

TEST RACCOMANDATI PER SOSPETTA ME/CFS

Coalizione dei Clinici di ME/CFS USA

Versione 1

20 Febbraio 2021

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

Il testo originale (in inglese) si può trovare qui:

https://drive.google.com/file/d/1Yu79EYxQlwNVER5tErp7LH7KY8p18S_e/view

Panoramica

Le persone con ME/CFS possono presentarsi con una serie di sintomi che includono un ridotto livello di funzionamento, fatica debilitante, deterioramento cognitivo, intolleranza ortostatica, sintomi simil-influenzali, un peggioramento dei sintomi dopo lo sforzo, dolore e altri sintomi. I pazienti spesso riferiscono sintomi iniziati con un'infezione virale. Recentemente, alcuni pazienti di COVID-19 stanno riferendo una malattia estesa con sintomi simili alla ME/CFS.

Per aiutare a migliorare la velocità e l'accuratezza della diagnosi, la National Academy of Medicine ha stabilito nuovi criteri diagnostici per la ME/CFS nel 2015 che si concentrano sui sintomi caratteristici della malattia. Mentre non ci sono test diagnostici specifici per la ME/CFS, il medico può fare affidamento sull'anamnesi, l'esame fisico, i risultati dei test di laboratorio (usati principalmente per identificare diagnosi alternative e comorbidità), e il riconoscimento dei sintomi caratteristici per diagnosticare la ME/CFS.

Questo documento include test raccomandati per identificare diagnosi alternative e in comorbidità e caratterizzare ulteriormente la ME/CFS. Queste raccomandazioni includono una serie limitata di test raccomandati per tutte le persone con sospetta ME/CFS e ulteriori test da ordinare in base alla particolare presentazione del paziente. Queste raccomandazioni sono intese come una guida generale per un processo diagnostico che può estendersi per diverse visite d'ufficio e coinvolgere il rinvio a specialisti. Il medico dovrà applicare il proprio giudizio clinico nel decidere quali test ordinare e se fare riferimento a uno specialista.

Oltre ai test per sostenere il processo diagnostico, questo documento include anche raccomandazioni per i test che possono essere utilizzati per aiutare a sostenere le richieste di invalidità e guidare le decisioni di trattamento. Le raccomandazioni sui test sono suddivise in tre livelli come segue:

Livello 1 (p. 2) Diagnosi più comuni	<ul style="list-style-type: none">• Test raccomandati in tutti i sospetti pazienti e test per una presentazione specifica per identificare diagnosi alternative e in comorbidità e più comuni o diagnosi fatali o facilmente trattabili. Molti di questi test sono normali nei pazienti con ME/CFS.
Livello 2 (p. 9) Follow-up	<ul style="list-style-type: none">• Follow-up e/o test più avanzati per una data presentazione per identificare diagnosi alternative meno comuni e comorbidità
Livello 3 (p. 14) specifiche per ME/CFS	<ul style="list-style-type: none">• Test per aiutare a caratterizzare la ME/CFS e per aiutare a documentare la disabilità e guidare il trattamento. Questi possono richiedere l'accesso a laboratori specializzati

Ogni livello è ulteriormente suddiviso dal sistema, descrive la presentazione che potrebbe indicare un determinato test, e suggerisce i passi successivi che potrebbero essere fatti se vengono rilevate anomalie.

Per ulteriori informazioni sulla diagnosi e la gestione della ME/CFS e sui termini di utilizzo di queste raccomandazioni, vedere il sito web e la dispensa della Coalizione dei Clinici di ME/CFS

Sito web: <https://mecfsciniciancoalition.org/>

Dispensa: <https://drive.google.com/file/d/1SG7hJTCSDrDHqvioPMq-cX-rgRKXjfk/view>

Questa dispensa riassume le diagnosi alternative e le comorbidità da valutare a seconda della presentazione durante la diagnosi differenziale.

Livello 1: Test per Tutti i Sospetti Pazienti e per le Diagnosi Differenziali Comuni

Il Livello 1 include test raccomandati per tutti i pazienti con sospetta ME/CFS. Molti di questi test possono essere normali nei pazienti con ME/CFS ma aiutano a identificare altre diagnosi. Il cortisolo salivare in 4 momenti può supportare una diagnosi di ME/CFS. Per maggiori informazioni, vedere il Livello 3.

Il Livello 1 include anche test per diagnosi alternative e in comorbidità più comuni e diagnosi che potrebbero essere fatali o che sono facilmente trattabili. I test possono essere ordinati da fornitori di cure primarie o specialisti come appropriato.

Nome/ Categoria del Test	Chi dovrebbe fare il test?	Esempi di diagnosi mirate	Passi successivi se sono identificate anomalie
Tutti i Sospetti Pazienti			
CBC con differenziale	Tutti i sospetti pazienti	Anemie, leucemie, emoglobinopatie, disturbi piastrinici, mielopatie, infezioni	Ulteriori esami per identificare la causa sottostante o rinvio a uno specialista
Pannello metabolico completo (Pannello Chem20)	Tutti i sospetti pazienti	Diabete, insufficienza renale, malattia epatica, ipercalcemia, epatite, linfoma di Hodgkin	Ulteriori esami per identificare la causa sottostante o rinvio a uno specialista

Analisi delle urine	Tutti i sospetti pazienti	Screening per infezioni, disturbi autoimmuni e tumori maligni	Ulteriori esami per identificare la causa sottostante o rinvio a uno specialista
Ferritina	Tutti i sospetti pazienti	Carenza di ferro, emocromatosi, sindrome delle gambe senza riposo	Livelli bassi indicano carenza di ferro, da qualche causa primaria. Ulteriori esami per identificare la causa sottostante o rinvio a uno specialista NOTA: livelli elevati possono indicare un'infezione in corso, un'inflammatione
Vitamina B12	Tutti i sospetti pazienti	Sindromi da malassorbimento, malattia celiaca, carenza primaria di vitamina B12, neuropatie	Ulteriori esami o rinvio a uno specialista. Considerare integrazione orale e follow-up
Vitamin D, 25-Diidrossi	Tutti i sospetti pazienti	Carenza di vitamina D	Integrare la vitamina D, ma anche valutare le cause della bassa vitamina D come l'assunzione inadeguata (Vegano), il malassorbimento (Celiaco), la mancanza di esposizione al sole, ecc
Tasso di sedimentazione eritrocitaria (VES)	Tutti i sospetti pazienti	Inflammatione, disturbi autoimmuni e del tessuto connettivo, infezioni, tumori maligni	Ulteriori esami per identificare la causa sottostante o rinvio a uno specialista. Considerare: <ul style="list-style-type: none"> • Creatina chinasi (se è presente dolore o debolezza muscolare) • Valutazione della malignità • Infezione cronica batterica/micobatterica o di altro tipo (es. SBE, TBC)

Anticorpi antinucleo (ANA)	Tutti i sospetti pazienti	Malattia autoimmune	Ulteriori esami per identificare la causa sottostante o rinvio a uno specialista
Fattore reumatoide (RF)	Tutti i sospetti pazienti	Malattia Autoimmune	Ulteriori esami per identificare la causa sottostante o rinvio a uno specialista
Proteina C-reattiva (PCR)	Tutti i sospetti pazienti	Inflammatione, disturbi autoimmuni e del tessuto connettivo, infezioni, tumori maligni	Ulteriori esami per identificare la causa sottostante o rinvio a uno specialista. Considerare: <ul style="list-style-type: none"> • Creatina chinasi (se è presente dolore o debolezza muscolare) • Valutazione della malignità • Infezione cronica batterica/micobatterica o di altro tipo (es. SBE, TBC)
Ormone stimolante la tiroide, T4 libero	Tutti i sospetti pazienti	Ipotiroidismo, ipertiroidismo, malattia autoimmune della tiroide	Ulteriori esami o rinvio a uno specialista. Considerare: <ul style="list-style-type: none"> • Anticorpo della perossidasi tiroidea (TPOAb) • Anticorpo della tireoglobulina (TgAb) • Anticorpi del recettore TSH
Cortisolo antimeridiano	Tutti i sospetti pazienti	Insufficienza surrenale	Test di stimolazione Cortrosyn o rinvio a uno specialista
Cortisolo salivare in 4 momenti, al risveglio, a mezzogiorno, alle 16:00 e al	Tutti i sospetti pazienti	A sostegno di una diagnosi di ME/CFS	Gli studi hanno dimostrato una curva di cortisolo piatta nei pazienti con ME/CFS. Il trattamento con

momento di coricarsi			idrocortisone non è raccomandato.
Screening psichiatrico	Tutti i sospetti pazienti	Depressione maggiore, gravi disturbi d'ansia, disturbi bipolari e psicotici, disturbi alimentari	Distinguere tra disturbi di salute mentale primari e secondari. I disturbi di salute mentale non escludono la ME/CFS. Ulteriori esami o rinvio a uno specialista
Disfunzione Autonoma			
Il Lean Test di 10 minuti della NASA o <i>Stand Test</i> (Nota: ci possono volere fino a 30 minuti per elicitare ipotensione neuralmente mediata)	Tutti i pazienti con sintomi o segni che suggeriscono intolleranza all'attività in posizione eretta o intolleranza ortostatica (vertigini, mal di testa, mani e piedi freddi, palpitazioni, nausea, ecc)	Intolleranza ortostatica, ipotensione ortostatica, sindrome da tachicardia posturale ortostatica (POTS), ipotensione neuralmente mediata (NMH)	Ulteriori esami o rinvio a uno specialista NOTA: questo test inizia con i valori di BP e HR in una posizione <u>supina</u> rilassata, seguita da BP e HR ogni 1-2 minuti in una posizione <u>in piedi o inclinata</u> per 10 minuti o più, in base alla risposta del paziente e alla tolleranza
Tilt table test - Test del tavolo inclinato (di solito 10-45 min)	Sintomi o segni che suggeriscono intolleranza ortostatica	Intolleranza ortostatica, ipotensione ortostatica, sindrome da tachicardia posturale ortostatica, ipotensione neuralmente mediata	Rinvio a uno specialista
Disturbi del sonno Referimenti: Ossimetria notturna: https://intermountainhealthcare.org/ckr-ext/Dcmnt?ncid=520707915 Linee guida AASM 2017: https://aasm.org/resources/clinicalguidelines/diagnostic-testing-osa.pdf			
Ossimetria notturna, Studio del sonno a domicilio, Polisomno-	Considerare in tutti gli adulti ME/CFS con disturbi del sonno	Ipossiemia notturna da cause diverse. Apnee notturne. Disturbo da movimento periodico degli	Il tipo di test dovrebbe essere determinato caso per caso in base a fattori clinici e al giudizio del fornitore di cure. Considerare il rinvio a

grafia		arti	uno specialista del sonno
Malattie Infettive			
Pannello di anticorpi del virus Epstein-Barr (VCA IgM, VCA IgG, EA, EBNA)	Tutti i pazienti che sono ad alto rischio (adolescenti/giovani adulti) o la cui ME/CFS ha seguito la mono EBV acuta, o che sono ad alto rischio di, o hanno una presentazione clinica coerente con la riattivazione dell'EBV	Mononucleosi EBV o riattivazione EBV	Consultare uno specialista se le IgM di EBV e/o EBV-EA sono ancora positive a più di 9 mesi dalla mononucleosi primaria nota, o se i titoli IgG dell'antigene precoce (EA) o dell'antigene del capsido virale sono estremamente alti per ragioni non chiare
Pannello di anticorpi del Citomegalovirus (CMV) (IgM e IgG)	Tutti i pazienti ad alto rischio di infezione, riattivazione o con presentazione clinica costante. Tutti i pazienti immunocompromessi	Mononucleosi da CMV, infezione atipica da CMV o riattivazione del CMV	Consultare uno specialista IgM CMV è positivo, o se IgG CMV è estremamente alto per ragioni non chiare
Virus dell'immunodeficienza umana	I CDC suggeriscono di sottoporre a screening tutte le persone di età compresa tra i 13 e i 65 anni	Infezione da virus dell'immunodeficienza umana	Rinvio a uno specialista
Pannello di anticorpi dell'Epatite C	I CDC suggeriscono di sottoporre a screening tutti i nati tra il 1945-1965. I fattori di rischio e i test epatici anormali dovrebbero indurre a effettuare il test in altri	Infezione da Epatite C	Rinvio a uno specialista
Pannello di anticorpi dell'Epatite B	Non necessario se vaccinati; i fattori di rischio e i test epatici anormali dovrebbero richiedere un test	Infezione da Epatite B	Rinvio a uno specialista
Test cutaneo PPD, test di rilascio dell'interferone gamma	Sudori notturni, tosse, emottisi, perdita di peso, esposizione nota alla TB o altri fattori di rischio.	Mycobacterium tuberculosis	Rinvio a uno specialista
Reagina rapida	Segni cognitivi/	Sifilide, compresa	Valutare e trattare come

al plasma, test degli anticorpi treponemici	neurologici, fattori di rischio per l'esposizione alla sifilide	la sifilide terziaria	appropriato o indirizzare ad uno specialista Nota: Il test treponemico è il test di screening preferito. Il Rapid Plasma Reagin può essere usato ma può dare risultati falsi positivi e falsi negativi e dovrebbe essere confermato.
Malattie trasmesse da vettori (Lyme, Dengue, febbre Q, Febbre Maculata delle Montagne Rocciose, ecc.)	Attualmente o precedentemente vissuto in un'area endemica; storia di viaggi in aree endemiche; storia di esposizione ad animali, specialmente gatti, cani e cavalli; storia di graffi e morsi; o sintomi e segni suggestivi	Malattie trasmesse da vettori (Lyme, Dengue, febbre Q, Febbre Maculata delle Montagne Rocciose, ecc.)	Rinvio a uno specialista per un ulteriore controllo
Anticorpo IgM e IgG del siero del West Nile Virus (virus del Nilo occidentale)	Aree ad alto rischio o endemiche. Sintomi suggestivi dell'infezione da virus del Nilo occidentale come la disfunzione cognitiva	Infezione da virus del Nilo occidentale / encefalite	Rinvio a uno specialista
Parvovirus B19 siero IgM e IgG	Insorgenza con eruzione cutanea a guance schiaffeggiate, corizza, febbre, mal di testa, poliartropatia	Infezione da Parvovirus B19	Rinvio a uno specialista
Colture del sangue	Pazienti con febbre continua, sudorazione notturna, VES elevata, CRP, analisi delle urine anormali, soffio cardiaco	Endocardite batterica subacuta	Ricovero in ospedale/trattamento o rinvio a uno specialista
Disturbi Reumatologici			
Creatina chinasi	Se è presente dolore o debolezza muscolare	Infiammazione muscolare, miosite, miopatia	Rinvio a reumatologia

Malattie Oncologiche			
Screening del cancro adeguato al fattore di rischio	Sintomi presenti e fattori di rischio individuali (età, sesso, storia familiare, esposizioni, ecc.)	Tumori comuni - ad esempio seno, prostata, colon, polmone, cervice, endometrio, leucemia/linfoma, melanoma, ecc.	Ulteriori esami o rinvio a uno specialista
Disturbi Cardiovascolari e Polmonari			
Radiografia del torace	Sintomi o segni cardiopolmonari, fattori di rischio per malattie polmonari, sudorazione notturna	Sindrome COVID post-acuta, cancro ai polmoni, malattia polmonare ostruttiva cronica (COPD), insufficienza cardiaca congestizia, asma, polmonite, versamento pleurico, sarcoidosi	Ulteriori esami o rinvio a uno specialista
Tomografia computerizzata (TAC)	Tosse, dispnea, respiro corto, dolore al petto, sospetta o nota infezione precedente da SARS-CoV2	Sindrome COVID post-acuta	Ulteriori esami o rinvio a uno specialista
Test di funzionalità polmonare	Fiato corto, intolleranza all'esercizio fisico, sintomi o segni polmonari, fattori di rischio per malattie polmonari, ipossiemia sulla pulsossimetria notturna	BPCO, asma, malattia polmonare interstiziale, ipertensione polmonare	Ulteriori esami o rinvio a uno specialista
Elettrocardiogramma	Considerare in tutti i pazienti con intolleranza all'esercizio, palpitazioni, mancanza di respiro, disagio al petto	Aritmie, QT lungo, storia di ischemia, anomalie strutturali	Ulteriori esami o rinvio a uno specialista
Ecocardiografi a transtoracica	Considerare nei pazienti con intolleranza all'esercizio, palpitazioni,	Sindrome COVID post-acuta, cambiamenti	Ulteriori esami o rinvio a uno specialista

	mancanza di respiro, disagio toracico, sincope, ortopnea/dispnea parossistica notturna, esame cardiaco anormale o edema pedale	strutturali o funzionali del cuore, forame ovale pervio, pericardite o versamento pericardico	
Monitoraggio cardiaco di 24 ore o più	Sincope, palpitazioni, vertigini	Aritmie, disautonomia	Ulteriori esami o rinvio a uno specialista
Test da sforzo per la malattia coronarica	Dolore al petto/pressione/ sudorazione/nausea/vomito con sforzo, esame cardiaco anormale	Arteriopatia coronarica, aritmie e malattie polmonari	Ulteriori esami o rinvio a uno specialista

Livello 2: Follow-up e/o Test Avanzati

I test di livello 2 includono il follow-up e/o test più avanzati per identificare diagnosi alternative meno comuni e comorbidità. Questi test possono essere ordinati da fornitori di cure primarie o da specialisti, a seconda dei casi.

Nome/ Categoria del Test	Chi dovrebbe fare il test?	Esempi di diagnosi mirate	Passi successivi
Vitamina B6 (piridossina)	Preoccupazione clinica per neuropatia. Persone che prendono integratori di B6	Neuropatia periferica o delle piccole fibre da carenza o sovradosaggio	Controllare il livello per il sovradosaggio. Valori bassi visti nei vegani e nel cattivo assorbimento gastrointestinale (per esempio nella malattia celiaca)
Siero omocisteina	Pazienti che vogliono avere test genetici per le mutazioni MTHFR. Pazienti con una forte storia familiare di malattia vascolare ma senza fattori di rischio noti	Carenza di vitamina B12, folato o piridossina. Patologie genetiche. Alcuni farmaci e condizioni mediche possono	Trattare la causa dell'omocisteina alta dopo un appropriato check-up

		aumentare l'omocisteina	
Mutazioni MTHFR	Pazienti con omocisteina alta o storia familiare di mutazioni MTHFR		Integrare le carenze di vitamina B12, folato, piridossina. Considerare le forme L-metil-folato e metilcobalamina
Disfunzione Autonoma			
Capnografia	Sintomi o segni che suggeriscono intolleranza ortostatica	Intolleranza ortostatica, tachipnea, ipocapnia ortostatica	Ulteriori accertamenti o rinvio a uno specialista NOTA: Questo test inizia con i valori di RR e di End Tidal CO ₂ (CO ₂ a fine espirazione) in una posizione supina rilassata, seguiti da RR ed eTCO ₂ ogni 1-2 minuti in una posizione in piedi o inclinata per 10 minuti o più, in base alla risposta del paziente e alla tolleranza
Disturbi Neurologici			
RM del cervello (pesata in T2) o altro imaging appropriato	Sintomi neurologici focali, problemi cognitivi, un cambiamento nella gravità o nella natura delle cefalee croniche, esame neurologico anormale, storia di trauma cranico	Ictus, tumori cerebrali, aneurisma, sclerosi multipla, malformazione di Chiari, ematoma subdurale cronico	Rinvio a uno specialista per un ulteriore controllo
RM della colonna cervicale (o altro imaging appropriato)	Sintomi neurologici focali, o esame neurologico anormale, dolore cronico posizionale al collo, cambiamenti neurologici ortostatici, ipermobilità, storia di trauma alla testa o al collo	Stenosi spinale cervicale, siringomielia, sclerosi multipla, sindromi da instabilità cranio-cervicale	Rinvio a uno specialista per un ulteriore controllo
RM della colonna vertebrale lombare (o	Esame neurologico anormale che suggerisce un coinvolgimento della colonna lombare o una	Stenosi spinale, sclerosi multipla, neoplasie spinali, midollo ancorato,	Rinvio a uno specialista per un ulteriore controllo

altro imaging appropriato)	compressione delle radici nervose: debolezza della parte inferiore del corpo, dolore alla schiena o alle gambe o cambiamenti sensoriali, disfunzione intestinale o vescicale, cambiamenti nell'andatura	spina bifida occulta, spondilite anchilosante, ernia del disco	
Puntura lombare	Un sottogruppo di pazienti con esame neurologico anormale, fotofobia, rigidità del collo, segni meningei, sintomi neurologici da postura eretta	Infezioni del SNC, sclerosi multipla, sindromi da perdita cronica di liquido spinale	Prima della puntura lombare può essere necessaria una RM dell'encefalo per valutare la presenza di un tumore cerebrale o di un aumento della pressione intracranica. Rinvio a uno specialista per un ulteriore controllo
Malattie Infettive			
Titolo anti-streptolisina O (ASO), coltura dello streptococco della gola, Anti-DNaseB	Pazienti con infezioni ricorrenti da streptococco/faringite o sospetta storia di streptococco e mancanza di uno screening o trattamento precedente	Infezioni croniche da streptococco non trattate e condizioni associate. Esposizione a un portatore di streptococco di gruppo A (rischio di trasmissione ad altri)	Considerare regimi di trattamento appropriati per la faringite o per trattare il portatore. Considerare la possibilità di trasmissione da un portatore
Disturbi Immunologici			
Istamina, triptasi e cromogranina A	Pazienti con gravi allergie, intolleranze, reazioni alle esposizioni; cambiamenti improvvisi dei sintomi in ambienti diversi. Almeno due sistemi devono essere interessati: respiratorio superiore o inferiore, cardiovascolare, gastrointestinale o dermatologico	Sindrome da attivazione mastocitaria	Rinvio a uno specialista per un ulteriore controllo e trattamento

Test allergici cutanei o RAST test	Pazienti con allergie e reazioni croniche; storia di raffreddore da fieno, asma, allergie cutanee, anafilassi (gonfiore, ipotensione, eruzioni cutanee)	Allergie e risposte croniche. Disregolazione immunitaria	Rinvio a un allergologo/immunologo per test e trattamento
Test immunitario: Immunoglobuline totali, sottoclassi IgG	Pazienti con infezioni frequenti o prolungate	Immunodeficienza variabile comune, altri disturbi da immunodeficienza	Rinvio a uno specialista per test e trattamento
Disturbi Reumatologici			
Pannello Sjogren precoce, SSA, SSB	Occhi secchi, bocca secca	Sindrome di Sjogren	Rinvio per biopsia del labbro o altri test diagnostici
Anticorpi del recettore dell'acetilcolina (AChR)	Quadro clinico di debolezza muscolare che peggiora con movimenti ripetitivi o peggiora nel corso della giornata	Escludere la miastenia gravis e le condizioni correlate. Creare opzioni di trattamento	Riferirsi a uno specialista se positivo
Disturbi Endocrini/Metabolici			
Emoglobina A1C	Se prova di glucosio elevato o sospetto di diabete, sindrome metabolica	Prediabete o diabete borderline	Trattamento aggiuntivo e considerare il rinvio se non risponde
Ormone paratiroideo (PTH) e calcio ionizzato	Paziente di mezza età o anziano con affaticamento, artralgia, mialgia, diminuzione della densità ossea e calcio elevato	Iperparatiroidismo	Rinvio a uno specialista
Ormone stimolante del follicolo	Pazienti che potrebbero essere in peri- o post-menopausa.	Peri- o post-menopausa	Considerare il rischio/beneficio di regimi sostitutivi di estrogeni e/o progesterone per la gestione dei sintomi
Testosterone	Pazienti maschi che	Ipogonadismo,	Rinvio a uno specialista

libero e totale	lamentano affaticamento, debolezza muscolare, disfunzione erettile, sotto oppioidi o con sindrome metabolica	primario o secondario	per la gestione dei sintomi
Ormone adreno-corticotropo (ACTH)	Pazienti con pressione bassa, intolleranza ortostatica, fatica, debolezza, aumento di peso, facilità ai lividi	Insufficienza surrenale o Cushings	Ulteriori esami o rinvio a uno specialista
Disturbi Gastrointestinali			
Esofago-gastro-Duodeno-scopia (EGD)	Dolore addominale superiore, bruciore di stomaco persistente, nausea, sazietà precoce, perdita di peso significativa non intenzionale, melena	Gastrite, gastroparesi, malattia celiaca, H. pylori, cancro	Rinvio a uno specialista per ulteriori esami e trattamenti
Colonoscopia	Costipazione persistente, diarrea, melena, ematochezia, steatorrea, perdita di peso significativa non intenzionale, storia familiare di cancro al colon o poliposi	Cancro al colon, malattia infiammatoria intestinale, diverticolosi/ite, conferma della sindrome dell'intestino irritabile	Ulteriori esami o rinvio a uno specialista
Test di sensibilità alimentare	Pazienti che riportano sensibilità alimentari significative		Rinvio a uno specialista per ulteriori test e trattamenti
Dolore			
Piccole 'punch biopsy' cutanee	Pazienti con neuropatia periferica, neuropatia a chiazze, neuropatia autonoma, iperalgesia diffusa, fattori di rischio per la neuropatia	Neuropatia delle piccole fibre	Ulteriori esami o rinvio a uno specialista

Livello 3: Test per Supportare la Diagnosi di ME/CFS e la Disabilità e/o Guidare il Trattamento

Il livello 3 include test specifici per la ME/CFS. Questa sezione è suddivisa in tre sottosezioni:

- A. Test per aiutare a confermare la diagnosi
 - B. Test usati per documentare la disabilità
 - C. Test più avanzati per caratterizzare ulteriormente la ME/CFS o guidare il trattamento.
- Questi test possono richiedere l'accesso a laboratori specializzati e/o rinvii a specialisti.

● A. Test Usati per Sostenere una Diagnosi di ME/CFS

- Endocrino/metabolico/HPA
 - Cortisolo salivare in 4 momenti in tutti i sospetti pazienti (al risveglio, a mezzogiorno, alle 16:00 e al momento di coricarsi). Gli studi hanno dimostrato una curva di cortisolo piatta nei pazienti con ME/CFS (Nater). Questo test è di supporto alla diagnosi di ME/CFS, ma il trattamento con idrocortisone non è raccomandato.
 - Nota: Questo test è anche elencato nel livello 1 per tutti i sospetti pazienti.
- Disfunzione Autonoma e Intolleranza Ortostatica
 - 10 - 20 minuti di test passivo in piedi (NASA Lean test) per tutti i sospetti pazienti
 - Tilt Table Test (Per quei pazienti con test passivo in piedi anormale quando è necessario un chiarimento, alto sospetto di quasi-sincope ritardata o sincope, NMH)

Referimenti:

- Nater U et al. Alterations in Diurnal Salivary Cortisol Rhythm in a Population-Based Sample of Cases With Chronic Fatigue Syndrome. Psychosom Med 2008. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18378875/>
- Bateman Horne Center. 10 Minute Lean Test | Instructions for Providers. <http://batemanhornecenter.org/wp-content/uploads/2016/09/NASA-LeanTest-Instructions-April-2018.pdf>
- Rowe, P. General Information Brochure On Orthostatic Intolerance And Its Treatment. March 2014. <https://www.dysautonomiainternational.org/pdf/RoweOIsummary.pdf>

B. Test per Supportare la Domanda di Invalidità

I test oggettivi sono una parte fondamentale nel successo di una domanda di disabilità. Due test che sono stati particolarmente utili sono:

- Valutazione neuropsicologica per valutare il deterioramento neurocognitivo
- Test da sforzo cardiopolmonare in 2 giorni per valutare la compromissione funzionale e il malessere post-sforzo (Stevens)

Si noti che questi test hanno risultati distinti per la ME/CFS e devono essere interpretati da qualcuno che conosca sia il test che la ME/CFS. Questi test sono costosi, possono scatenare un episodio di malessere post-sforzo e possono non essere coperti dall'assicurazione. Ma i test sono oggettivi e sono stati usati con successo in casi di invalidità quando altre parti della cartella clinica sono state messe in discussione. Altri test oggettivi che sono stati usati come prova in casi di invalidità includono il Tilt Table Test, EEG, QEEG, scansioni SPECT, PET e RM (Podell).

Riferimenti:

- Stevens S, Snell C, Stevens J, Keller B, VanNess JM. Cardiopulmonary exercise test methodology for assessing exertion intolerance in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *Front Pediatr.* 2018 Sep 4;6:242
- Podell R, Dimmock ME, Comerford BB. Documenting disability in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS). *Work.* 2020;66(2):339-352. doi: 10.3233/WOR-203178

C. Test Avanzati per Caratterizzare Ulteriormente la ME/CFS o Guidare il Trattamento

Nota: questi test possono richiedere laboratori specializzati e/o procedure di raccolta

Nome/ Categoria del Test	Chi dovrebbe fare il test?	Perché usarlo - es. trattamento guida	Ulteriori dettagli su cosa ordinare, quali laboratori, ecc.
Disfunzione Autonoma e Intolleranza Ortostatica			
Biopsia cutanea per neuropatia delle piccole fibre	Tutti con presentazione clinica di neuropatia periferica, disregolazione autonoma, dolore diffuso e amplificazione sensoriale	Polineuropatia delle piccole fibre (SFPN) Prova oggettiva di malattia. Porta ad ulteriori test per le cause della SFPN. Considera il trattamento con IVIG - rivolgiti a uno specialista	La differenziale delle cause della SFPN è ben delineata in: <i>Scientific Advances in and Clinical Approaches to Small-Fiber Polyneuropathy: A Review.</i> Oaklander AL, Nolano M. <i>JAMA Neurol.</i> 2019 Sep 9. doi: 10.1001/jamaneurol.2019.2917
Infezioni - patogeni associati con insorgenza di sindromi post-virali o post-infettive			
Pannello del virus Epstein Barr	Insorgenza o presentazione clinica simil-mono della riattivazione dell'EBV	Un motivo per provare la terapia antivirale cronica	Ordina IgG EBV VCA, IgM VCA, Precoce Ag ab, Nuclear Ag ab --- tutti quantitativi. La riattivazione o l'infezione cronica può essere associata a PCR EBV positiva, IgM persistenti o ricorrenti e alti livelli di precoce Ag IgG, VCA IgG molto alte. Il trattamento non è approvato dalla FDA né la sua efficacia è stata

			scientificamente dimostrata in studi
Cito-megalovirus IgG, IgM	Insorgenza simil-mono o simil-influenzale della ME/CFS con grave dolore diffuso, sintomi neuropatici, encefalopatici o GI	Complicazioni dell'infezione da CMV, insolite nella persona immunocompetente, possono giustificare un trattamento con valganciclovir o altri farmaci per il CMV	Idealmente le IgM del CMV dovrebbero essere identificate nelle prime fasi della malattia, altrimenti le IgG del CMV molto alte in un contesto cronico potrebbero sostenere (ma non provare) un'infezione cronica o riattivante del CMV
Human Herpesvirus 6 (HHV-6)	Anamnesi passata di malattia simile all'encefalite, o di malattia simile alla SM, o di convulsioni	Stabilire il "carico" di esposizione all'herpes virus come giustificazione per la sperimentazione di farmaci antivirali	Le IgG sono positive nella maggior parte delle persone e non sono diagnostiche della ME/CFS. Considerare la PCR come un modo alternativo di valutare l'infezione cronica o la riattivazione
Herpes Simplex 1 & 2 IgG	Presentazione clinica di frequenti insorgenze di HSV, o in combinazione con la riattivazione di altri virus della famiglia degli herpes	Supporto indiretto della riattivazione virale cronica e opportunità di trattamento con terapie antivirali croniche	La soppressione prolungata di insorgenze di HSV può migliorare la qualità della vita e può ridurre l'attivazione immunitaria associata a insorgenze virali. Terapia antivirale cronica indicata per insorgenze frequenti di HSV
Parvovirus B19 IgG, IgM	Insorgenza della malattia con poliartralgia o esposizione a ParvoB19	Considerazione dell'IVIG come intervento primario	Questo sarebbe un uso off label con un debole supporto scientifico nella ME/CFS
Pannello Enterovirus: Coxsackie, Echovirus	ME/CFS con sintomi gastrointestinali in comorbilità interessati a perseguire trattamenti non approvati dalla FDA	Considerare una prova di ossimatrina (Equilibrant è un prodotto)	Anticorpi Coxsackievirus B1-6 e Echovirus 6,7,9,11, 30 (laboratori ARUP); se qualsiasi titolo è superiore a 1:320, qualsiasi biopsia tissutale può essere colorata da

			un test immunologico per la proteina enterovirus e l'RNA a doppio filamento (disponibile tramite il laboratorio di John Chia)
West Nile Virus IgG, IgM	Alto rischio o alto sospetto di infezione o esposizione a WNV	Evidenza oggettiva di un agente patogeno sottostante che può contribuire ai sintomi cognitivi	Non sono disponibili trattamenti specifici per l'infezione acuta da WNV, ma la consapevolezza delle possibili complicazioni neurologiche del WNV potrebbe essere utile
Altre infezioni: Chlamydia pneumoniae, Mycoplasma pneumoniae, Mycoplasma fermentans, Giardia, Coccidioides, Lyme, Bartonella, Brucella, ecc	Pazienti con presentazione clinica che lo suggerisce, geografia, fattori di rischio epidemiologico	Identificazione di infezioni attive o croniche potenzialmente trattabili	Considerare regimi di trattamento appropriati
Aspetti Immunologici			
Immunoglobulin e Totali: IgG, IgM, IgA, IgE totali, se clinicamente indicato; IgG sottoclassi 1-4	Presentazione clinica di immunodeficienza o attivazione immunitaria cronica	Identificare il potenziale trattamento con IVIG, stimare il rischio clinico, prove oggettive di malattia	Le anomalie possono giustificare il rinvio a un immunologo e/o la copertura assicurativa dei trattamenti scelti
Pannello di immunocomplessi circolanti	Utile solo se si usa un test radioimmunologico altamente sensibile		
Funzione delle cellule Natural Killer	Prove di supporto nella maggior parte dei pazienti che soddisfano i criteri	Segno/supporto oggettivo di malattia cronica, ma non specifico	Si esegue entro 24 ore o meno, a temperatura ambiente, richiede un laboratorio specializzato. Alcuni studi hanno dimostrato che l'isoprinosina può

			migliorare la funzione delle cellule NK
Test di risposta al vaccino per stabilire l'immunodeficienza	Presentazione clinica che suggerisce immunodeficienza	Identificare le possibili opzioni di trattamento. Prove oggettive di malattia	Questi test sono tipicamente fatti da immunologi. Ci sono diversi protocolli. Misurano fondamentalmente gli anticorpi prima e dopo un vaccino per determinare la capacità del sistema immunitario di rispondere normalmente
Aspetti Neurologici e Neurocognitivi			
Tomografia computerizzata a emissione di fotone singolo (SPECT)	Presentazione clinica di deterioramento cognitivo o sintomi neurologici	Prove oggettive di perfusione anormale nel cervello	Può aiutare a caratterizzare ulteriormente la ME/CFS ma attualmente non informa le decisioni di trattamento
Tomografia a emissione di positroni (PET)	Presentazione clinica di deterioramento cognitivo o sintomi neurologici	Prove oggettive di perfusione anormale nel cervello	Può aiutare a caratterizzare ulteriormente la ME/CFS ma attualmente non informa le decisioni di trattamento
Spettroscopia a risonanza magnetica (MRS)	Presentazione clinica di deterioramento cognitivo o sintomi neurologici	Prove oggettive di perfusione anormale nel cervello	Può aiutare a caratterizzare ulteriormente la ME/CFS ma attualmente non informa le decisioni di trattamento