l'intolleranza ortostatica includono il carico di sale e liquidi e le calze compressive, mentre gli aiuti per la memoria (quaderni, calendari) possono aiutare con i problemi cognitivi. I pazienti possono anche essere aiutati da tappi per le orecchie, maschere per gli occhi e occhiali da sole per ridurre al minimo l'intrusione di luce e rumore; misure di igiene del sonno (adattate in base alle necessità per i pazienti che sono costretti a letto o hanno intolleranza ortostatica); ed evitare certi cibi per ridurre i disturbi gastrointestinali.^{17,18,123}

TABELLA 4: Sunto degli Approcci di Trattamento e Gestione^a

Malessere Post-sforzo (PEM)

Approcci non farmacologici per conservare l'energia e minimizzare il malessere post-sforzo:

- *Pacing* dell'attività fisica e cognitiva¹²⁰
- Dispositivi di assistenza, come scooter motorizzati, adesivi per parcheggi per disabili, sedie da doccia per risparmiare energia
- Assistenti domiciliari per coloro che sono più gravemente malati
- Tappi per le orecchie, maschere per gli occhi, ambienti senza profumo per diminuire la stimolazione sensoriale. Potrebbe essere necessario mantenere un ambiente con pochi stimoli per i malati più gravi
- Accomodamenti per la scuola o il lavoro, come orari flessibili, giornate ridotte

Approcci farmacologici

- Nessuna raccomandazione specifica

Intolleranza Ortostatica

Approcci non farmacologici:

- Carico di sali e liquidi, bevande elettrolitiche

- Calze a compressione
- Cambiamenti di posizione; evitare di stare seduti o in piedi per periodi prolungati
- Esercizi costanti e su misura, purché il paziente possa eseguirli senza provocare malessere post-sforzo. Può essere necessario allenarsi da sdraiati, seduti o in acqua.
- Trattare le comorbidity che possono contribuire all'intolleranza ortostatica

Approcci farmacologici

- Fludrocortisone, beta-bloccanti a basso dosaggio, agonisti alfa-adrenergici, piridostigmina, desmopressina, ivabradina
- Salina endovena

Disturbi del sonno

Approcci non farmacologici

- Le pratiche di igiene del sonno fanno parte del trattamento, ma possono essere marginalmente efficaci nella maggior parte dei pazienti. Devono essere adattate ai malati gravi e a quelli con intolleranza ortostatica
- Meditazione ed esercizi di rilassamento
- Tappi per le orecchie e maschere per gli occhi
- Terapia della luce
- Filtri blu per la luce

Terapie farmacologiche

- Trazadone, antidepressivi triciclici a basso dosaggio (es. amitriptilina, doxepina), mirtazapina, antiepilettici (es. gabapentin, pregabalin), clonazepam, ciclobenzaprina, zolpidem, eszopiclone, tizanidina, suvorexant, topiramato, idrossizina, alfa bloccanti (per esempio clonidina, guanfacina, prazosina), difenidramina

Disfunzione cognitiva e fatica

Approcci non farmacologici

- *Pacing* cognitivo (es. Focalizzarsi solo un compito alla volta, limitare il tempo di lettura)

- Semplici aiuti per la memoria (ad es. sistemi di promemoria del calendario, note, ecc.)
- Cambiamenti di posizione: Eseguire le funzioni cognitive da sdraiati e rimanere idratati se l'intolleranza ortostatica è un problema

Approcci farmacologici

- Metilfenidato, modafinil, armodafinil, amantadina
- Caffaina se ben tollerata

Disfunzione Immunitaria

Approcci non farmacologici

- Nessuna raccomandazione specifica

Approcci farmacologici

- Immunoglobulina endovena, gamma globulina sottocutanea, inosina pranobex, idrossiclorochina

Dolore

Approcci non farmacologici

- *Pacing* per evitare il riacutizzarsi del dolore
- Impacchi caldi o freddi secondo necessità per alleviare la fonte specifica del dolore
- Terapia fisica, massaggi, rilascio miofasciale, agopuntura, *dry needling* dei punti trigger
- Trattamenti chiropratici
- Meditazione e rilassamento
- Le tecniche di neurofeedback possono essere utili

Approcci farmacologici

- Naltrexone a basso dosaggio, inibitore della ricaptazione della serotonina-norepinefrina (es. duloxetina, milnacipran), antiepilettici (gabapentin, pregabalin), miorilassanti (es. g. ciclobenzaprina, tizanidina, baclofen), marijuana medica, farmaci antinfiammatori non steroidei (es. celecoxib, meloxicam), acetaminofene, amitriptilina, tramadolo

Problemi gastrointestinali

Approcci non farmacologici

- Dieta sana e varia, a basso contenuto di cibi lavorati. Alcuni pazienti possono essere in grado di minimizzare i sintomi gastrointestinali eliminando alcuni alimenti - ad esempio uno o più tra caffeina, alcol, cibi piccanti, aspartame, zucchero, magari latticini e/o glutine

Approcci farmacologici

- Se c'è sovracrescita batterica nell'intestino tenue - rifaximina, vancomicina orale, metronidazolo

^a Adattato dalle raccomandazioni per il trattamento della ME/CFS redatte dalla US ME/CFS Clinician Coalition.¹²³ Riprodotto con il loro permesso. Queste sono raccomandazioni generali. Il medico curante dovrebbe usarle dopo un'attenta considerazione dei bisogni del singolo paziente insieme alle informazioni aggiornate sui prodotti farmaceutici. Per maggiori informazioni sul dosaggio e l'uso delle terapie farmacologiche, vedere il documento di riferimento.

Gli esperti di ME/CFS hanno avuto successo con una serie di terapie farmacologiche (Tabella 4).¹²³ Il sonno può essere migliorato con farmaci come trazodone, clonazepam, antidepressivi triciclici o suvorexant. Il metilfenidato, il modafinil o la destroanfetamina possono occasionalmente aiutare con i problemi cognitivi, ma c'è un rischio di dipendenza con il metilfenidato e la destroanfetamina. I pazienti con ME/CFS e i clinici riportano miglioramenti da terapie come il fludrocortisone e l'espansione dei liquidi.^{18,115,123} Occasionalmente, i pazienti possono richiedere fluidi per via endovenosa per gravi episodi di intolleranza ortostatica. Farmaci come gabapentin, pregabalin, naltrexone a basso dosaggio e duloxetina possono essere usati per trattare il dolore.

I farmaci dovrebbero essere iniziati a dosaggi più bassi e titolati lentamente per evitare di innescare sensibilità ai farmaci comuni nella ME/CFS. Per ridurre la polifarmacia,

dovrebbero essere favoriti i farmaci che trattano più di un sintomo. I medici dovrebbero anche essere consapevoli delle sensibilità all'anestesia e agli ingredienti dei farmaci considerati inattivi (per esempio riempitivi, veicoli, conservanti).

Alcuni esperti della malattia hanno usato selettivamente antivirali e immunomodulatori off-label in alcuni pazienti e hanno osservato risposte favorevoli (comunicazione orale, US ME/CFS Clinician Coalition, marzo 2018 - marzo 2021). Una consultazione specialistica può essere utile per sviluppare un piano di trattamento e per gestire quegli aspetti della malattia con cui il medico di riferimento non ha familiarità.

Trattare le comorbidità

Il trattamento delle comorbidità può avere un impatto positivo sulla qualità della vita del paziente e sulla gravità dei sintomi. Le comorbidità comuni ([Tabella supplementare 3](#)) includono fibromialgia, sindrome di attivazione mastocitaria, sindrome da tachicardia ortostatica posturale, sindrome di Ehlers-Danlos, apnea del sonno, sindrome del colon irritabile e depressione/ansia secondaria.¹⁰⁷ Assicurarsi che i trattamenti per le comorbidità siano appropriati anche per la ME/CFS. Per esempio, mentre l'esercizio fisico può aiutare i pazienti con fibromialgia, può far peggiorare i pazienti con ME/CFS.

Programmare Regolari Visite di Controllo

Chiedere ai pazienti di riferire qualsiasi nuovo sintomo o peggioramento e confermare che questi non siano causati da un'altra patologia. Istruire i pazienti a segnalare qualsiasi nuovo farmaco, integratore o approccio complementare e controllare i potenziali effetti collaterali e le interazioni di trattamento. Questo è particolarmente importante nei pazienti più vecchi a causa del maggior rischio di effetti avversi legati ai farmaci.¹²⁴

Rispondere alle domande sulla prognosi

I pazienti avranno domande sulla loro prognosi a lungo termine. Siate onesti, ma rassicurate anche i pazienti che ci sono passi che possono essere fatti per aiutare a gestire i loro sintomi, massimizzare la loro funzionalità e migliorare la loro qualità di vita nella misura più ampia possibile.

Per molti decenni, la cura dei pazienti affetti da ME/CFS è stata influenzata negativamente dalla mancanza di conoscenze accurate e aggiornate tra gli operatori sanitari. Anche quando gli operatori sanitari sono comprensivi, sono spesso incerti su come valutare i pazienti e su cosa può essere fatto dopo la diagnosi. Questa necessità è più urgente che mai, dato il rischio che alcuni pazienti con COVID-19 continuino a sviluppare la ME/CFS. Speriamo che questo articolo abbia risposto ad alcune domande che circondano questa enigmatica condizione e abbia delineato un chiaro percorso per i medici. Come per molte condizioni mediche croniche, mentre non c'è ancora una cura per la ME/CFS, gli operatori sanitari sono in una posizione unica per influenzare positivamente la vita dei pazienti. Per ulteriori informazioni, visitate il sito web della US ME/CFS Clinician Coalition.¹²⁵

Ringraziamenti

Il dottor Peter C. Rowe, direttore del Children's Center Chronic Fatigue Clinic, e professore di Pediatria alla Johns Hopkins University School of Medicine, ha fornito utili approfondimenti sulle sezioni relative all'intolleranza ortostatica.

Il Bateman Horne Center ha fornito un valido supporto alle riunioni annuali della US ME/CFS Clinician Coalition durante le quali sono state discusse le informazioni contenute in questo articolo.

Materiale Supplementare Online

[PDF in originale](#) – sotto in traduzione (*ndt*)

TABELLA SUPPLEMENTARE 1.

Risultati dell'esame fisico potenzialmente anormali nella ME/CFS^a

Categoria dell'esame fisico	Possibili risultati anormali
Aspetto complessivo	<ul style="list-style-type: none">● Affaticabilità nel corso di una visita● Incapacità di mantenere l'attenzione cognitiva● Peggioramento dei sintomi● Necessità di sdraiarsi durante la visita● Uso di occhiali/tappi per le orecchie per ridurre la sensibilità alla luce/al suono● Pallore
Segni Vitali	<ul style="list-style-type: none">● Febbricola● Frequenza cardiaca elevata e/o calo della pressione sanguigna con test ortostatico o test passivo in piedi di 10 minuti¹● Aumento della frequenza respiratoria
Testa, occhi, orecchie, naso, gola	<ul style="list-style-type: none">● Oscillazione pupillare quando gli occhi sono esposti alla luce● Linfonodi cervicali ingrossati e/o dolenti● Mezzelune o striature cremisi nella faringe che possono peggiorare dopo un test passivo in piedi
Addominale	<ul style="list-style-type: none">● Dolore addominale
Muscolo-scheletrico	<ul style="list-style-type: none">● Articolazioni multiple dolenti senza rossore, calore o gonfiore

	<ul style="list-style-type: none"> ● Muscoli doloranti
Estremità	<ul style="list-style-type: none"> ● Mani e piedi freddi ● Linfadenopatia ascellare
Neurologico	<ul style="list-style-type: none"> ● Allodinia/iperalgisia ● Ridotta sensazione di puntura di spillo/termica/vibratoria ● Confusione ● Difficoltà a porre domande, a rispondere, a concentrarsi e a svolgere più compiti simultaneamente ● Romberg anormale
<p>^a La maggior parte dei pazienti avrà un esame fisico irrilevante; un reperto anormale non è necessario per la diagnosi.</p>	

TABELLA SUPPLEMENTARE 2:

Test da Prendere in Considerazione a seconda della Presentazione^a

Queste sono raccomandazioni generali per identificare diagnosi alternative e comorbidità dipendenti dalla particolare presentazione del paziente e possono essere ordinate da fornitori di cure primarie o specialisti come appropriato. Per maggiori informazioni su questi e altri test e quando dovrebbero essere ordinati, vedere il documento di riferimento.

Tipo of Disturbo	Test
Disturbi Autonomici	Test passivo in piedi, tilt table test, capnografia ^b
Disturbi Reumatologici	Anticorpo antinucleo, fattore reumatoide, creatinchinasi Pannello di Sjogren precoce, SSA, SSB in pazienti con occhi secchi, bocca ^b
Malattie Infettive	Pannello di anticorpi del virus di Epstein-Barr, pannello di anticorpi del citomegalovirus, test del virus dell'immunodeficienza umana, pannello di anticorpi dell'epatite B, pannello di anticorpi dell'epatite C, test cutaneo del derivato proteico purificato o test di rilascio dell'interferone gamma, test rapido della reagina plasmatica o test degli anticorpi treponemici, anticorpi IgM e IgG nel siero del West Nile, parvovirus B19 malattia trasmessa da vettori, ^b titolo anti-streptolisina O ^b

Malattie Oncologiche	Screening e test specifici basati su sintomi, segni fisici e/o fattori di rischio
Disturbi Cardiovascolari/ Polmonari	Radiografia del torace, test di funzionalità polmonare, elettrocardiogramma, ecocardiografia transtoracica, monitoraggio dell'aritmia, test da sforzo per la malattia coronarica
Disturbi Neurologici	Risonanza magnetica dell'encefalo (T2 pesato), della colonna cervicale o della colonna lombare; puntura lombare; e altri esami di imaging, se appropriato, se si evidenziano sintomi/segni neurologici ^b
Allergie	Istamina, triptasi e cromogranina A, test cutanei allergici o test radioallergico in pazienti con allergie ^b
Disturbi Immunologici	Immunoglobuline totali, sottoclassi IgG in pazienti con infezioni prolungate o frequenti ^b
Disturbi Endocrini/ Metabolici	Emoglobina A1 ^c se evidenza di glucosio elevato, sospetto di diabete ^b Ormone paratiroideo, calcio ionizzato nei pazienti più anziani. ^b Ormone follicolo-stimolante se la paziente può essere in peri o post-menopausa. ^b Testosterone libero e totale se c'è evidenza di ipogonadismo. ^b Ormone adrenocorticotropo se cortisolo AM anormale ed evidenza di insufficienza surrenale o sindrome di Cushing ^b
Disturbi Gastrointestinali	Esofagogastroduodenoscopia, colonscopia, test di sensibilità alimentare come appropriato ^b

Dolore	Piccola biopsia della pelle in pazienti con evidenza di neuropatia, iperalgesia diffusa ^b
Disturbi Psichiatrici	Screening clinici psichiatrici; raccomandare quelli con meno enfasi sui sintomi somatici per evitare diagnosi errate come malattia mentale (ad es. Questionario sulla Salute del Paziente-4, Scala del disturbo d'Ansia Generalizzato-7)
Sonno	Studi del sonno a domicilio, polisonnografia
Miscellanea	Vitamina B6 se c'è preoccupazione clinica per neuropatia o se il paziente assume integratori di vitamina B6 ^b
<p>^a Adattato dalle raccomandazioni di test per sospetta ME/CFS redatte dalla US ME/CFS Clinician Coalition.² Riprodotto con il loro permesso.^b Test di follow-up che sono tipicamente usati più tardi nel processo diagnostico</p>	

TABELLA SUPPLEMENTARE 3.

Patologie che co-esistono comunemente con la ME/CFS^a

Disfunzione Autonoma	Disturbi Reumatologici	Disturbi Neurologici
Sindrome da tachicardia ortostatica posturale, ipotensione neuralmente mediata, ipotensione ortostatica	Fibromialgia, ^b sindrome di Ehlers-Danlos, disfunzione dell'articolazione temporo-mandibolare, sindrome secca	Ipersensibilità sensoriale, ^c scarso equilibrio, emicrania, neuropatia periferica, neuropatia delle piccole fibre
Disturbi immunologici	Disturbi gastrointestinali	Disturbi Endocrini/Metabolici
Allergie nuove o peggiorate, sindrome di attivazione dei mastociti, sensibilità chimiche multiple, infezioni croniche e immunodeficienze	Allergie/intolleranze alimentari, ^d problemi di motilità intestinale, malattia celiaca, sindrome dell'intestino irritabile, sovracrescita batterica dell'intestino tenue	Ipotiroidismo, disregolazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene, ^e sindrome metabolica
Disturbi del Sonno	Disturbi Psichiatrici	Disturbi Ginecologici
Apnea notturna, sindrome delle gambe senza riposo, disturbo da movimento periodico degli arti	Ansia secondaria, depressione secondaria	Endometriosi, sindrome premestruale, vulvodinia
Miscellanea		
Cistite interstiziale, vescica iperattiva, carenze nutrizionali (es. vitamina B12, D),		

obesità

^a Adattato da Diagnosticare e Trattare l'Encefalomielite Mialgica/Sindrome da Fatica Cronica (ME/CFS) redatto dalla US ME/CFS Clinician Coalition.³ Riprodotto con il loro permesso.

^b Le persone con fibromialgia senza ME/CFS non sperimentano il malessere post-sforzo e il peggioramento dopo l'esercizio visto nella ME/CFS. Di conseguenza, possono essere aiutati dall'esercizio. La fibromialgia è associata a dolore muscolare diffuso, che può non esserci in pazienti ME/CFS che non hanno la fibromialgia. Vedere la Tabella 1 e la Guida per i Clinici dell'Institute of Medicine Report per le domande per valutare il malessere post-sforzo⁴ Un esame a 18 punti dei tender point può essere usato per valutare il dolore diffuso visto nella fibromialgia.

^c Alla luce, suono, tocco, odorato, ecc.

^d L'intolleranza a certi alimenti, tra cui il glutine, lo zucchero e le proteine del latte non è rara.

^e Curva del cortisolo bassa-normale o appiattita al risveglio.

Riferimenti

1. Bateman L. "Simple way to assess orthostatic intolerance." Bateman Horne Center. Published September 2016. <http://batemanhornecenter.org/assess-orthostatic-intolerance/> Visitato il 26 dicembre 2020.
2. US ME/CFS Clinician Coalition. Testing recommendations for suspected ME/CFS. Published February 20, 2021. <https://mecfscliniciancoalition.org/mecfs-clinician-coalition-testing-recs-v1> Visitato il 3 marzo 2021.
3. US ME/CFS Clinician Coalition. Diagnosing and treating myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS). Pubblicato nel luglio 2020. <https://mecfscliniciancoalition.org/mecfs-clinician-coalition-dx-tx-handout-v2> Visitato il 20 gennaio 2021. Disponibile anche in diverse lingue sul sito web della - <https://mecfscliniciancoalition.org/> Visitato il 20 gennaio 2021.
4. US Institute of Medicine. Beyond myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: redefining an illness. Report guide for clinicians. The National Academies Press. Febbraio 2015. <https://www.nap.edu/resource/19012/MECFScliniciansguide.pdf> Visitato il 26 dicembre 2020.

Riferimenti

1. US Institute of Medicine (U.S.), eds. Beyond myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: redefining an illness. The National Academies Press. 2015.

<http://www.nationalacademies.org/hmd/Reports/2015/ME-CFS.aspx>

Consultato il 26 dicembre 2020.

2. Friedberg F, Sunnquist M, Nacul L. Rethinking the standard of care for myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *J Gen Intern Med.* 2020;35(3):906-909. doi:10.1007/s11606-019-05375-y
3. Brimmer DJ, Fridinger F, Lin J-MS, Reeves WC. U.S. healthcare providers' knowledge, attitudes, beliefs, and perceptions concerning chronic fatigue syndrome. *BMC Fam Pract.* 2010;11(1):28. doi:10.1186/1471-2296-11-28
4. Geraghty K, Hann M, Kurtev S. Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome patients' reports of symptom changes following cognitive behavioural therapy, graded exercise therapy and pacing treatments: Analysis of a primary survey compared with secondary surveys. *J Health Psychol.* August 2017. doi:10.1177/1359105317726152
5. Walitt B, Bartrum E. A clinical primer for the expected and potential post-COVID-19 syndromes. *Pain Rep.* 2021;6(1):e887. doi:10.1097/PR9.0000000000000887
6. Komaroff AL, Bateman L. Will covid-19 lead to myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome? *Front Med.* 2021;7:606824. doi:10.3389/fmed.2020.606824

7. Hickie I, Davenport T, Wakefield D, et al. Post-infective and chronic fatigue syndromes precipitated by viral and non-viral pathogens: prospective cohort study. *BMJ*. 2006;333(7568):575. doi:10.1136/bmj.38933.585764.AE
8. Mørch K, Hanevik K, Rivenes AC, et al. Chronic fatigue syndrome 5 years after giardiasis: differential diagnoses, characteristics and natural course. *BMC Gastroenterol*. 2013;13(1):28. doi:10.1186/1471-230X-13-28
9. Lam MH-B. Mental morbidities and chronic fatigue in severe acute respiratory syndrome survivors: long-term follow-up. *Arch Intern Med*. 2009;169(22):2142. doi:10.1001/archinternmed.2009.384
10. Moldofsky H, Patcai J. Chronic widespread musculoskeletal pain, fatigue, depression and disordered sleep in chronic post-SARS syndrome; a case-controlled study. *BMC Neurol*. 2011;11(1):37. doi:10.1186/1471-2377-11-37
11. Lambert, N.J, Survivor Corps. COVID-19 “Long Hauler” symptoms survey report. Indiana University School of Medicine and Survivor Corps. July 25, 2020. <https://dig.abclocal.go.com/wls/documents/2020/072720-wls-covid-symptom-study-doc.pdf> Consultato il 27 dicembre, 2020.
12. Rubin R. As their numbers grow, covid-19 “long haulers” stump experts. *JAMA*. 2020;324(14):1381–1383. doi:10.1001/jama.2020.17709
13. US Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Post-COVID Conditions. Centers for Disease Control and Prevention website. April 8, 2021. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/long-term-effects.html> Consultato il 25 maggio 2021

14. Kedor C, Freitag H, Meyer-Arndt L, et al. Chronic COVID-19 syndrome and chronic fatigue syndrome (ME/CFS) following the first pandemic wave in Germany – a first analysis of a prospective observational study. doi:10.1101/2021.02.06.21249256 <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.02.06.21249256v1> (2021)
15. Paul H. Covid-19 long-haulers and the experience of 'hidden' disabilities. Stat. October 7, 2020. <https://www.statnews.com/2020/10/07/covid-19-long-haulers-experience-hidden-disabilities/> Consultato il 26 dicembre, 2020.
16. Nacul L, Authier FJ, Scheibenbogen C, et al European network (EUROMENE) expert consensus on the diagnosis, service provision and care of people with ME/CFS in Europe. Preprint at <https://www.preprints.org/manuscript/202009.0688/v2> (2021)
17. International Association of CFS/ME. Chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis: a primer for clinical practitioners. July 2014. https://growthzonesitesprod.azureedge.net/wp-content/uploads/sites/1869/2020/10/Primer_post_2014_conference.pdf Consultato il 26 dicembre, 2020
18. Rowe PC, Underhill RA, Friedman KJ, et al. Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome diagnosis and management in young people: a primer. Front Pediatr. 2017;5:121. doi:10.3389/fped.2017.00121
19. Bakken IJ, Tveito K, Gunnes N, et al. Two age peaks in the incidence of chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis: a population-based registry study from Norway 2008-2012. BMC Med. 2014;12(1):167. doi:10.1186/s12916-014-0167-5
20. Jason LA, Richman JA, Rademaker AW, et al. A community-based study of chronic fatigue syndrome. Arch Intern Med. 1999;159(18):2129-2137. doi:10.1001/archinte.159.18.2129

21. Bhui KS, Dinos S, Ashby D, Nazroo J, Wessely S, White PD. Chronic fatigue syndrome in an ethnically diverse population: the influence of psychosocial adversity and physical inactivity. *BMC Med.* 2011;9(1):26
22. Steele L, Dobbins JG, Fukuda K, et al. The epidemiology of chronic fatigue in San Francisco. *Am J Med.* 1998;105(3):83S-90S. doi:10.1016/S0002-9343(98)00158-2
23. Naess H, Sundal E, Myhr K-M, Nyland HI. Postinfectious and chronic fatigue syndromes: clinical experience from a tertiary-referral centre in Norway. *In Vivo.* 2010;24(2):185-188.
24. Kingdon CC, Bowman EW, Curran H, Nacul L, Lacerda EM. Functional status and well-being in people with myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome compared with people with multiple sclerosis and healthy controls. *Pharmacoecon Open.* 2018;2(4):381-392. doi:10.1007/s41669-018-0071-6
25. Komaroff AL, Fagioli LR, Doolittle TH, et al. Health status in patients with chronic fatigue syndrome and in general population and disease comparison groups. *Am J Med.* 1996;101(3):281-290. doi:10.1016/S0002-9343(96)00174-X
26. Stein E. Chronic fatigue syndrome. Assessment and treatment of patients with ME/CFS: Clinical guidelines for psychiatrists. 2005. https://s3.amazonaws.com/kajabi-storefronts-production/sites/90617/themes/1513565/downloads/TSGDbZnFSWOjdt3msZgv_Guidelines-Paper-English.pdf Consultato il 26 dicembre 2020.
27. US Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Mental health and chronic diseases. CDC fact sheet. Issue Brief No. 2. October 2012. <https://www.cdc.gov/workplacehealthpromotion/tools-resources/pdfs/issue-brief-no-2-mental-health-and-chronic-disease.pdf>. Consultato il 26 dicembre, 2020

28. Nacul LC, Lacerda EM, Campion P, et al. The functional status and well being of people with myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome and their carers. *BMC Public Health*. 2011;11(1):402. doi:10.1186/1471-2458-11-402
29. Núñez M, Núñez E, Val JL del, et al. Health-related quality of life in chronic fatigue syndrome versus rheumatoid arthritis as control group. *J Chronic Fatigue Syndr*. 2007;14(2):31-43. doi:10.1300/J092v14n02_04
30. Cox DL, Findley LJ. The management of chronic fatigue syndrome in an inpatient setting: presentation of an approach and perceived outcome. *Br J Occup Ther*. 1998;61(9):405-409. doi:10.1177/030802269806100907
31. Unger ER, Lin J-MS, Tian H, et al. Multi-site clinical assessment of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (MCAM): design and implementation of a prospective/retrospective rolling cohort study. *Am J Epidemiol*. 2017;185(8):617–26. doi:10.1093/aje/kwx029
32. Pendergrast T, Brown A, Sunnquist M, et al. Housebound versus nonhousebound patients with myalgic encephalomyelitis and chronic fatigue syndrome. *Chronic Illn*. 2016;12(4):292-307. doi:10.1177/1742395316644770
33. US Food and Drug Administration. The voice of the patient. A series of reports from the U.S. Food and Drug Administration's (FDA's) patient-focused drug development initiative. September 2013.
<https://www.fda.gov/downloads/forindustry/userfees/prescriptiondruguserfee/ucm368806.pdf>. Consultato il 26 dicembre 2020.
34. Adamowicz JL, Caikauskaite I, Friedberg F. Defining recovery in chronic fatigue syndrome: a critical review. *Qual Life Res*. 2014;23(9):2407-2416. doi:10.1007/s11136-014-0705-9

35. Devendorf AR, Jackson CT, Sunnquist M, Jason LA. Defining and measuring recovery from myalgic encephalomyelitis and chronic fatigue syndrome: the physician perspective. *Disabil Rehabil.* 2019;41(2):158-165.
doi:10.1080/09638288.2017.1383518
36. Cairns R, Hotopf M. A systematic review describing the prognosis of chronic fatigue syndrome. *Occup Med (London).* 2005;55(1):20-31. doi:10.1093/occmed/kqi013
37. Jason LA, Porter N, Hunnell J, Brown A, Rademaker A, Richman JA. A natural history of chronic fatigue syndrome. *Rehabil Psychol.* 2011;56(1):32-42.
doi:10.1037/a0022595
38. Chu L, Valencia IJ, Garvert DW, Montoya JG. Onset patterns and course of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *Front Pediatr.* 2019;7:12.
doi:10.3389/fped.2019.00012
39. Chu L. Patient Survey Results for FDA Drug Development Meeting for ME and CFS. August 2013. <https://growthzonesitesprod.azureedge.net/wp-content/uploads/sites/1869/2021/01/FDA-AugustFinalReportforUS-Version2.pdf>
Consultato il 21 gennaio 2021.
40. Bateman L, Darakjy S, Klimas N, et al. Chronic fatigue syndrome and co-morbid and consequent conditions: evidence from a multi-site clinical epidemiology study. *Fatigue.* 2015;3(1):1-15. doi:10.1080/21641846.2014.978109
41. Carruthers B, Jain A, De Meirleir K, et al. Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: clinical working case definition, diagnostic and treatment protocols. *J Chronic Fatigue Syndr* 2003;11(1):7-115. 2003. doi:10.1300/J092v11n01_02

42. Carruthers BM, van de Sande MI, De Meirleir KL, et al. Myalgic encephalomyelitis: international consensus criteria. *J Intern Med.* 2011;270(4):327-338.
doi:10.1111/j.1365-2796.2011.02428.x
43. Fukuda K, Straus SE, Hickie I, Sharpe MC, Dobbins JG, Komaroff A. The chronic fatigue syndrome: a comprehensive approach to its definition and study. *Ann Intern Med.* 1994;121(12):953. doi:10.7326/0003-4819-121-12-199412150-00009
44. Komaroff AL, Takahashi R, Yamamura T, Sawamura M. Neurologic abnormalities in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: A review. *Brain Nerve.* 2018;70(1):41-54. doi:10.11477/mf.1416200948
45. Komaroff AL. Advances in understanding the pathophysiology of chronic fatigue syndrome. *JAMA.* 2019;322(6):499. doi:10.1001/jama.2019.8312
46. Dolezal BA, Neufeld EV, Boland DM, Martin JL, Cooper CB. Interrelationship between sleep and exercise: a systematic review. *Adv Prev Med.* 2017;2017:1-14.
doi:10.1155/2017/1364387
47. Hearing CM, Chang WC, Szuhany KL, Deckersbach T, Nierenberg AA, Sylvia LG. Physical exercise for treatment of mood disorders: a critical review. *Curr Behav Neurosci Rep.* 2016;3(4):350-359. doi:10.1007/s40473-016-0089-y
48. Geneen LJ, Moore RA, Clarke C, Martin D, Colvin LA, Smith BH. Physical activity and exercise for chronic pain in adults: an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Pain, Palliative and Supportive Care Group, ed. Cochrane Database Syst Rev.* 2017;2017(4). Published online 2017 Apr 24. doi:10.1002/14651858.CD011279.pub3
49. Godman H. Regular exercise changes the brain to improve memory, thinking skills. *Harvard Health Blog.* April 2014. <https://www.health.harvard.edu/blog/regular-exercise->

[changes-brain-improve-memory-thinking-skills-201404097110](#) Consultato il 26

dicembre, 2020.

50. Van Oosterwijck J, Nijs J, Meeus M, et al. Pain inhibition and postexertional malaise in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: an experimental study. *J Intern Med.* 2010;268(3):265-278. doi:10.1111/j.1365-2796.2010.02228.x
51. Cook DB, Light AR, Light KC, et al. Neural consequences of post-exertion malaise in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *Brain Behav Immun.* 2017;62:87-99. doi:10.1016/j.bbi.2017.02.009
52. Ocon AJ, Messer ZR, Medow MS, Stewart JM. Increasing orthostatic stress impairs neurocognitive functioning in chronic fatigue syndrome with postural tachycardia syndrome. *Clin Sci (Lond).* 2012;122(5):227-238. doi:10.1042/CS20110241
53. Burgess M, Chalder T. PACE manual for therapists. Cognitive behaviour therapy for CFS/ME. MREC Version 2.1. PACE Trial Management Group. December 8, 2004. <https://www.qmul.ac.uk/wolfson/media/wolfson/current-projects/3.cbt-therapist-manual.pdf> Consultato il 20 maggio 2021
54. Fluge Ø, Mella O, Bruland O, et al. Metabolic profiling indicates impaired pyruvate dehydrogenase function in myalgic encephalopathy/chronic fatigue syndrome. *JCI Insight.* 1(21).doi:10.1172/jci.insight.89376
55. Keller BA, Pryor JL, Giloteaux L. Inability of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome patients to reproduce VO₂peak indicates functional impairment. *J Transl Med.* 2014;12(1):104. doi:10.1186/1479-5876-12-104

56. Braam AWE, de Haan SN, Vorselaars ADM, et al. Influence of repeated maximal exercise testing on biomarkers and fatigue in sarcoidosis. *Brain Behav Immun*. 2013;33:57-64. doi:10.1016/j.bbi.2013.05.006
57. Hodges LD, Nielsen T, Baken D. Physiological measures in participants with chronic fatigue syndrome, multiple sclerosis and healthy controls following repeated exercise: a pilot study. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2018;38(4):639-644. doi:10.1111/cpf.12460
58. Vermeulen RCW, Vermeulen van Eck IW. Decreased oxygen extraction during cardiopulmonary exercise test in patients with chronic fatigue syndrome. *J Transl Med*. 2014;12(1):20. doi:10.1186/1479-5876-12-20
59. VanNess JM, Snell CR, Stevens SR. Diminished cardiopulmonary capacity during post-exertional malaise. *J Chronic Fatigue Syndr*. 2007;14(2):77-85. doi:10.1300/J092v14n02_07
60. Snell CR, Stevens SR, Davenport TE, Van Ness JM. Discriminative validity of metabolic and workload measurements for identifying people with chronic fatigue syndrome. *Phys Ther*. 2013;93(11):1484-1492. doi:10.2522/ptj.20110368
61. Nelson MJ, Buckley JD, Thomson RL, Clark D, Kwiatek R, Davison K. Diagnostic sensitivity of 2-day cardiopulmonary exercise testing in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *J Transl Med*. 2019;17(1):80. doi:10.1186/s12967-019-1836-0
62. Mathew SJ, Mao X, Keegan KA, et al. Ventricular cerebrospinal fluid lactate is increased in chronic fatigue syndrome compared with generalized anxiety disorder: an in vivo 3.0 T 1 H MRS imaging study. *NMR Biomed*. 2009;22(3):251-258. doi:10.1002/nbm.1315

63. Murrough JW, Mao X, Collins KA, et al. Increased ventricular lactate in chronic fatigue syndrome measured by 1H MRS imaging at 3.0 T. II: comparison with major depressive disorder. *NMR Biomed.* 2010;23(6):643-650. doi:10.1002/nbm.1512
64. Jones DEJ, Hollingsworth KG, Jakovljevic DG, et al. Loss of capacity to recover from acidosis on repeat exercise in chronic fatigue syndrome: a case-control study. *Eur J Clin Invest.* 2012;42(2):186-194. doi:10.1111/j.1365-2362.2011.02567.x
65. Bartee L, Anderson C. An overview of cellular respiration. In: Mt Hood Community College Biology 101. Open Oregon Educational Resources; 2016.
<https://openoregon.pressbooks.pub/mhccbiology101/chapter/overview-of-cellular-respiration/> Consultato il 18 maggio 2021.
66. Jones DEJ, Hollingsworth KG, Taylor R, Blamire AM, Newton JL. Abnormalities in pH handling by peripheral muscle and potential regulation by the autonomic nervous system in chronic fatigue syndrome. *J Intern Med.* 2010 Apr;267(4):394–401. doi:10.1111/j.1365-2796.2009.02160.x
67. Lien K, Johansen B, Veierød MB, Haslestad AS, Bøhn SK, Melsom MN, et al. Abnormal blood lactate accumulation during repeated exercise testing in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *Physiol Rep.* 2019;7(11):e14138. doi:10.14814/phy2.14138
68. Tomas C, Elson JL, Strassheim V, Newton JL, Walker M. The effect of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS) severity on cellular bioenergetic function. Zhang J, editor. *PLoS One.* 2020;15(4):e0231136. doi:10.1371/journal.pone.0231136

69. Tomas C, Newton J. Metabolic abnormalities in chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis: a mini-review. *Biochem Soc Trans.* 2018;46(3):547-553.
doi:10.1042/BST20170503
70. Rutherford G, Manning P, Newton JL. Understanding muscle dysfunction in chronic fatigue syndrome. *J Aging Res.* 2016;2016:1-13. doi:10.1155/2016/2497348
71. Maes M, Twisk FNM, Johnson C. Myalgic encephalomyelitis (ME), chronic fatigue syndrome (CFS), and chronic fatigue (CF) are distinguished accurately: results of supervised learning techniques applied on clinical and inflammatory data. *Psychiatry Res.* 2012;200(2-3):754-760. doi:10.1016/j.psychres.2012.03.031
72. Nijs J, Nees A, Paul L, et al. Altered immune response to exercise in patients with chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis: a systematic literature review. *Exerc Immunol Rev.* 2014;20:94-116.
73. Burton AR, Rahman K, Kadota Y, Lloyd A, Vollmer-Conna U. Reduced heart rate variability predicts poor sleep quality in a case-control study of chronic fatigue syndrome. *Exp Brain Res.* 2010;204(1):71-78. doi:10.1007/s00221-010-2296-1
74. Jackson ML, Bruck D. Sleep abnormalities in chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis: A review. *J Clin Sleep Med.* 2012;08(06):719-728.
doi:10.5664/jcsm.2276
75. Van Cauwenbergh D, Nijs J, Kos D, Van Weijnen L, Struyf F, Meeus M. Malfunctioning of the autonomic nervous system in patients with chronic fatigue syndrome: a systematic literature review. *Eur J Clin Invest.* 2014;44(5):516-526.
doi:10.1111/eci.12256

76. Orjatsalo M, Alakuijala A, Partinen M. Autonomic nervous system functioning related to nocturnal sleep in patients with chronic fatigue syndrome compared to tired controls. *J Clin Sleep Med*. 2018;14(2):163-171. doi:10.5664/jcsm.6924
77. Cockshell SJ, Mathias JL. Cognitive functioning in chronic fatigue syndrome: a meta-analysis. *Psychol Med*. 2010;40(8):1253-1267. doi:10.1017/S0033291709992054
78. Cockshell SJ, Mathias JL. Test effort in persons with chronic fatigue syndrome when assessed using the validity indicator profile. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2012;34(7):679-687. doi:10.1080/13803395.2012.668176
79. Cockshell SJ, Mathias JL. Cognitive deficits in chronic fatigue syndrome and their relationship to psychological status, symptomatology, and everyday functioning. *Neuropsychology*. 2013;27(2):230-242. doi:10.1037/a0032084
80. Togo F, Lange G, Natelson BH, Quigley KS. Attention network test: assessment of cognitive function in chronic fatigue syndrome. *J Neuropsychol*. 2015;9(1):1-9. doi:10.1111/jnp.12030
81. Rowe PC, Lucas KE. Orthostatic intolerance in chronic fatigue syndrome. *Am J Med*. 2007;120(3):e13. doi:10.1016/j.amjmed.2006.02.033
82. Lapp CW, Black L, Smith RS. Symptoms predict the outcome of tilt table testing in CFS/ME/FM. Hunter-Hopkins Center, Charlotte, North Carolina. https://drlapp.com/wp-content/uploads/TTT_symptoms.pdf Consultato il 26 dicembre 2020.
83. van Campen CMC, Verheugt FWA, Rowe PC, Visser FC. Cerebral blood flow is reduced in ME/CFS during head-up tilt testing even in the absence of hypotension or tachycardia: A quantitative, controlled study using Doppler echography. *Clin Neurophysiol Pract*. 2020;5:50–8. doi:10.1016/j.cnp.2020.01.003

84. van Campen CMC, Rowe PC, Visser FC. Reductions in cerebral blood flow can be provoked by sitting in severe myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome patients. *Healthcare (Basel)*. 2020;Oct 11;8(4):394. doi:10.3390/healthcare8040394
85. van Campen CMC, Visser FC. The abnormal cardiac index and stroke volume index changes during a normal tilt table test in ME/CFS patients compared to healthy volunteers, are not related to deconditioning. *J Thrombo Cir: JTC -107*. 2018. doi:10.29011/JTC -107. 000007
86. Streeten DHP, Bell DS. Circulating blood volume in chronic fatigue syndrome. *J Chronic Fatigue Syndr*. 1998;4(1):3-11. doi.org/10.1300/J092v04n01_02
87. Hurwitz BE, Coryell VT, Parker M, et al. Chronic fatigue syndrome: illness severity, sedentary lifestyle, blood volume and evidence of diminished cardiac function. *Clin Sci (Lond)*. 2010;118(2):125-135. doi:10.1042/CS20090055
88. Freeman R, Komaroff AL. Does the chronic fatigue syndrome involve the autonomic nervous system? *Am J Med*. 1997;102(4):357-364. doi:10.1016/s0002-9343(97)00087-9
89. Fletcher MA, Zeng XR, Maher K, et al. Biomarkers in chronic fatigue syndrome: evaluation of natural killer cell function and dipeptidyl peptidase IV/CD26. Unutmaz D, ed. *PLoS One*. 2010;5(5):e10817. doi:10.1371/journal.pone.0010817
90. Natelson BH, Haghghi MH, Ponzio NM. Evidence for the presence of immune dysfunction in chronic fatigue syndrome. *Clin Diagn Lab Immunol*. 2002;9(4):747-752. doi:10.1128/CDLI.9.4.747-752.2002

91. Strayer D, Scott V, Carter W. Low NK cell activity in chronic fatigue syndrome (CFS) and relationship to symptom severity. *J Clin Cell Immunol*. 2015;06:348.
doi:10.4172/2155-9899.1000348
92. Guenther S, Loebel M, Mooslechner AA, et al. Frequent IgG subclass and mannose binding lectin deficiency in patients with chronic fatigue syndrome. *Hum Immunol*. 2015;76(10):729-735. doi:10.1016/j.humimm.2015.09.028
93. Loebel M, Strohschein K, Giannini C, et al. Deficient EBV-specific B- and T-cell response in patients with chronic fatigue syndrome. *PLoS One*. 2014;9(1):e85387.
doi:10.1371/journal.pone.0085387
94. Rasa S, Nora-Krukle Z, Henning N, et al. Chronic viral infections in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS). *J Transl Med*. 2018;16(1):268.
doi:10.1186/s12967-018-1644-y
95. Komaroff AL. Inflammation correlates with symptoms in chronic fatigue syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2017;114(34):8914-8916. doi:10.1073/pnas.1712475114
96. Blomberg J, Gottfries C-G, Elfaitouri A, Rizwan M, Rosén A. Infection elicited autoimmunity and myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: An explanatory model. *Front Immunol*. 2018;9:229. doi:10.3389/fimmu.2018.00229
97. US Institute of Medicine. Beyond myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: redefining an illness. Report guide for clinicians. The National Academies Press. February 2015. <https://www.nap.edu/resource/19012/MECFScliniciansguide.pdf>
Consultato il 26 dicembre 2020.

98. Chu L, Valencia IJ, Garvert DW, Montoya JG. Deconstructing post-exertional malaise in myalgic encephalomyelitis/ chronic fatigue syndrome: a patient-centered, cross-sectional survey. PLoS One. 2018;13(6):e0197811. doi:10.1371/journal.pone.0197811
99. Stussman B, Williams A, Snow J, et al. Characterization of post-exertional malaise in patients with myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. Front Neurol. 2020;11:1025. doi:10.3389/fneur.2020.01025
100. Rowe, P. General information brochure on orthostatic Intolerance and its treatment. Dysautonomia International website. March 2014.
<https://www.dysautonomiainternational.org/pdf/RoweOIsummary.pdf> Consultato il 26 dicembre 2020.
101. Timbol CR, Baraniuk JN. Chronic fatigue syndrome in the emergency department. Open Access Emerg Med. 2019;11:15-28. doi.org/10.2147/OAEM.S176843
102. Kingdon C, Giotas D, Nacul L, Lacerda E. Health care responsibility and compassion-visiting the housebound patient severely affected by ME/CFS. Healthcare (Basel). 2020;8(3):197. doi:10.3390/healthcare8030197
103. Speight N. Severe me in children. Healthcare (Basel). 2020;8(3):211. doi:10.3390/healthcare8030211
104. US ME/CFS Clinician Coalition. Testing recommendations for suspected ME/CFS. February 20, 2021. <https://mecfsciniciancoalition.org/mecfs-clinician-coalition-testing-recs-v1> Consultato il 3 marzo 2021. In italiano: <http://www.stanchezzacronica.it/pdf/Test.pdf>

105. Bateman L. "Simple way to assess orthostatic intolerance." Bateman Horne Center. September 2016. <http://batemanhornecenter.org/assess-orthostatic-intolerance/>
Consultato il 26 dicembre 2020.
106. Podell R, Dimmock ME, Comerford BB. Documenting disability in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS). Mooney A, editor. Work. 2020 Jul 20;66(2):339–52. doi:10.3233/WOR-203178
107. US ME/CFS Clinician Coalition. Diagnosing and treating myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS). July 2020.
<https://mecfscliniciancoalition.org/mecfs-clinician-coalition-dx-tx-handout-v2> Consultato il 26 dicembre 2020. In italiano:
<http://www.stanchezzacronica.it/pdf/DiagnosticareTrattareMECFS%20CoalizioneClinici%20V2.pdf>
108. Geraghty K, Jason L, Sunnquist M, Tuller D, Blease C, Adeniji C. The 'cognitive behavioural model' of chronic fatigue syndrome: Critique of a flawed model. Health Psychol Open. 2019;6(1):205510291983890. doi:10.1177/2055102919838907
109. Jason LA, Brown M, Brown A, et al. Energy conservation/envelope theory interventions. Fatigue. 2013;1(1-2):27-42. doi:10.1080/21641846.2012.733602
110. Marks, DF. "Special issue on the PACE trial." J Health Psychol. 2017; 22(9):1103–1105. doi.org/10.1177/1359105317722370
111. White PD, Goldsmith KA, Johnson AL, et al. Comparison of adaptive pacing therapy, cognitive behaviour therapy, graded exercise therapy, and specialist medical care for chronic fatigue syndrome (PACE): a randomised trial. The Lancet. 2011;377(9768):823-836. doi:10.1016/S0140-6736(11)60096-2

112. White PD, Goldsmith K, Johnson AL, Chalder T, Sharpe M. Recovery from chronic fatigue syndrome after treatments given in the PACE trial. *Psychol Med*. 2013;43(10):2227-2235. doi:10.1017/S0033291713000020
113. Wilshire CE, Kindlon T, Courtney R, et al. Rethinking the treatment of chronic fatigue syndrome-a reanalysis and evaluation of findings from a recent major trial of graded exercise and CBT. *BMC Psychol*. 2018;6(1):6. doi:10.1186/s40359-018-0218-3
114. US Agency for Healthcare Quality and Research. Diagnosis and treatment of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. Evidence Report/Technology Assessment Number 219. AHRQ Pub. No. 15-E001-EF. December 2014. Addendum July 2016. https://effectivehealthcare.ahrq.gov/sites/default/files/pdf/chronic-fatigue_research.pdf. Consultato il 26 dicembre 2020.
115. US Centers for Disease Control and Prevention. Treatment of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS). Centers for Disease Control and Prevention website. November 19, 2019. <https://www.cdc.gov/me-cfs/treatment/index.html>. Consultato il 26 dicembre 2020.
116. UK National Institute for Health and Care Excellence. NICE draft guidance addresses the continuing debate about the best approach to the diagnosis and management of ME/CFS. November 10, 2020. <https://www.nice.org.uk/news/article/nice-draft-guidance-addresses-the-continuing-debate-about-the-best-approach-to-the-diagnosis-and-management-of-me-cfs>
Consultato il 27 dicembre 2020
117. Woodward RV, Broom DH, Legge DG. Diagnosis in chronic illness: disabling or enabling--the case of chronic fatigue syndrome. *J R Soc Med*. 1995;88(6):325-329.

118. US Job Accommodations Network (JAN). Chronic fatigue syndrome.
<https://askjan.org/disabilities/Chronic-Fatigue-Syndrome.cfm> Consultato il 21 gennaio 2021.
119. US Centers for Disease Control and Prevention. ME/CFS in children fact sheets.
Centers for Disease Control and Prevention website. July 12, 2018.
<https://www.cdc.gov/me-cfs/me-cfs-children/factsheets.html> Consultato il 26 dicembre 2020.
120. Pheby D, Saffron L. Risk factors for severe ME/CFS. *Biology and Medicine*. 2009;
1(4):50-74
121. Tuller D. For chronic fatigue syndrome sufferers, a dubious treatment unravels.
Undark. October 27, 2016. <https://undark.org/article/chronic-fatigue-graded-exercise-pace/> Consultato il 26 dicembre 2020.
122. Campbell B. Pacing tutorial. ME/CFS & fibromyalgia self-help. ME/CFS and
Fibromyalgia Self-Help Program website. <http://www.cfsselfhelp.org/pacing-tutorial>
Consultato il 26 dicembre 2020
123. US ME/CFS Clinician Coalition. ME/CFS treatment recommendations. February 20,
2021. <https://mecfscliniciancoalition.org/mecfs-clinician-coalition-treatment-recs-v1>
Consultato il 3 marzo 2021. In italiano:
<http://www.stanchezzacronica.it/pdf/Trattamenti.pdf>
124. The 2019 American geriatrics society Beers criteria® update expert panel. American
geriatrics society 2019 updated AGS Beers criteria® for potentially inappropriate
medication use in older adults: 2019 AGS Beers criteria® update expert panel. *J Am
Geriatr Soc*. 2019;67(4):674-694. doi:10.1111/jgs.15767

125. US ME/CFS Clinician Coalition Website. Resources for medical providers caring for people with myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome.

<https://mecfscliniciancoalition.org/> Consultato il 30 gennaio 2021.