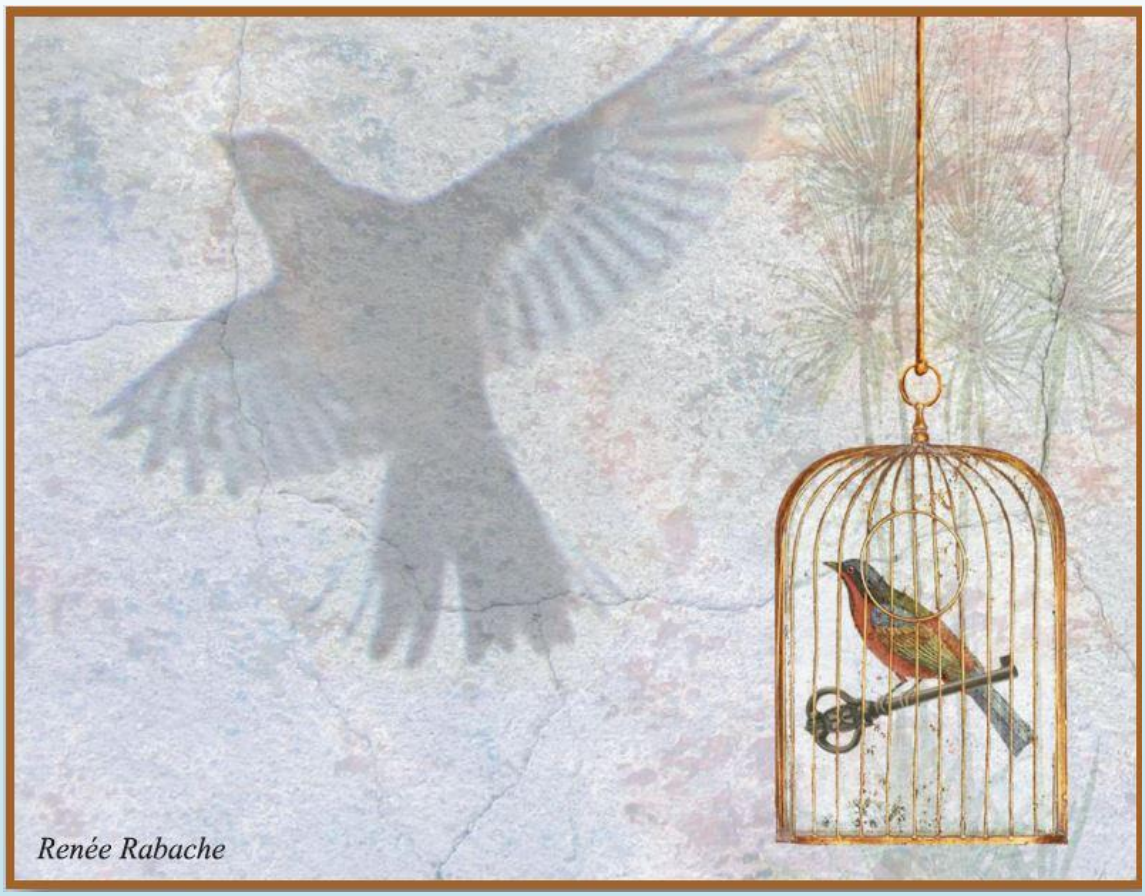
Sindrome da Fatica Cronica Encefalomielite Mialgica

Manuale per la Pratica Clinica Edizione 2014



Associazione Internazionale per la Sindrome da Fatica Cronica/ Encefalomielite Mialgica IACFS/ME

ME/CFS: Un Manuale per la Pratica Clinica

Membri del Comitato di Redazione del Manuale della IACFS/ME

Fred Friedberg, Ph.D.
Presidente
Stony Brook, New York, USA

Lucinda Bateman, B.S., M.D.
Medicina Interna Generale
Salt Lake City, Utah, USA

Alison C. Bested, M.D. F.R.C.P.C.
Patologa Ematologica
Vancouver, BC. Canada

Todd Davenport, D.P.T., O.C.S.
Fisioterapia
Stockton, California, USA

Kenneth J. Friedman, Ph.D.
Fisiologia / Scienze Naturali
Castleton, Vermont, USA

Alan Gurwitt, M.D.
Psichiatria
Newton Highlands, Massachusetts, USA

Leonard A. Jason, Ph.D.
Psicologia Clinica – di Comunità
Chicago, Illinois, USA

Charles W. Lapp, M.D.
Primary Care
Charlotte, North Carolina, USA

Staci R. Stevens, M.A.
Fisiologia dell'Esercizio
Ripon, California, USA

Rosemary A. Underhill, M.B., B.S.
Medico, Ricercatrice
Palm Coast, Florida, USA

Rosamund Vallings, M.B., B.S.
Primary Care
Howick, New Zealand

Ringraziamenti
Rigraziamo con riconoscenza il generoso sostegno di Chase Community Giving e della Hemispherx Biopharma nella realizzazione di questo manuale. Il comitato per il manuale desidera anche esprimere la propria gratitudine a: Lily Chu, M.D., Eulalia Benejam Cobb, Barbara B. Comerford Esq., Lucy Dechene, Ph.D., Pat Fero, Mary Ann Fletcher Ph.D., Nancy G. Klimas, M.D., Susan M Levine, MD., Denise Lopez-Majano, The Massachusetts CFIDS/ME & FM Association, Lydia Neilson, James M. Oleske M.D., Ellen V. Piro, e Eleanor Stein, M.D. per le loro ponderate critiche a una precedente bozza di questo manuale. Ringraziamo anche Renée Rabache per aver donato l'arte di copertina di questo manuale.

Informazioni di contatto:
IACFS/ME, 27 N. Wacker Drive, Suite 416, Chicago, IL 60606 www.iacfsme.org Email: Admin@iacfsme.org
Rivisto e corretto nel Luglio 2014

Traduzione in italiano di Giada Da Ros (presidente della CFS Associazione Italiana)
Informazioni di contatto per l'edizione italiana: CFS Associazione Italiana onlus; www.stanchezzacronica.it; Email: cfs@cro.it.

Il testo originale (in inglese) si può trovare qui:
http://iacfsme.org/portals/0/pdf/Primer_Post_2014_conference.pdf.

Dichiarazione di conflitti di interesse

La IACFS/ME ha ricevuto una donazione di $10.000 dalla Hemispherx, produttrice di Ampligen® (un possibile trattamento per la ME/CFS), che ha sostenuto questo manuale. Charles Lapp è il principale ricercatore negli studi Ampligen® e ha un piccolo ammontare di azioni nella compagnia. Lucinda Bateman è stata una delle principali ricercatrici negli studi della Hemispherx Ampligen® per 10 anni. Tutti gli altri autori dichiarano di non avere conflitti di interessi.

Disclaimer

Questo manuale è stato sviluppato di comune accordo fra i membri del comitato del manuale che hanno fatto uno sforzo considerevole per assicurarsi che le informazioni siano accurate e aggiornate. Le dichiarazioni, le opinioni e i risultati degli studi pubblicati in questo manuale sono quelli degli autori individuali e degli studi citati, e non riflettono necessariamente la politica e la posizione della IACFS/ME. La IACFS/ME non fornisce alcuna garanzia, espressa o implicita, rispetto all'accuratezza o all'affidabilità di tutti i contenuti di questo manuale. Le raccomandazioni contenute in ogni parte di questo manuale non indicano un iter di trattamento o corso d'azione esclusivo. Nulla di ciò che è contenuto in questo manuale dovrebbe servire come sostituto del giudizio medico di un medico curante.

PREFAZIONE

Circa 25 anni fa, la medicina moderna ha cominciato a studiare seriamente la malattia che ora chiamiamo Sindrome da Fatica Cronica – anche conosciuta come Encefalomielite Mialgica (ME/CFS). Negli Stati Uniti, i National Institutes of Health (Istituti Nazionali di Sanità) e i Centri per il Controllo e la Prevenzione delle Malattie hanno condotto ricerca nei loro laboratori e hanno finanziato ricerca altrove. L'Associazione Internazionale per la CFS/ME (IACFS/ME) ha organizzato undici convegni internazionali in cui scienziati di tutto il mondo hanno presentato migliaia di studi di ricerca. Che cosa ci hanno insegnato 25 anni di ricerca? Venticinque anni fa non avevamo idea della sottostante patofisiologia di questa malattia. Peggio ancora, non sapevano nemmeno se ci *fossero* delle anormalità biologiche in questa malattia. In effetti, alcuni clinici e scienziati sostenevano che la malattia fosse probabilmente psicologica, e alcuni sostenevano perfino che fosse un'invenzione: i pazienti si immaginavano sintomi che non avevano una base fisiologica.

Per quelli di noi che esercitano la professione di medico, questa era una situazione frustrante. Avevamo poche conoscenze, non avevano strumenti collaudati con cui provare ad aiutare i pazienti che venivano nel nostro studio. Per come la vedo io, la ricerca negli ultimi 25 anni ha identificato molte anormalità biologiche sottostanti che sono presenti più spesso nei pazienti di ME/CFS che nei controlli sani o nei soggetti che presentano altre malattie che portano fatica, incluse la depressione, la sclerosi multipla e la malattia di Lyme.

Anormalità neurologiche. Gli studi di *imaging* cerebrale con la SPECT, PET e RM hanno trovato anormalità tanto nella materia bianca quanto in quella grigia. Test cognitivi hanno confermato problemi che sono indipendenti da possibili coesistenti disturbi psicologici. Un gruppo, usando i dati dell'EEG, ha riferito di una "firma" che distingue i pazienti con la ME/CFS dai pazienti con depressione e dai soggetti sani. Studi neuroendocrini hanno identificato anormalità in diversi assi ipotalamici endocrini di rilascio ormonale, anormalità che sono spesso l'opposto di quello che si vede nella depressione maggiore. Studi sulle proteine del fluido spinale hanno trovato pattern specifici, e le concentrazioni di acido lattico nel fluido spinale (e, quindi, del pH) sono anormali. Infine, molti studi hanno identificato anormalità nel sistema nervoso autonomo nei pazienti con ME/CFS.

Metabolismo energetico. Un crescente corpo di evidenze indica che il metabolismo energetico e la funzione mitocondriale sono compromessi in molti pazienti con la ME/CFS. La base di tali anormalità rimane indeterminata, ma l'infezione virale cronica e l'attivazione immunitaria cronica sono entrambe provate cause di tali anormalità in altre patologie.

Inneschi infettivi. Molti (ma non tutti) i pazienti dichiarano che la loro malattia è cominciata improvvisamente, con una malattia simil-infettiva. Ci sono buone prove che la ME/CFS può presentarsi in conseguenza a differenti infezioni virali e batteriche. In effetti, sembra improbabile che si provi che un singolo nuovo agente infettivo è la causa della grande maggioranza dei casi. Inoltre, c'è prova che diversi virus che producono un'infezione latente che dura tutta la vita in molte persone possano essere risvegliati o riattivati nella ME/CFS, sebbene non sia chiaro se questa sia la causa o l'effetto della malattia.

Attivazione immunitaria. Molti studi hanno trovato evidenza di attivazione cronica delle cellule T. Uno studio recente del farmaco Rituximab fornisce prova indiretta anche dell'attivazione cronica delle cellule B.

Componente genetica. Studi su gemelli, studi sugli antigeni HLA, e alcuni studi di sequenziamento genetico indicano che la ME/CFS – come la maggior parte delle malattie – ha una sottostante componente genetica.

Implicazioni per la pratica. Nonostante il sostanziale progresso che è stato fatto nel comprendere la sottostante biologia della

ME/CFS, non abbiamo ancora un test diagnostico sufficientemente accurato, o un trattamento provato. Quello che possiamo dire ai pazienti è che: 1) La ricerca sta scoprendo che cosa non va nel corpo; 2) Molti laboratori stanno lavorando per sviluppare test diagnostici, e nel testare trattamenti suggeriti dalla nostra crescente comprensione di come la ME/CFS colpisce il corpo. In questo manuale, è stata raccolta l'esperienza collettiva di molti clinici con esperienza e di clinici-scienziati. Qui, troverete consigli su come diagnosticare la ME/CFS, e sulle terapie che appaiono benefiche, sebbene non curative. Penso che lo troverete utile.

Dr. Anthony L. Komaroff,
Professore di Medicina Simcox-Clifford-Higby, Harvard Medical School
Medico Senior, Brigham & Women's Hospital

ME/CFS: UN MANUALE PER LA PRATICA CLINICA

Sommario

Preambolo 6
1 Introduzione e panoramica 6
1:1 Nomenclatura 6
1:2 Epidemiologia 6
1:3 Diagnosi 7
1:4 Presentazione e Decorso della Patologia..... 7
1:5 Ruolo dei professionisti della salute nella diagnosi e gestione..... 7
2 Eziologia 8
2:1 Fattori di predisposizione 8
2:2 Fattori Causali e Precipitanti..... 8
3 Patofisiologia 9
3:1 Anormalità del sistema immunitario 9
3:2 Disregolazione Neuroendocrina..... 10
3:3 Anormalità Cerebrali 11
3:4 Problemi cognitivi.....11
3:5 Disfunzione autonomica/Anormalità cardiovascolari..... 11
3:6 Anormalità mitocondriali / di produzione di energia 12
3:7 Studi genetici..... ...12
4 Diagnosi clinica 12
4:1 Anamnesi 13
Scheda diagnostica 13
4:2 Esame fisico 16
4:3 Test di Laboratorio 16
4:4 Diagnosi differenziale 17
4:5 Patologie mediche esclusorie.....18
4:6 Patologie Mediche co-esistenti 18
4:7 Differenziare fra disturbi depressivi/d'ansia e reazioni psicologiche secondarie alla ME/CFS..... 20
5 Gestione/Trattamento 21
5:1 Approcci al Trattamento 21
5:2 Sonno 22
5:3 Dolore 24
5:4 Fatica e malessere post-sforzo 25
Attività ed esercizio..... 25
Gestire i sintomi post-sforzo, *pacing* e la soglia di energia..... 25
5:5 Problemi cognitivi..... 28
5:6 Gestire depressione, ansia e sofferenza 28
5:7 Terapia Cognitivo-Comportamentale..... ..28
5:8 Gestione dei problemi correllati.....29
Intolleranza ortostatica e sintomi cardiovascolari..... 29
Problemi gastrointestinali 30
Sintomi urinari 30
Allergie 30
Sensibilità chimica multipla.. 30
Infezioni e fattori immunologici..... 30
5:9 Gestione alimentare 31
5:10 Approcci alternativi e complementari..... 32
5:11 Prognosi 32
5:12 Follow-up 33
6 Preoccupazioni cliniche 33
6:1 Pazienti a più basso funzionamento.....33
6:2 Gravidanza 35
6:3 Problemi ginecologici 35
6:4 ME/CFS pediatrica 36
6:5 Vaccinazioni 37
6:6 Donazione di sangue e tessuti 37
6:7 Raccomandazioni precedenti a un intervento chirurgico..... 37
7 Fonti 38
Appendici
A Scheda della definizione di caso internazionale di ricerca del 1994 (Fukuda et al) 44
B Scheda della definizione di caso pediatrica... 45
C Scala di Capacità Funzionale..... 47
D Diario delle attività 48
E Raccomandazioni precedenti a un intervento chirurgico..... 51
F Scheda informativa sulla ME/CFS 54
Indice 58

ME/CFS: UN MANUALE PER LA PRATICA CLINICA

PREAMBOLO

Questo manuale è stato scritto per i clinici professionisti. Il nostro obiettivo è di fornire le necessarie informazioni per comprendere, diagnosticare e gestire i sintomi della Sindrome da Fatica Cronica – anche conosciuta come Encefalomielite Mialgica (ME/CFS). Il testo è stato sviluppato di comune accordo dal comitato del manuale. Gli autori si sono notevolmente sforzati per assicurarsi che le informazioni fornite siano accurate e aggiornate. Dal momento che l'esistente letteratura non descrive adeguatamente la natura e il trattamento di questa patologia, questo documento è scritto come un manuale e non sono "linee guida di pratica clinica", così come recentemente ridefinite.* Dove mancano studi pubblicati, le nostre raccomandazioni sono basate sull'*expertise* clinico dei nostri professionisti con esperienza. La nostra speranza è che troviate il manuale un contributo utile nella vostra pratica e una valida integrazione alla vostra biblioteca delle fonti. Aggiornamenti periodici saranno disponibili sul nostro sito web: www.iacfsme.org.

*http://www.guideline.gov/about/inclusion-criteria.aspx

---

1. INTRODUZIONE E PANORAMICA

I termini Sindrome da Fatica Cronica ed Encefalomielite Mialgica (ME/CFS) descrivono una complessa malattia fisica caratterizzata da una fatica debilitante, malessere post-sforzo, dolore, problemi cognitivi, disfunzione del sonno e una gamma di sintomi immunitari, neurologici e autonomici[1]. La caratteristica chiave della sindrome, il malessere post-sforzo, è l'esacerbazione dei sintomi a seguito di una minima attività fisica o mentale, che può persistere per ore, giorni o anche settimane. Il riposo e il sonno producono solo moderato sollievo dalla fatica e dagli altri sintomi. La malattia è anche caratterizzata da un funzionamento fisico e/o cognitivo sostanzialmente ridotto.

Sebbene la ME/CFS sia una malattia fisica, sintomi psicologici secondari possono essere presenti come in molte altre malattie croniche.

1:1 Nomenclatura

Il termine encefalomielite mialgica (ME) è stato coniato nel 1956 per descrivere una ben documentata epidemia di gruppo di una malattia affaticante, a Londra, in Inghilterra. Il nome sindrome da fatica cronica (CFS) è stato proposto a seguito dell'investigazione di una epidemia di gruppo di una similare malattia affaticante in Nevada (USA) nel 1984. CFS ha rimpiazzato il precedente nome, sindrome del virus Epstein-Barr cronico, perché gli studi clinici non erano in grado di confermare che il virus Epstein-Barr fosse la causa putativa. Il nome sindrome da fatica cronica è stato criticato per essere vago e per banalizzare la malattia[2]. CFS è anche stato spesso confuso con il disturbo comune e non specifico di fatica cronica. Altri nomi meno comuni per la malattia sono encefalopatia mialgica e sindrome da fatica cronica per disfunzione immunitaria (CFIDS). L'Organizzazione Mondiale della Sanità classifica l'encefalomielite mialgica come una malattia del sistema nervoso centrale (G93.3.)[3]. Una malattia similare, la sindrome da fatica post-virale (PVFS), descrive la persistenza della fatica a seguito di una infezione virale.

Il nome ME è più comunemente usato in Europa e in Canada, mentre CFS è una termine usato più frequentemente negli USA e in Australia. Definizioni di caso differenti ma che si sovrappongono sono state pubblicate per ciascuno dei due termini. La maggior parte degli studi di ricerca usano "CFS" perché una specifica definizione di caso (Fukuda et al., 1994)[4] è stata scritta con questo proposito. In tutti il mondo sempre più frequentemente vengono usati gli acronimi ME/CFS e CFS/ME.

1:2 Epidemiologia

La maggioranza dei pazienti si presentano come casi sporadici o isolati, sebbene epidemie di gruppo di ME/CFS siano capitate in molte località ampiamente disperse[5] incluse: Islanda (1948); Londra, Inghilterra (1955); Nuova Zelanda (1984); e Stati Uniti (Nevada, 1984; Stato di New York e North Carolina, 1985). La patologia colpisce tutte le età, razze e gruppi socioeconomici. L'esordio usualmente avviene fra le età di 30 e 50 anni, ma può capitare a praticamente ogni età. Si stima che lo 0.42% della popolazione adulta degli Stati Uniti abbia la ME/CFS e che il 70% dei pazienti siano donne.[6] Stime di prevalenza più alta e più bassa sono state pubblicate per diversi Paesi esterni[7] agli USA. La prevalenza negli adolescenti e nei bambini è incerta, ma sembra essere più bassa che negli adulti, con un pari numero di maschi e femmine colpiti.

1:3 Diagnosi

Senza un test diagnostico validato per la patologia, la diagnosi si basa sui sintomi riportati dai pazienti come descritti in diverse definizioni di caso che si sovrappongono.[1,4,7] In questo manuale useremo la definizione Clinica di Caso Canadese del 2003[1], che è intesa per la pratica clinica e coglie meglio i sintomi chiave della ME/CFS (vedi la scheda con i criteri diagnostici clinici a pagina 13). Sebbene sia stata data considerevole attenzione da parte dei media alla ME/CFS, la maggior parte dei pazienti con la patologia non ha ricevuto una diagnosi.[6,8]

1:4 Presentazione e Decorso della Patologia

L'esordio della patologia può essere caratterizzato da sintomi simil-influenzali che compaiono all'improvviso. Può anche verificarsi un esordio graduale. La malattia può variare da leggera a severa, con sintomi che possono fluttuare in modo significativo da ora a ora e da giorno a giorno. Un numero sostanziale di pazienti con la ME/CFS è confinato a letto, confinato in casa, o dipendente da una sedia a rotelle. Molti di questi pazienti sono troppo indeboliti per far visita a un ambulatorio medico. Altri, sebbene non confinati in casa, possono non essere in grado di mantenere un impiego. Quelli meno colpiti possono lavorare a tempo parziale o anche a tempo pieno, se le loro occupazioni non sono troppo stancanti o se vengono fatti adeguati accomodamenti. Alcuni potranno trovarsi nella necessità di impieghi meno onerosi per essere in grado di continuare a lavorare. Tuttavia questi pazienti a più alto funzionamento sono spesso così esausti dal lavoro che trascorrono molte delle ore in cui non lavorano a riposare.

La patologia di solito segue un andamento di ricaduta e remissione. Fattori che possono peggiorare la patologia includono: iperaffaticamento fisico o mentale, nuove infezioni, deprivazione di sonno, vaccinazioni, stress da fonti multiple (ad es., problemi finanziari e coniugali, assistenza all'infanzia, stigma della patologia) e patologie mediche coesistenti. In alcuni casi, i fattori di esacerbazione della malattia non riescono ad essere identificati. I miglioramenti non sono poco comuni, ma il ritorno alla piena salute pre-patologia è raro negli adulti.[10] Il livello di funzionamento su periodi prolungati (ad esempio, almeno sei mesi) è un miglior indicatore di peggioramento o miglioramento di un cambiamento potenzialmente temporaneo visto durante una singola visita medica.

1:5 Ruolo dei Professionisti della Salute nella Diagnosi e Gestione

I pazienti che sembrano avere la ME/CFS dovrebbero venire valutati da un medico perché: (1) La diagnosi dipende dall'esclusione di altre patologie affaticanti; (2) Una percentuale di pazienti con una iniziale diagnosi di ME/CFS si scopre in seguito che hanno una differente patologia trattabile; e (3) Possono essere presenti in co-morbilità patologie trattabili.

Stabilire una diagnosi di ME/CFS di solito dà al paziente molto sollievo. Una diagnosi precoce con un supporto e un intervento tempestivo (ad esempio, l'attento evitamento di iperaffaticamento) è importante perché può aiutare a evitare il deterioramento e facilitare il miglioramento.

La cronicità della patologia indica il bisogno di gestione continua e di rivalutazione periodica. Il

monitoraggio regolare può rivelare un cambiamento nei sintomi di ME/CFS o l'emergere di una nuova patologia co-esistente che può peggiorare la fatica o altri sintomi di CFS.

Data la complessità di questa malattia, un approccio alla gestione con un team multidisciplinare è desiderabile, ma raramente disponibile. Detto questo, i pazienti possono essere trattati con successo nell'ambulatorio del medico di base, con gli appropriati rinvii ai medici specialisti dove necessario. La cura clinica si focalizza sul miglioramento dei sintomi e del funzionamento attraverso:

- L'educazione del paziente sulla malattia (ad esempio, usando dispense, vedi appendice F)
- Fornendo una guida sulla gestione dell'attività e sulla dieta
- Trattando i sintomi con interventi non-farmacologici e farmacologici
- Monitorando il progresso con una vigilanza continuata per l'emergere di altre patologie.

Al professionista sanitario può anche essere richiesto di fornire una documentazione medica per le domande di disabilità del paziente all'assicurazione che, date le loro spesso limitate risorse finanziarie, possono essere fondamentali alla loro qualità della vita. La richiesta documentazione di invalidità del paziente varia da Paese a Paese e da Stato a Stato negli Stati Uniti.

---

2. EZIOLOGIA DELLA ME/CFS

Nel corso degli ultimi tre decenni, è stato fatto un notevole progresso nell'avanzare la nostra comprensione della ME/CFS. Eppure, una ricerca di base nell'identificare dei fattori causali rimane una sfida continua data l'eterogeneità della patologia e una definizione di caso in evoluzione. Si ritiene che contribuiscano allo sviluppo della patologia sia fattori di predisposizione che precipitanti.

2:1 Fattori di predisposizione

Il genere femminile è un fattore di predisposizione negli adulti. In alcuni casi, la suscettibilità alla ME/CFS può essere ereditata o familiare. Gli studi sulla famiglia hanno mostrato che il 20% dei pazienti con una ME/CFS sporadica hanno parenti che pure hanno la patologia e il 70% di questi parenti non vivevano con il paziente.[12] Inoltre, studi sui gemelli hanno scoperto una malattia simil-CFS nel 55% dei gemelli monozigoti comparato al 19% di gemelli dizigoti.[13] Un recente rapporto ha trovato un rischio relativo aggiuntivo di sviluppare la ME/CFS nei parenti di primo (2,7), secondo (2,3) e terzo (1,3) grado.[14]

2:2 Fattori Causali e Precipitanti

La ME/CFS può essere preceduta da: un'infezione (virale, batterica o parassitica) acuta o cronica; esposizione a tossine ambientali (ad es. pesticidi organofosfati); una recente vaccinazione; o un trauma fisico o emozionale.[16] Questi fattori possono avere effetto sulla funzione immunitaria. Tuttavia in alcuni pazienti, non si riesce a identificare nessuna precedente malattia o trauma. I fattori che perpetuano la malattia a lungo termine devono ancora essere identificati.

Un'alta percentuale di pazienti data l'esordio della propria ME/CFS a una malattia simil-influenzale. Nel tempo, si possono trovare cambiamenti del sistema immunitario simili a quelli visti in varie infezioni virali croniche. In alcuni casi, la ME/CFS segue a un'infezione con un virus noto. Ad esempio, uno studio prospettico ha riportato che sei mesi dopo una infezione primaria iniziale con il virus Epstein-Barr o con la febbre Q, l'11% dei casi soddisfa i criteri diagnostici della ME/CFS. La severità dell'infezione iniziale in questo studio prediceva una malattia prolungata.[17]

Un certo numero di virus e/o anticorpi contro di questi sono stati trovati più frequentemente in

pazienti con la ME/CFS che nelle popolazioni di controllo[15] (ad es. human herpes virus, enterovirus). Questi studi suggeriscono che il/i virus possono giocare un ruolo causale. In alternativa, i virus potrebbero essere delle infezioni opportunistiche. Ad oggi, nessuno specifico agente infettivo è stato collegato in modo esclusivo alla ME/CFS. Resoconti della presenza di un gamma retrovirus, l'XMRV, nei pazienti con ME/CFS sono stati collegati a un artefatto di contaminazione del laboratorio.[11]

3. PATOFISIOLOGIA DELLA ME/CFS

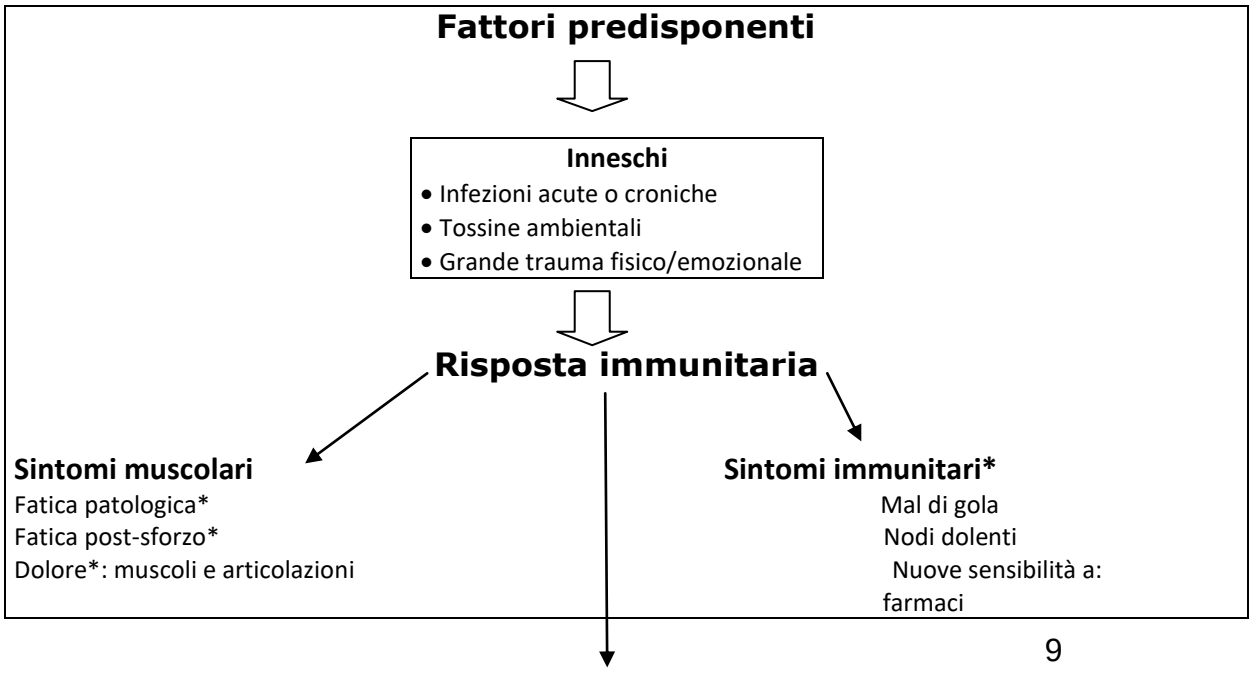
Le conseguenze patofisiologiche della ME/CFS sono multi-sistemiche e possono includere: anormalità immunitarie e neuroendocrine; disfunzioni cerebrali e difetti neurocognitivi; anormalità cardiovascolari; disfunzione autonomica; anormalità nella produzione di energia, inclusa la disfunzione mitocondriale; e cambiamenti nella espressione di certi geni. La Figura 1 presenta un possibile modello di ME/CFS come malattia multi-sistemica. Sebbene i risultati da differenti studi di ricerca siano qualche volta contraddittori, l'evidenza di anormalità è più costante in studi recenti che valutano gli effetti dei test da sforzo che usano compiti fisici (di esercizio o ortostatici) e cognitivi (mentali). Cosa importante, questi studi di provocazione è più probabile che causino il sintomo centrale del malessere post-sforzo.[18-23,58] Ricerca futura che riconosce l'importanza dello sforzo sulle variabili della malattia potrà aumentare la nostra comprensione di questa patologia dalle molte facce.

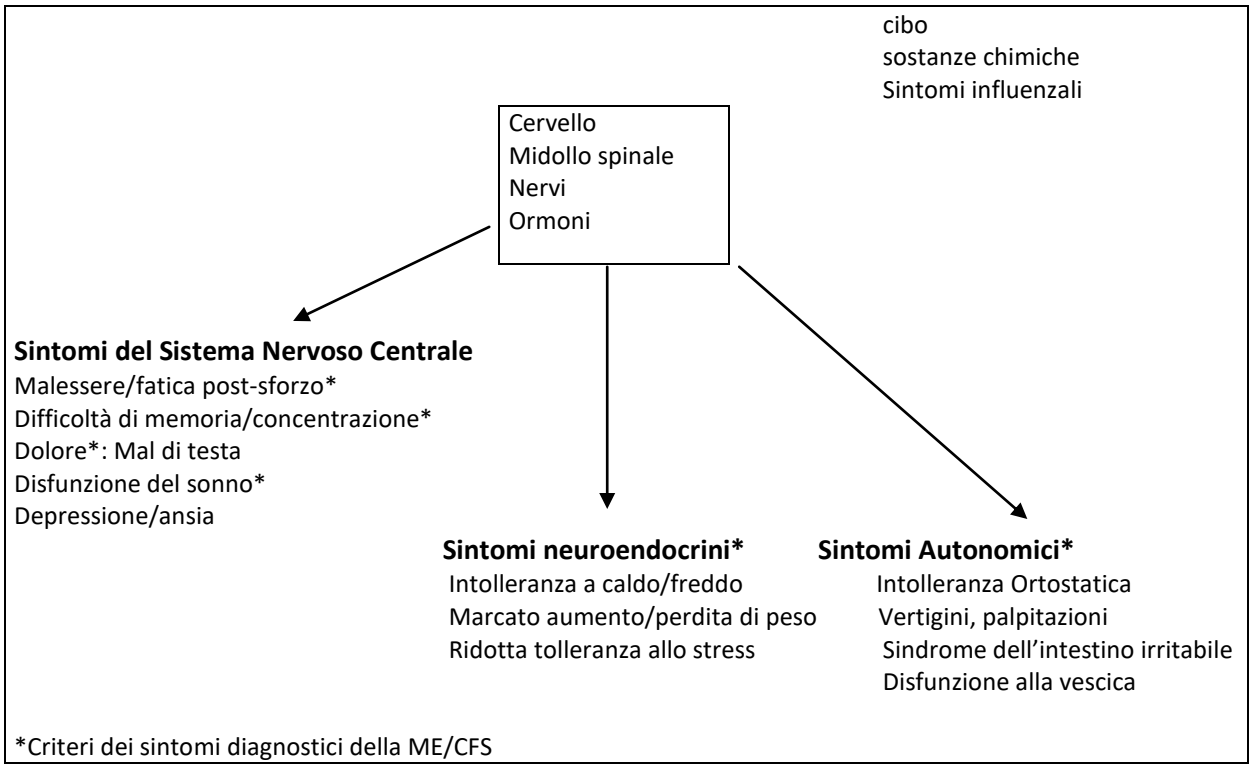
3:1 Anormalità del Sistema Immunitario

Le anormalità del sistema immunitario nei pazienti con la ME/CFS tendono a aumentare e diminuire nel tempo e possono essere associate alla severità dei sintomi. Tuttavia, le anormalità del sistema immunitario identificate non sono state trovate in modo costante né sono esclusive di questa patologia.

Figura 1.

Disregolazione Multisistemica nella ME/CFS





Le scoperte sul sistema immunitario nei pazienti con ME/CFS includono:

- Uno spostamento verso una risposta immunitaria dominante Th2 con una preponderanza dell'immunità umorale su quella cellulo-mediata[24]
- Attivazione immunitaria con un aumentato numero di linfociti T attivati, incluse le cellule citotossiche T e elevate citochine circolanti[25]
- Scarso funzionamento cellulare con bassa citotossicità delle cellule natural killer[26,120]
- Una deficienza significativa nel plasma dell'interleuchina (IL) 15,[25] una citochina necessaria per l'attivazione e proliferazione delle cellule NK.
- Disregolazione della sintetasi/RNase L del pathway di difesa antivirale 2-5A, con un aumento nel peso molecolare basso 37KDa RNase L[27]
- L'occasionale scoperta di bassi livelli di anticorpi antinucleo, fattore reumatoide, anticorpi della tiroide e anticorpi della malattia di Lyme[28]

La fatica e i sintomi simil-influenzali possono essere collegati a elevati livelli di varie citochine, inclusi interferoni ed interleuchine.[29] Inoltre una più bassa funzionalità cognitiva è significativamente collegata a una bassa funzionalità delle cellule NK.[121] La disregolazione del pathway RNase L supporta l'ipotesi che una infezione virale può giocare un ruolo nella patogenesi della malattia.

3:2 Disregolazione Neuroendocrina

Una o più delle seguenti anormalità neuroendocrine sono state trovate in studi sui pazienti con la ME/CFS:

- Leggero ipocortisolismo e attenuata variazione diurna del cortisolo[30]
- Ridotta funzionalità dell'asse HPA, che può interessare la funzionalità surrenale, delle gonadi e della tiroide[31]
- Mitigata risposta DHEA a iniezioni di ACTH nonostante normali livelli basali[32]
- Livelli Bassi di IGF1 (somatomedina) e una esagerata risposta dell'ormone della crescita alla piridostigmina[33,34]

- Maggiorata risposta di prolattina al buspirone[35]
- Un disturbo del metabolismo dei fluidi come evidenziato dai bassi livelli di linea base della vasopressina arginina[36]
- Livelli relativamente più bassi di aldosterone nei pazienti comparati ai controlli[37]
- Elevati livelli del neuro peptide Y (rilasciati nel cervello e nel sistema nervoso simpatico a seguito di stress), possibilmente collegato alla disfunzione dell'asse HPA. I livelli del neuropeptide Y nel plasma sono correlati alla severità dei sintomi.[38]

3:3 Anormalità Cerebrali

Le tecniche di *imaging* della funzionalità statica e dinamica del cervello, gli studi sugli EEG, e l'esame del fluido cerebrospinale hanno rivelato nei pazienti di ME/CFS anormalità strutturali, funzionali, metaboliche e comportamentali collegate al cervello. Queste anormalità non sono esclusive della patologia né vengono trovate costantemente. Tuttavia possono fornire indizi sulla patofisiologia della malattia. Queste scoperte includono:

- Riduzione globale della materia grigia[39] e aree puntuate di intensità di segnale alto (macchie bianche) nella materia bianca[40,41]
- Diminuiti perfusione cerebrale e metabolismo del glucosio[42,43]
- Rispetto ai controlli, vengono coinvolte più aree del cervello per il processamento delle informazioni in arrivo[44]
- Rispetto ai controlli, attività cerebrale più lenta in risposta ai compiti motori e di immagini visuali[45]
- Aumentato lattato ventricolare[46,47]
- Ridotto sonno a onde lente e prolungata latenza del sonno[48]
- Proteine specifiche trovate nel fluido cerebrospinale[49]

3:4 Problemi cognitivi

I deficit cognitivi sono spesso uno dei principali elementi invalidanti della ME/CFS. Tali deficit restringono la capacità del paziente di funzionare, pianificare, e completare compiti nel contesto del mondo reale. Deficit documentati includono una compromessa memoria di lavoro, rallentata velocità di processamento, cattivo apprendimento di nuove informazioni[50,51], diminuiti concentrazione e span di attenzione, difficoltà a recuperare le parole, e aumentata distraibilità[1,52].

Il funzionamento cognitivo può essere interrotto dall'esercizio[53], ipersensibilità al rumore e alla luce, stimoli multipli e/o attività a un ritmo veloce, e perfino le interazioni sociali di routine. Le batterie standard di test neurocognitivi possono non cogliere le difficoltà cognitive di cui fanno esperienza i pazienti nel mondo reale. Le persone possono essere in grado di arruolare le proprie risorse personali nelle condizioni comparativamente ideali dell'ambientazione del test e per il breve periodo del test. Tuttavia, i pazienti possono non essere in grado di sostenere tali sforzi su periodi prolungati dove è richiesta una performance costante (ad es. il lavoro, la scuola). L'attività cognitiva in se stessa può condurre a un diminuito funzionamento cognitivo così come altri sintomi post-sforzo in una maniera simile a quella causata dallo sforzo fisico.

3:5 Disfunzione autonomica / Anormalità Cardiovascolari

La disfunzione autonomica può essere seriamente invalidante. Se presente, si manifesta in una incapacità di mantenere la posizione eretta o nella sensazione di svenimento o di debolezza quando si sta in piedi (intolleranza ortostatica) o ci si siede. In tali casi, il test del tavolo basculante (tilt table test) può mostrare ipotensione neuralmente mediata (NMH) o sindrome da tachicardia posturale ortostatica (POTS).

Alcuni pazienti con la ME/CFS possono lamentarsi per palpitazioni cardiache e mostrare una persistente tachicardia a riposo. Il monitoraggio con l'holter può rivelare disturbi del ritmo cardiaco benigni e cambiamenti non specifici dell'onda T come ripetitive inversioni oscillanti dell'onda T e/o appiattimento dell'onda T.[54] Una

sospetta disfunzione diastolica è stata documentata in alcuni pazienti con la ME/CFS usando l'ecocardiografia. Questo disfunzione diastolica (improprio riempimento ventricolare) può essere causata da una mancanza di energia a livello cellulare.[55] In alcuni pazienti di ME/CFS è stato anche trovato basso volume del sangue.[56]

3:6 Anormalità Mitocondriali / di Produzione di Energia

Studi recenti suggeriscono che una disfunzione mitocondriale potrebbe essere una causa importante per il sottostante deficit di energia nei pazienti con la ME/CFS. Una linea di evidenze indica che la produzione dell'energia aerobica è compromessa.[23,57,58] A causa di questa compromissione, gli sforzi del paziente possono far loro superrare la soglia anaerobica. Questo risulta in un maggior affidamento ai pathway metabolici anaerobici, che sono molto meno efficienti nel produrre energia. Questo processo porta alla produzione di acido lattico e a un disturbo del ciclo metabolico ATP/ADP.[20,57] Tuttavia, non è stato ancora approfondito pienamente il ruolo del compromesso metabolismo aerobico nel produrre fatica patologica, malessere post-sforzo e tempi di recupero prolungati.

Evidenze di anormalità mitocondriali includono: miopatia mitocondriale[59]; compromesso consumo dell'ossigeno durante l'esercizio; attivazione dei pathway metabolici anaerobici nelle fasi iniziali dell'esercizio,[19,20] ed elevati livelli di lattato ventricolare cerebrale.[46,47,60] Con rispetto all'esercizio, uno studio di test di esercizio cardiopolmonare, programmato in due giorni consecutivi, ha mostrato una risposta di recupero anormale (declino nel VO2max) nel secondo giorno, cosa che suggerisce una compromessa funzione metabolica. Di contro, i soggetti di controllo sani erano in grado di riprodurre o lievemente migliorare la prestazione di esercizio su due giorni consecutivi, cosa che indica che si è verificato il recupero dall'iniziale esercizio[18,23].

3:7 Studi Genetici

Gli studi genetici nei pazienti di ME/CFS suggeriscono che l'espressione di certi geni può essere alterata[22,61]. Questi includono l'alterata espressione dei geni che controllano la modulazione immunitaria, lo stress ossidativo e l'apoptosi. Sono stati riportati diversi distinti sottotipi genomici.[62] La presenza di alcuni di questi sottotipi è stata correlata con la severità dei sintomi.

In un recente studio controllato[22], sono stati identificati due sottogruppi di pazienti con la ME/CFS con cambiamenti di espressione genica a seguito di esercizio. Il sottogruppo più ampio ha mostrato aumenti nell'mRNA per i recettori sensoriali e adrenergici e per una citochina. Il sottogruppo più piccolo conteneva la maggior parte dei pazienti con intolleranza ortostatica, e ha mostrato una diminuzione post-esercizio dell'espressione genica del recettore adrenergico α-2A.

---

4. DIAGNOSI CLINICA

La diagnosi di ME/CFS si basa sull'anamnesi, sul pattern dei sintomi, e sull'esclusione di altre patologie affaticanti. Una diagnosi sulla base dei sintomi può essere fatta con i criteri pubblicati. Questo manuale usa la definizione di caso clinico canadese del 2003 per la ME/CFS[1] (scheda sotto), per la sua enfasi su sintomi chiave della malattia chiaramente descritti. I criteri Fukuda per la CFS del 1994[4] (Appendice A) sono primariamente usati per propositi di ricerca, sebbene possano essere richiesti per le determinazioni di invalidità negli Stati Uniti e altrove. I Criteri Internazionali di Consenso del 2011 per la ME[7] non sono ancora di uso generale. Non c'è nessun test diagnostico di laboratorio attualmente disponibile per la ME/CFS, sebbene si stiano investigando potenziali biomarcatori. I criteri diagnostici per la definizione di caso del 2003 sono elencati in una

scheda clinica a pagina 13 e possono essere copiati e usati per la diagnosi dei pazienti. La seconda pagina della scheda include le patologie che devono essere escluse o pienamente trattate prima di poter stabilire una diagnosi di ME/CFS. È anche elencato un certo numero entità in co-morbilità non-esclusorie che comunemente co-esistono con la ME/CFS. I pazienti con la ME/CFS possono avere molti sintomi otre a quelli elencati nelle definizioni di caso.

4:1 Anamnesi

Una accurata storia medica e sociale è essenziale per una diagnosi accurata. Ottenere una storia succinta e coerente nel giro di una sola visita potrà non essere possibile date le difficoltà cognitive in alcuni dei pazienti. Le informazioni raccolte dovrebbero includere il funzionamento pre-malattia (prestazione scolastica/lavorativa, relazioni sociali e familiari) e circostanze di vita correnti (attività quotidiane, fattori di stress, cambiamenti di vita rilevanti, e fonti di supporto). La valutazione della funzionalità riveleranno i significativi cambiamenti di vita di cui ha fatto esperienza il paziente come risultato della malattia. Possono fornire informazioni utili anche una revisione della precedente documentazione medica, di rapporti, e test di laboratorio forniti dal paziente.

Scheda dei Criteri Diagnostici Clinici per la ME/CFS*

Nome_____ **Identificativo del Paziente**_____

Per diagnosticare la ME/CFS, il paziente deve avere quanto segue:

- **Fatica patologica, malessere post-sforzo, problemi del sonno, dolore, due sintomi neurocognitivi, e almeno un sintomo fra due delle seguenti categorie: autonomica, neuroendocrina, immunitaria**
- **La fatica e gli altri sintomi devono persistere, o recidivare per almeno sei mesi negli adulti, e tre mesi nei bambini e negli adolescenti. Prima può essere possibile una diagnosi provvisionale.**
- **I sintomi non devono essere spiegati da un'altra malattia.**

Una migliorata accuratezza diagnostica si può avere misurando la severità e la frequenza dei sintomi elencati.†

Sintomi	Descrizione dei sintomi
Fatica Patologica **Sì [ ] No [ ]**	**Un grado significativo di fatica fisica e/o mentale di esordio nuovo, non spiegato, persistente o ricorrente che riduce sostanzialmente i livelli di attività e che non è il risultato di uno sforzo prolungato e non è alleviata dal riposo**
Malessere post-sforzo e peggioramento dei sintomi **Sì [ ] No [ ]**	**Lieve sforzo o anche un'attività normale è seguita da malessere, dalla perdita di energia fisica e mentale e/o dal peggioramento degli altri sintomi. Il recupero è ritardato, e necessita di più di 24 ore.**
Problemi del sonno **Sì [ ] No [ ]**	**Il sonno non è ristoratore: quantità disturbata – ipersonnia diurna e insonnia notturna e/o ritmo disturbato – inversione giorno/notte**

	Raramente non ci sono problemi del sonno
Dolore **Sì [ ] No [ ]**	**Il dolore è diffuso, migratorio o localizzato: mialgia; artralgia (senza segni di infiammazione); e/o mal di testa – un tipo, pattern o severità nuovi** Raramente non c'è dolore
Due sintomi Neurocognitivi **Sì [ ] No [ ]**	**Ridotte concentrazione, memoria a breve termine e recupero delle parole; ipersensibilità a luce, rumori o sovraccarico emozionale; confusione; disorientamento; pensiero rallentato; debolezza muscolare, atassia**
Almeno un sintomo da due di queste categorie: **(a) Autonomici** **Sì [ ] No [ ]**	**(a) Autonomici:** **Intolleranza ortostatica; ipotensione neuralmente mediata (NMH); tachicardia ortostatico posturale (POTS); vertigini; pallore estremo; palpitazioni; dispnea da sforzo; frequenza urinaria; sindrome dell'intestino irritabile (IBS); nausea**
(b) Neuroendocrini **Sì [ ] No [ ]**	**(b) Neuroendocrini:** **Bassa temperatura corporea; estremità fredde; sudorazioni; intolleranza al caldo e al freddo; ridotta tolleranza allo stress; gli altri sintomi peggiorano con lo stress; cambiamenti di peso; appetito anormale**
(c) Immunitari **Sì [ ] No [ ]**	**(c) Immunitari:** **Ricorrenti sintomi simil-influenzali; mal di gola; linfonodi dolenti; febbri; nuove sensibilità a cibo, medicinali, odori o sostanze chimiche**

Scheda dei Criteri Diagnostici Clinici della ME/CFS (continua)

Caratteristiche dei sintomi:

- Un esordio improvviso è il più comune, ma l'esordio può essere graduale
- I sintomi possono variare da giorno a giorno o durante il giorno
- Ricadute e remissioni sono frequenti
- Riacutizzazioni dei sintomi post-sforzo possono verificarsi immediatamente o possono essere ritardate 24 ore o più

- Se il dolore e/o i disturbi del sonno sono assenti, la ME/CFS può essere diagnosticata se la malattia ha un esordio improvviso

Patologie esclusorie:
Molte altre malattie hanno sintomi che imitano i sintomi della ME/CFS. Processi di malattia attivi che potrebbero spiegare i sintomi maggiori di fatica, disturbo del sonno, dolore, e disfunzione neuro-cognitiva devono essere esclusi dall'anamnesi, dall'esame fisico e dai test medici. Di seguito sono elencati alcune delle patologie esclusorie più comuni:

- **Anemie**
- **Malattie autoimmuni** come l'artrite reumatoide, il lupus
- **Malattie cardiache**
- **Disturbi endocrini** come il diabete, la malattia di Addison, la malattia della tiroide, la menopausa
- **Malattie infettive** come la tubercolosi, l'HIV/AIDS, l'epatite cronica, la malattia di Lyme
- **Malattie intestinali** come la celiachia o il morbo di Crohn
- **Malignità**
- **Disturbi neurologici** come la sclerosi multipla, la malattia di Parkinson, la miastenia gravis
- **Disordini psichiatrici primari** e abuso di sostanze (ma non depressione clinica)
- **Malattia polmonare significativa**
- **Disturbi del sonno primari** come l'apnea notturna

Patologie non esclusorie:

- **Alcune entità in co-morbilità si verificano comunemente in associazione con la ME/CFS. Includono: allergie, fibromialgia (FM), sindrome dell'intestino irritabile (IBS) e sensibilità chimica multipla (MCS)**
- **Qualunque patologia medica che sia stata adeguatamente trattata e sia sotto controllo**
- **Qualunque anormalità fisica isolata e test di laboratorio che non sia sufficiente a diagnosticare una patologia esclusoria.**

La ME/CFS e la FM sono spesso strettamente associate e dovrebbero essere considerate sindromi in sovrapposizione.
Una patologia in comorbidità può precedere l'esordio della ME/CFS di molti anni, ma poi associarvisi.
Se il paziente ha fatica non spiegata e prolungata, ma ha un **numero insufficiente di sintomi per soddisfare i criteri per la ME/CFS,** la malattia dovrebbe essere classificata come **fatica cronica idiopatica.**

_____ Il paziente soddisfa i criteri per la ME/CFS

_____ Gli interi criteri non sono soddisfatti, ma il paziente dovrebbe venire monitorato

Commenti:

_____ _____
Firma del Medico Curante **Data**

* Carruthers BM, et al. ME/CFS: Clinical Working Case Definition, Diagnostic and Treatment Protocols. *J CFS* 2003; 11(1):7-115.
†Jason LA, et al. The development of a revised Canadian Myalgic Encephalomyelitis-Chronic Fatigue Syndrome case definition. *Amer*ican *J Biochemistry Biotechnology* 2010; 6(2): 120-135.

4:2 Esame Fisico

I rilevamenti fisici sono spesso sottili e possono non essere ovvi. I pazienti possono apparire pallidi e gonfi con occhiaie o lividi suborbitali. L'esame della faringe del paziente può mostrare faringite non-essudativa (spesso denominate "mezzelune arrossate"). I linfonodi cervicali e ascellari possono essere palpabili e dolenti.

Alcuni pazienti hanno dimostrabile intolleranza ortostatica con ipotensione neuralmente mediata o sindrome da tachicardia posturale ortostatica e/o tachicardia per lo stare in piedi prolungato. Questo può essere associato con un dipendente rossore ai piedi e pallore alle mani.

Un esame neurologico può rivelare un test di Romberg positivo o un Tandem Stance test positivo. Se viene riferito dolore diffuso, dovrebbe venire presa in considerazione una concorrente diagnosi di fibromialgia e confermata con un esame dei tender point.

4:3 Test di Laboratorio

Un'indagine di laboratorio di base **(Tabella 1)** dovrebbe essere seguita da test più specifici **(Tabella 2)** a seconda dei sintomi specifici. Per esempio, se è presente un dolore al torace dovrebbe essere eseguito un EKG/ECG, per la tosse, ottenuti dei raggi X al torace, e se si riferiscono sintomi gastro-intestinali il test per la celiachia. (Un'endoscopia è raccomandata se i sintomi sono severi).

I risultati dei test di routine nei pazienti di ME/CFS di solito sono entro l'intervallo ordinario anche durante ricadute severe. Se si trovano anormalità (ad es., elevata velocità di sedimentazione degli eritrociti [VES]), devono essere prese in considerazione altre diagnosi.

Tabella 1
Indagine sulla ME/CFS: Test di laboratorio di routine

• Esame emocromocitometrico completo e differenziale • Velocità di sedimentazione degli eritrociti • Elettroliti: sodio, potassio, cloruro, bicarbonato • Calcio • Fosfato • Glucosio a digiuno • Proteina C-reattiva • Funzionalità epatica: bilirubina, alacalina fosfatasi (ALP), gamma glutamil transferasi (GGT), alanina transaminasi (ALT), aspartato transaminasi (AST)	• Ratio albumina/globulina • Funzionalità renale: urea, creatinina, tasso di filtrazione glomerulare (sGFR) • Funzionalità tiroidea: ormone di stimolazione della tiroide (TSH), tiroxina libera (T4 libera) • Esami sul ferro: ferro sierico, capacità ferro-legante, ferritina • Vitamina B12 e folato sierico • Creatinchinasi (CK) • 25-idrossi-calciferolo (Vitamina D) • Analisi delle urine

I test specifici dalla Tabella 2 possono mostrare cortisolo mattutino basso, anticorpi antinucleo elevati (ANA), e/o anormalità nelle immunoglobuline. Inoltre, i livelli di vitamina D sono spesso bassi,[63] cosa che suggerirebbe un test di densità ossea per l'osteoporosi. Qualunque risultato anormale giustifica ulteriori indagini per escludere altre patologie.

Studi di ricerca hanno riportato un certo numero di anormalità immunitarie, neuroendocrine e cerebrali nei pazienti con la ME/CFS, ma il valore clinico di test costosi ed elaborati per queste anormalità non è stato stabilito.

4:4 Diagnosi Differenziale (Tabella 3)

Sebbene i sintomi di un certo numero di patologie possano imitare la ME/CFS, la presenza del malessere post-sforzo e l'esacerbazione dei sintomi, una caratteristica chiave della malattia, aumentano la probabilità che sia corretta la diagnosi di ME/CFS. La **Tabella 3** elenca diverse condizioni mediche che devono essere prese in considerazione per una diagnosi differenziale.

Tabella 2
Indagine sulla ME/CFS: Test da Considerare a Seconda dei Sintomi

- Cardiaco: raggi-x al torace; elettrocardiogramma (EKG/ECG), *Tilt Table Test* per la disfunzione autonomica
- Endocrino/Metabolico: cortisolo mattutino, breve test di sfida ACTH o test di stimolo del cortisolo, prolattina, paratormone, ratio rennina/aldosterone, amilasi sierica, estradiolo, ormone follicolo-stimolante, testosterone
- Gastrointestinale: endoscopia: gastroscopia, colonscopia; indagine sullo svuotamento gastrico, anticorpi alla gliandina e endomisiale
- Malattie infettive: screening per l'HIV, l'epatite, la malattia di Lyme, la febbre Q e microbiologia delle feci, gola, urine, espettorato e genitale come appropriato
- Immunologia / Autoimmunità: anticorpi antinucleo, fattori reumatoidi, immunoglobuline totali e di sottoclasse, anticorpi funzionali e sottotipi linfocitari
- Neurologico: RM se sospetta sclerosi multipla
- Polmonare: polisomnografia notturna e possibilmente test multiplo sulla latenza del sonno
- Urinario: cistoscopia

Tabella 3
Diagnosi Differenziali

<table>
<tr>
<td>AUTOIMMUNE /REUMATOLOGIA
Polimialgia reumatica
Artrite Reumatoide
Lupus sistemico eritematoso</td>
<td>EMATOLOGICO
Anemia
Emocromatosi
Leucemia o linfoma
Sindromi mielodisplastiche</td>
<td>PSICHIATRICO
Disturbo bipolare
Disturbo da ansia generalizzata
Disturbo depressivo maggiore
Disturbo post-traumatico da stress
Disturbo di personalità</td>
</tr>
<tr>
<td rowspan="2">CARDIOVASCOLARE
Cardiomiopatia
Claudicazione
Disfunzione dell'arteria coronaria
Patologia della valvola cardiaca
Pervietà del forame ovale
Ipertensione polmonare</td>
<td rowspan="2">INFEZIONI
Mononucleosi acuta
Malattia di Bornholm (Coxsackie)
Brucellosi
Giardia
Epatite B o C
HIV
Leptospirosi
Malattia di Lyme
Parvovirus
Sindrome post-polio</td>
<td>RESPIRATORIO
Aspergillosi
Asma o allergie
Sarcoidosi</td>
</tr>
<tr>
<td>DUSTURBI DEL SONNO
Apnea notturna centrale
Apnea notturna ostruttiva</td>
</tr>
</table>

ENDOCRINO /METABOLICO Malattia di Addison Iper- e ipotiroidismo Iper- e ipocalcemia Ipogonadismo maschile Menopausa Sindrome Metabolica Tumori o disturbi pituitari Deficienza di Vitamina B12 o D	Febbre Q Toxoplasmosi Tubercolosi	Narcolessia Movimenti periodici delle gambe
GASTROINTESTINALE Malattia celiaca Allergie o intolleranze alimentari Malattie infiammatorie intestinali	**NEUROMUSCOLARE** Sclerosi Multipla Miastenia gravis Miopatie e neuropatie Malattia di Parkinson	**SOSTANZE TOSSICHE** Abuso di alcool o droga Avvelenamento da ciguatera Avvelenamento da piombo, mercurio o altri metalli pesanti Avvelenamento da pesticidi organofosfati Reazioni a farmaci prescritti
MALIGNITÀ Cancri primari e secondari		**ALTRE CONDIZIONI** Malformazione di Chiari 1 Sindrome della Guerra del Golfo

4:5 Patologie Mediche Esclusorie

La ME/CFS non viene diagnosticata se il paziente ha una patologia medica o psichiatrica identificabile che possa plausibilmente spiegare i sintomi presenti. Tuttavia, se i sintomi di ME/CFS persistono dopo l'adeguato trattamento delle malattie esclusorie, allora una diagnosi di ME/CFS può essere successivamente fatta.

4:6 Patologie Mediche Co-Esistenti (Tabella 4)

Un certo numero di patologie (non esclusorie) possono coesistere con la ME/CFS. Queste patologie sono elencate nella **Tabella 4** e includono fibromialgia, sensibilità chimica multipla, sindrome del colon irritabile, sindrome della vescica irritabile, cistite interstiziale, sindrome sicca, sindrome dell'articolazione temporo-mandibolare, mal di testa emicranici, allergie, tiroidite, fenomeno di Raynaud e prolasso della valvola mitrale. Queste patologie dovrebbero venire indagate di per se stesse e trattate appropriatamente.

Tabella 4
Patologie Non-esclusorie in Sovrapposizione

AUTOIMMUNI	**GASTROINTESTINALI**	**RESPIRATORIE**
Sindrome sicca Sindrome di Sjogren	Allergie e intolleranze alimentari • Lattosio • Glutine	Allergie Broncocostrizione Vie respiratorie reattive o

CARDIOVASCOLARI
Disfunzione autonomica
- Intolleranza ortostatica
- Ipotensione neuralmente mediata (NMH)
- Sindrome da tachicardia posturale ortostatica (POTS)
- Sincope

Prolasso della valvola mitrale

DERMATOLOGICI
Acne rosacea

ENDOCRINI/METABOLICI
Disregolazione dell'asse HPA
- Cortisolo normale basso
- Ipogonadismo
- Menopausa prematura

Ipoglicemia
Resistenza all'insulina
Sindrome metabolica
Sensibilità chimiche multiple
Obesità (BMI< 35)

- Disturbo celiaco o simil-sprue
- Proteina del latte

Disturbo della motilità intestinale
- Reflusso, disfagia, sazietà precoce
- Sindrome dell'intestino irritabile

GINECOLOGICI
Dolore addomino-pelvico
Endometriosi
Sindrome premestruale
Disturbo disforico premestruale
Vulvodinia
Vestibolite vulvare

EMATOLOGICI
Facilità ai lividi

NEUROLOGICI
Ipersensibilità a luce, suono, tocco, odori e sostanze chimiche
Sindrome dello spostamento della linea visiva mediana (sintomi)
- Vertigini/nausea
- Scarso equilibrio

asma
Riniti
- Allergiche
- Vasomotorie
- Infettive

REUMATOLOGICI
Costocondriti
Fibromialgia
Sindrome del dolore miofacciale
Sindrome di Ehlers-Danlos
- Iperlassità articolare
- Iperelasticità

Sacroileite
Disfunzione dell'articolazione temporomandibolare (TMD)

DISTURBI DEL SONNO
Disturbo da movimenti periodici degli arti (PLMD)
Sonno non-ristoratore
Sindrome delle gambe senza riposo

URINARI
Cistite interstiziale
Vescica iperattiva
Prostatite

4:7 Differenziare fra Disturbi Depressivi / d'Ansia e Reazioni Psicologiche Secondarie alla ME/CFS

Come per le altre malattie croniche, reazioni emotive in risposta alla realtà di vivere con la ME/CFS sono comuni. Emozioni reattive possono includere lutto e rabbia per le perdite collegate alla malattia, frustrazione all'incapacità di fare cose, apprensione per i cambiamenti negativi come la potenziale perdita del lavoro e scoraggiamento generalizzato. Queste reazioni di adattamento non raggiungono ordinariamente il livello di un disturbo psichiatrico diagnosticabile; ma, in alcuni pazienti, un disturbo depressivo maggiore clinicamente diagnosticabile (MDD) o ansia possono coesistere con la ME/CFS. Qualche volta l'MDD e l'ansia possono precedere la malattia.

È importante distinguere reazioni psicologiche secondarie alla ME/CFS dall'MDD o dal disturbo d'ansia, senza una co-esistente ME/CFS e anche da MDD o disturbo d'ansia che coesistono con la ME/CFS. Questo può costituire una sfida[64,65] dal momento che molti sintomi, inclusa la fatica, il cambiamento nei livelli di attività, il sonno non ristoratore, la scarsa memoria e concentrazione, cambiamenti nell'appetito/peso si verificano tanto nella ME/CFS quanto nei disturbi depressivi e d'ansia.

Ciò nondimeno, possono essere identificate caratteristiche che distinguono la ME/CFS in modo relativamente distinto (elencate nella definizione di caso). In particolare, il malessere post-sforzo è un sintomo caratteristico della ME/CFS che non si vede nella MDD primaria. Inoltre, il verificarsi di ricorrenti sintomi simil-influenzali, mal di gola, linfonodi dolenti, intolleranza ortostatica e ipersensibilità a luce, rumore e farmaci può essere utile nel distinguere la ME/CFS dalla MDD primaria.

I sintomi tipicamente visti nei pazienti con MDD includono un tono dell'umore molto basso, pensieri suicidi, una perdita di interesse, di motivazione e/o di appagamento (anedonia) pervasiva e un senso di mancanza di valore o senso di colpa. Queste non si vedono nella ME/CFS pura.

Altre caratteristiche distintive sono le seguenti: 1. I pazienti con la depressione maggiore spesso si sentono meglio dopo un'aumentata attività, esercizio o sforzo di focalizzazione mentale, mentre i pazienti di ME/CFS spesso fanno esperienza di malessere post-sforzo (PEM). Per esempio una breve passeggiata può innescare il riacutizzarsi di sintomi di lunga durata. 2. Le fluttuazioni diurne nella ME/CFS tendono a mostrare il peggioramento dei sintomi nel pomeriggio mentre nel disturbo depressivo maggiore i sintomi più severi spesso capitano al mattino. Studi di ricerca mostrano che ci sono differenze biochimiche fra la ME/CFS e l'MDD.[114,115,123]

In alcuni pazienti con la ME/CFS, il disturbo depressivo maggiore si sviluppa e co-esiste con la malattia e il suicidio è un rischio. Se la depressione ha come caratteristica pensieri suicidi, il clinico dovrebbe eseguire una valutazione del rischio di suicidio e considerare di rinviare il paziente a una valutazione psichiatrica.

Infine, i pazienti con la ME/CFS (con o senza depressione in co-morbilità) generalmente hanno un forte desiderio di essere più attivi, ma spesso non possono; mentre i pazienti con la depressione maggiore potrebbero essere più attivi, ma non hanno desiderio di farlo.

L'ansia secondaria alla ME/CFS può comparire con la crisi dell'esordio della malattia e persistere dal momento che la malattia impatta la capacità di lavorare e le relazioni familiari. L'ansia secondaria può essere distinta dal disturbo di ansia generalizzato (GAD). Il GAD è caratterizzato da una preoccupazione eccessiva e sintomi fisici assortiti e il disturbo da panico ha come caratteristica attacchi di panico spontanei. Di contro, i sintomi della ME/CFS che non si trovano nella GAD e nel disturbo da panico includono il malessere post-sforzo così come sintomi endocrini e/o immunitari (vedi Scheda Diagnostica). Inoltre, i pazienti con disturbi d'ansia primari generalmente si sentono meglio

dopo l'esercizio, mentre l'esercizio peggiora i sintomi nei pazienti di ME/CFS. Infine il disturbo da panico è situazionale e ciascun episodio è di breve-durata, mentre la ME/CFS persiste per anni.

---

5. GESTIONE/TRATTAMENTO

L'esordio della ME/CFS impatta la capacità dell'individuo di lavorare, di mantenere relazioni familiari e sociali, di provvedere alla cura personale di base, e di mantenere una propria identità. Queste perdite improvvise possono innescare confusione e crisi. Eppure i pazienti spesso ricevono poco beneficio dal consultare i professionisti della salute a causa di 1. Scetticismo del medico nei confronti di persone con la ME/CFS che possono non sembrare malate e mostrano risultati normali agli esami fisici standard e ai test di laboratorio; e 2. assenza di un chiaro standard di cura per questi pazienti. Questi ostacoli, otre alle significative limitazioni della malattia e a famiglia e amici che non sono di supporto, possono portare il paziente a sentirsi demoralizzato, frustrato e arrabbiato.

Questo capitolo fornisce delle raccomandazioni primariamente per i pazienti di ambulatorio che sono in grado di recarsi alle visite in studio. Considerazioni speciali vengono fornite nel capitolo 7 per il sostanziale numero di pazienti con la ME/CFS che sono allettati, confinati in casa, o dipendenti da una sedia a rotelle.

5.1 Approccio al Trattamento

Data l'assenza di trattamenti curativi, la cura clinica della ME/CFS consiste nel trattare i sintomi e guidare i pazienti nell'autogestione. L'obiettivo è la riduzione dei sintomi e il miglioramento della qualità della vita basato su un rapporto terapeutico collaborativo. Sebbene non tutti i pazienti miglioreranno, il potenziale per il miglioramento, che va da una gamma da modesto a sostanziale, dovrebbe essere comunicato chiaramente al paziente.

Riconoscere che la malattia del paziente è reale faciliterà l'alleanza terapeutica e lo sviluppo di un piano di gestione efficace. Così, i pazienti possono essere grandemente sollevati dal sentire che i loro sconcertanti sintomi hanno un'etichetta diagnostica – un'importante validazione delle loro preoccupazioni. Il professionista può anche assicurare al paziente che i risultati normali sui test diagnostici non negano la realtà della malattia.

Una volta che è stata stabilita la diagnosi, un revisione dei sistemi rivelerà i sintomi più problematici e le preoccupazioni del paziente. Questi possono includere diversi dei seguenti: una fatica debilitante e limitazioni all'attività; disturbi del sonno; dolore; problemi cognitivi; sofferenza emozionale; intolleranza ortostatica; sintomi urologici e gastro-intestinali; problemi ginecologici.

Il piano di gestione clinica in questa sezione si focalizza sia su interventi non-farmacologici che su farmaci. Poiché molti pazienti hanno problemi di memoria a breve termine, può anche essere utile del materiale educativo scritto (ad es. appendice F). Anche molte organizzazioni di pazienti di ME/CFS locali, statali e regionali distribuiscono materiale educativo.

Per migliorare la gestione clinica, suggeriamo quanto segue:

- Raccomandare ai pazienti di portarsi una persona di sostegno (un membro della famiglia o un amico) per segnarsi i suggerimenti medici e fare una registrazione della visita per una successiva revisione da parte del paziente
- Ottenere una lista scritta dei sintomi più problematici del paziente
- Accordarsi con il paziente di focalizzarsi su un limitato numero di sintomi selezionati (anche uno solo) in modo da evitare di sovraccaricare il paziente.
- Le dosi dei farmaci cominciano basse e crescono lentamente

- Valutazioni continue del paziente nel corso di visite multiple

L'ordine dei sintomi di ME/CFS presentato sotto comincia con quelli considerati più trattabili.

5:2 Sonno

I pazienti con sonno non ristoratore si svegliano sentendosi non rigenerati o si sentono tanto stanchi quanto la sera prima. La sensazione di non essere ristorati può essere associata a rigidità o indolenzimento mattutino e annebbiamento mentale che può durare per un'ora o due. Pattern del sonno disturbati includono la difficoltà di addormentarsi o di rimanere addormentati, risvegli frequenti, o sonno simil-coma. L'ipersonnia si può verificare nelle fasi iniziali della malattia. Molti pazienti possono avere un disturbo del sonno diagnosticabile che può richiedere il consulto con uno specialista dei disturbi del sonno.

I seguenti suggerimenti per l'igiene del sonno possono essere utili ai pazienti[66]:

- Un'ora di attività rilassanti prima di andare a dormire
- Orari di andare a dormire e di risveglio regolari
- P*acing* (gestione misurata) delle attività durante il giorno per evitare l'esacerbazione dei sintomi che possono interferire con il sonno
- Evitare i pisolini dopo le 3 del pomeriggio e sostituirli con il riposo
- Trascorrere del tempo mattutino sotto il pieno spettro della luce o all'aperto, presso una finestra o con luce artificiale[67]
- Ridurre o limitare le bevande e i cibi che contengono caffeina
- Usare tappi per le orecchie o insonorizzare per i rumori, o dormire in una camera diversa senza un partner (che russa)
- Assicurarsi che la camera da letto sia molto scura usando una maschera del sonno o tende che blocchino completamente la luce
- Se incapaci di dormire, alzarsi e spostarsi in un'altra stanza per fare una leggera attività (leggere, musica soft, o nastri di rilassamento; non un computer, iPad o la TV) finché non viene sonno
- Evitare i tentativi di forzare il sonno
- Uno snack di carboidrati all'ora di andare a dormire può essere utile[124]

Farmaci (Tabella 5). Tutti i farmaci sedativi devono essere sicuri per l'uso a lungo termine e dovrebbero essere cominciati a basso dosaggio. Il farmaco dovrebbe esser preso presto a sufficienza da far sì che la sedazione cominci a fare effetto per intorno all'ora di andare a dormire. I pazienti inizialmente possono sentirsi intontiti al mattino, ma di solito questo migliora a mano a mano che i benefici diventano apparenti. Dovrebbe venire spiegato il rischio di effetti collaterali e della combinazione di farmaci che può produrre la sindrome da serotonina. In alcuni pazienti, si può sviluppare resistenza ai farmaci. Ruotare i farmaci può essere un modo più efficace di usare un solo medicinale.

Tabella 5
Farmaci per il sonno

Farmaco	Dose	Commento
Triciclici: Amitriptilina; Doxepina; Nortriptilina	5-100 mg	Prendere 1-2 ore prima di andare a letto. Può peggiorare la secchezza della bocca, la

		costipazione, l'intolleranza ortostatica, o causare sedazione diurna
Ciclobenzaprina	5-10 mg	Stesso commento che per i triciclici sopra
Trazodone	12.5-200 mg	Potrebbe essere quello che meno probabilmente perde di efficacia per il sonno
Questiapina	12.5-100 mg	Può causare aumento di peso o sintomi extrapiramidali
Gabapentin	100-1500 mg	Può aiutare con il dolore notturno e la sindrome delle gambe senza riposo
Pregabalin	50-450 mg	Può aiutare con il dolore notturno, ma per alcuni è molto sedativo
Anti-istaminici: Prometazina Difenidramina	 10 mg 50 mg	Effetti collaterali anticolinergici
Clonazepam	0.25-1 mg	Per gambe senza riposo, spasmi muscolari o ansia
Orfenadrina	100 mg	Per gambe senza riposo o spasmi muscolari (non disponibile ovunque)
Ropinirolo o Pramipexolo	0.125-0.25 mg	Per le gambe senza riposo o gli spasmi muscolari (non è disponibile ovunque)
Melatonina	1-3 mg o più, 2-3 ore prima di andare a dormire	Può aiutare i pazienti che hanno i ritmi circadiani alterati
Zolpidem	2.5-10 mg	Breve durata di azione può condurre a insonnia di rimbalzo
Zopiclone	7.5 mg	Breve durata di azione può condurre a insonnia di rimbalzo

Mirtazapina	7.5-15 mg	Può causare sedazione diurna; si può sviluppare resistenza

5:3 Dolore

Il dolore persistente nella ME/CFS, sia diffuso che localizzato, può variare da leggero a severo. In alcuni casi i pazienti possono sentire dolore alla minima stimolazione come un tocco gentile. I mal di testa possono essere particolarmente problematici e sono spesso di tipo emicranico. Se il dolore diffuso è una grave lamentela, può essere suggerita una valutazione di fibromialgia.

Interventi non farmacologici utili possono includere il *pacing* (gestione misurata) dell'attività, fisioterapia, stretching, massaggi, agopuntura, idroterapia, chiropratica, yoga, Tai Chi e meditazione (risposta di rilassamento).[68,69] Prendete in considerazione anche impacchi caldi o freddi, bagni caldi, linimenti muscolari, massaggi elettrici, TENS (stimolazione nervosa elettrica transcutanea) e rTMS (stimolazione magnetica transcranica). Questi approcci possono essere efficaci da soli o in varie combinazioni. Tuttavia, possono anche essere mal-tollerati, inaccessibili o dal costo proibitivo. È importante trattare il dolore localizzato, ad es., l'artrite o l'emicrania, perché può amplificare il dolore generalizzato nella ME/CFS.

Farmaci (Tabella 6). Per il trattamento del dolore nella ME/CFS, dovrebbe essere prescritta la dose efficace più bassa e aumentata con cautela. I pazienti con dolore severo possono aver bisogno di analgesici e narcotici più forti. Sebbene gli oppiacei siano scoraggiati per il trattamento degli stati di dolore cronico, potrebbero essere benefici in alcuni casi. Il loro uso richiede una chiara motivazione con documentazione. I professionisti dovrebbero considerare di rinviare tali pazienti a specialisti del dolore.

Tabella 6
Farmaci per il dolore

Farmaco	Dose	Commenti
Acetaminophen Paracetamolo	500-1000 mg al bisogno, ogni 8 ore	Spesso inefficace
Aspirina	300-600 mg al bisogno, ogni 6-8 ore	Spesso inefficace
FANS Diclofenac Naproxen	 75-100 mg al dì 500-1000 mg al dì	Spesso inefficace. Può esacerbare la gastrite e ridurre la funzione renale.
Triciclici		Utili per la gran parte del dolore cronico, vedi sezione sul sonno
SNRI: Duloxetina Milnacipran	 20-90 mg al dì 25-100 mg due vote al dì	Può aumentare la sudorazione, la pressione sanguigna o le pulsazioni
Narcotici: Codeina fosfato Oppiacei come ossicodone, idrocodone; morfina	La dose varia, consultare le linee guida	Costipazione /assuefazione I narcotici andrebbero evitati se possibile
Tramadolo	50-100 mg, al dì, ogni 6-8 ore	Rischio di crisi e interazione con

		farmaci che alzano la serotonina

5:4 Fatica e Malessere Post-Sforzo

I pazienti con la ME/CFS fanno esperienza di una fatica anormale che è sia più intensa che qualitativamente differente dalla normale stanchezza. La fatica nella ME/CFS può assumere diverse forme[70]: fatica post-sforzo (essere esausti in modo anormale o debolezza muscolare a seguito di un'attività fisica o cognitiva minore), sentirsi come se si avesse l'influenza in modo persistente, nebbia mentale (l'essere esausti mentalmente per sforzi cognitivi quotidiani), e fatica nervosa/iperattiva (sentirsi iper-stimolati quando si è molto stanchi).

Il tipo di fatica che è una caratteristica centrale della ME/CFS è il malessere post-sforzo (post-exertional malaise, PEM). La* PEM è l'esacerbazione della fatica e di altri sintomi (ad es. difficoltà cognitive, mal di gola, insonnia) a seguito di una minima attività fisica o mentale, che può perdurare per ore, giorni o anche settimane. La PEM può essere collegata a un anormale metabolismo energetico.

L'energia per le attività fisiche viene prodotta attraverso due sistemi fisiologici: 1. Il metabolismo anaerobico è il pathway metabolico predominante durante i primi 90 secondi di esercizio; 2. Il sistema aerobico/ossidativo è la primaria fonte di energia durante le attività fisiche che durano più di 90 secondi. Poiché la maggior parte delle attività fisiche quotidiane superano i 90 secondi, il sistema aerobico è tipicamente usato per produrre il nucleotide adenosina trifosfato (ATP) che rilascia energia, a un ritmo stabile in modo da portare a termine le attività della vita quotidiana. Nei pazienti con la ME/CFS, il metabolismo aerobico può essere compromesso.[23,57,58] Così, ogni sforzo fisico che supera i 90 secondi può utilizzare un sistema aerobico disfunzionale, che conduce a fare affidamento di più sul metabolismo anaerobico. Questo sbilanciamento può essere collegato ai sintomi prolungati e ai deficit funzionali associati alla PEM.

Attività ed esercizio

Le attività della vita quotidiana utilizzano energia e sono in se stesse esercizio. Queste attività possono costituire un ammontare ottimale di esercizio per alcuni pazienti e un ammontare eccessivo per altri mentre per alcuni pazienti aggiungere un adeguato programma di esercizio (terapia dell'esercizio) può migliorare la funzionalità e la qualità della vita. Tuttavia, non si è visto che l'esercizio produca una cura a lungo termine per la ME/CFS e gli studi non hanno dimostrato che l'esercizio annulli i cambiamenti patofisiologici trovati in questa patologia. Deve essere usata attenzione nell'assicurarsi che un programma di esercizio non superi la soglia di energia del paziente, perché per moti pazienti, aggiungere un programma di esercizio non giudizioso ha causato malessere post-sforzo e il deterioramento della funzionalità. Ogni programma di esercizio non dovrebbe prendere la priorità sulle attività della vita quotidiana.

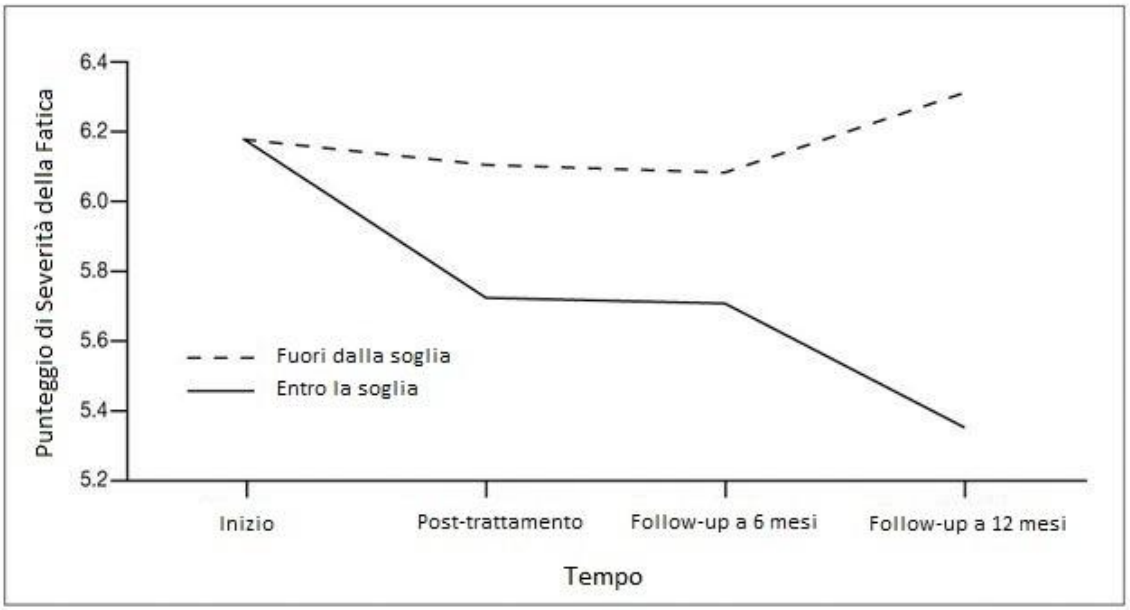
Gestire i sintomi post-sforzo: *Pacing* e soglia di energia

Il miglioramento della fatica può essere facilitato consigliando ai pazienti di gestire in modo misurato (*pacing*) o di "spalmare" le attività in modo che lo sforzo continuo rimanga sotto la soglia del riacutizzarsi dei sintomi post-sforzo[71] (Figura 2). Per esempio, piuttosto che completare un'attività domestica in un'unica spinta ininterrotta, i compiti possono essere divisi in pezzetti più piccoli con inframmezzati intervalli di riposo. Rimanere più attivi possibile evitando contemporaneamente un sovra-sforzo che peggiora la fatica delinea una zona ottimale di attività definita la "soglia di energia". Un diario delle attività[118] (appendice D) può essere utile nell'identificare le attività personali che stanno all'interno o superano quell'intervallo ottimale.

*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*).

Figura 2

La Severità della Fatica Declina Quando i Pazienti Rimangono Entro la Soglia di Energia[71]



Pacing

Per rimanere entro la soglia di energia, alcuni pazienti hanno bisogno di diminuire la propria attività mentre altri hanno bisogno di fare attentamente e selettivamente di più. Molte persone con la ME/CFS erroneamente fanno troppo esercizio in un tentativo di ridurre la fatica e gli altri sintomi. Inoltre, medici ben-intenzionati potrebbero raccomandare l'esercizio ai pazienti con la ME/CFS usando linee guida intese per persone sane. Tali linee guida sono generalmente inappropriate e spesso controproducenti in questa malattia. Perciò, i professionisti potrebbero spingere i pazienti in modo troppo forte e i pazienti stessi potrebbero spingersi in attività che peggiorano i loro sintomi, e questo scoraggia ulteriore esercizio. Il peggioramento dei sintomi dopo l'esercizio può risultare da un sottostante problema aerobico.[23,57,58] L'ammontare ottimale di esercizio individualizzato è di solito ben al di sotto delle raccomandazioni standard per le persone sane, evita i sintomi post-sforzo e promuove il miglioramento.

Raccomandazioni sull'attività.

Dovrebbe essere sviluppato un piano di attività individualizzata in collaborazione con il paziente.[72,73] Anche un consulto con dei professionisti di riabilitazione che si intendano di ME/CFS sarebbe desiderabile. Ogni esercizio o programma di attività dovrebbe cercare di minimizzare gli effetti negativi dello sforzo sulla funzione aerobica compromessa. Inizialmente, il grado di limitazione all'attività del paziente dovrebbe essere valutato usando una classificazione dello status funzionale come la Scala di Capacità Funzionale (Appendice C). Questa scala a 10 punti varia da 10, per il livello di una persona senza sintomi, a 0 per pazienti che sono confinati a letto e incapaci di svolgere le attività della vita quotidiana.

Pazienti severamente ammalati, punteggio di capacità funzionale 0-3 (appendice C). Vedi sezione 6:1.

Pazienti ammalati meno severamente, (punteggio di capacità funzionale 3-5 (Appendice C). Fare esercizio stando sdraiati dovrebbe essere consigliato quando l'esercizio in piedi o seduti è mal tollerato. Inizialmente, un esercizio di allenamento a intervalli dovrebbe cominciare con uno stretching gentile per migliorare la mobilità usando intervalli di 90 secondi o meno. Il paziente dovrebbe riposare fra gli intervalli finché non si è verificato il completo recupero. Intervalli addizionali possono essere aggiunti quando gli esercizi di stretching non innescano i sintomi post-sforzo. In seguito si può iniziare l'allenamento di resistenza con bande elastiche e pesi leggeri. Se la resistenza migliora, possono essere aggiunti intervalli di allenamento di breve durata come la camminata a passo rilassato.

Pazienti ad alto funzionamento, punteggio di capacità funzionale 5-9 (Appendice C). L'allenamento ad intervalli può cominciare con una camminata a un passo rilassato, nuoto o pedalate su una cyclette.[74] La durata iniziale può variare da 5-15 minuti al giorno a seconda di quanto il paziente possa fare senza provocare il divampare dei sintomi. Questi pazienti ad alta funzionalità possono anche beneficiare di yoga adattivo e Tai Chi. Il miglioramento progressivo non si ottiene sempre. Molti pazienti raggiungono un plateau, dopo il quale non si verificano ulteriori miglioramenti. Sono anche comuni fluttuazioni nella severità della malattia e possono richiedere che i pazienti modifichino le proprie attività per un periodo di tempo.

Farmaci per la fatica e i sintomi post-sforzo (Tabella 7)

A causa delle difficoltà nel prescriverle, del costo e della limitata efficacia, può essere necessario riservare i farmaci per la fatica per l'assistenza funzionale a eventi speciali nella vita del paziente, ma che potenzialmente lo lasciano esausto (ad es. un matrimonio o un concerto). Se il farmaco è efficace, il monitoraggio attento dell'attività è raccomandato, i pazienti dovrebbero evitare di superare il proprio limite individuale di attività, dal momento che questo può provocare un peggioramento dei sintomi.

.

Tabella 7
Farmaci per la fatica

Farmaco	Dose	Commenti
Modafinil	100-200 mg al dì	Senza successo in studi formali
Armodafinil	150-250 mg al dì	
Metilfenidato	5-20 mg tre volte al giorno	Beneficio da moderato a marcato, in modo aneddotico, ma si sviluppa resistenza se usato quotidianamente; può esserci assuefazione
Desamfetamina	5-10 mg tre vote al giorno	Di successo, in qualche maniera, in piccoli trial; potrebbe portare assuefazione. Si può sviluppare resistenza se usato quotidianamente; può avere effetto sulla pressione sanguigna e le pulsazioni
Caffeina		I pazienti spesso si auto-medicano con prodotti che contengono caffeina (ad es. bevande, supplementi, pastiglie); può disturbare il sonno se presa in là nella giornata

5:5 Problemi cognitivi

Le difficoltà cognitive del paziente possono essere gestite in qualche misura seguendo i seguenti suggerimenti:

- Usando un "diario della memoria" per scriversi le cose in un unico posto (e provare a non perdere il diario)
- Sviluppare abitudini come lasciare le chiavi o gli occhiali o parcheggiare l'auto sempre nello stesso posto.
- Quando possibile, evitare situazioni che comportano un bombardamento multisensoriale e attività a ritmo-veloce
- Limitare la durata e l'intensità degli sforzi cognitivi (una forma di *pacing* - vedi sezione 5:4)
- Limitare o fermare gli sforzi cognitivi quando si scatenano i sintomi cognitivi

Farmaci per i problemi cognitivi (Tabella 8)

Gli stimolanti sembrano funzionare meglio quando il paziente descrive eccessiva "sonnolenza" diurna rispetto a "stanchezza". La sonnolenza è proposta da un punteggio >10 sulla scala della sonnolenza di Epworth. Questo può giustificare un check-up per disturbi del sonno primari.

Tabella 8
Farmaci per i Problemi Cognitivi

Farmaco	Dose	Commenti
Metilfenidato	5-20 mg tre volte al giorno	Può portare assuefazione
Desamfetamina	5-10 mg tre vote al giorno	Può avere effetto su pressione e pulsazioni; può portare assuefazione
Sali di anfetamina	5-20 mg tre volte al giorno	Può avere effetto su pressione e pulsazioni; può portare assuefazione
Modafinil	100-200 mg al dì	Cominciare con una piccola dose e aumentare lentamente fino alla dose più efficace
Armodafanil	150-250 mg al dì	Cominciare con una piccola dose e aumentare lentamente fino alla dose più efficace
Caffeina		I pazienti spesso si auto-medicano con prodotti che contengono caffeina, può disturbare il sonno se presa in là nella giornata

5:6 Gestire la Depressione, l'Ansia e lo Stress dell'Istruzione, Supporto e Capacità di Coping

Per differenziare fra sintomi di depressione e ansia secondari alla ME/CFS e i disturbi depressivo maggiore e d'ansia vedi la sezione 4:7. Se la depressione prende l'apparenza di un disordine depressivo maggiore (MDD) e se sono presenti pensieri suicidi, potrebbe essere necessario un rinvio a uno specialista.

Interventi utili includono:

- Educare il paziente e i familiari sulla malattia, in modo che il paziente possa capire che cosa gli/le stia succedendo e in

modo che i familiari possano fornire assistenza utile e supposto al paziente

- Aiutare il paziente e la famiglia a trovare attività di basso-sforzo utili e piacevoli (musica, rilassamento pre-registrato, osservare la natura). Tali attività possono assistere il paziente nello sviluppare un senso che la vita può essere appagante e può anche ridurre i sintomi di ansia, depressione e afflizione e diminuire la fatica[75,76]
- Sviluppare abilità di coping come strategie per ridurre rabbia, preoccupazione e catastrofizzazioni e abilità per migliorare la tolleranza in questa difficile malattia. Sono disponibili buone risorse per guidare i pazienti verso lo sviluppo di abilità di coping efficaci.[64,77]
- Rinviare, se necessario, a counseling di supporto, preferibilmente a un professionista che abbia familiarità con la ME/CFS.
- Rinviare a un gruppo di supporto sulla ME/CFS o a servizi di volontariato. Gruppi di supporto riusciti hanno una guida efficace e una programmazione positiva che evita il semplice scambiarsi di lamentele.

Farmaci per la depressione. Per i pazienti che sono clinicamente depressi, i farmaci possono qualche volta migliorare l'umore e ridurre la fatica. I farmaci dovrebbero essere iniziati con una dose bassa. Per il miglioramento ci può vuole qualche settimana. Possibili effetti collaterali degli anti-depressivi, particolarmente la sedazione e l'ipotensione ortostatica, possono peggiorare la fatica e in alcuni pazienti si verifica labilità autonomica. Il farmaco scelto spesso si basa sul profilo degli effetti collaterali e sulla risposta del paziente.

5:7 Terapia Cognitivo Comportamentale

La CBT è un intervento psicoterapeutico molto pubblicizzato e dibattuto per la ME/CFS che affronta le interazioni fra pensieri, emozioni e comportamento. Si focalizza su problemi correnti e segue uno stile strutturato di intervento che di solito include un programma di attività graduata. La CBT può migliorare le strategie di coping e/o assistere nella riabilitazione, ma la premessa che la terapia cognitiva (ad es. cambiare le "convinzioni di malattia") e che l'attività graduata possa "invertire" o curare la malattia non è supportato dai dati dei risultati postintervento.[78, 79]

Nella pratica medica di routine, la CBT non produce risultati clinicamente significativi per i pazienti con la ME/CFS.[80,82] Inoltre la mancanza di professionisti di CBT che si specializzano in questa malattia (psicologi, assistenti sociali, o infermieri) indicano che la CBT può non essere una opzione per molti pazienti con la ME/CFS. Informazioni più dettagliate sui protocolli della CBT e la controversia intorno alle sue applicazioni nella ME/CFS è presentata altrove.[82,83]

5:8 Gestione dei Problemi Correlati all'Intolleranza Ortostatica (OI) e sintomi cardiovascolari. Molti pazienti hanno sintomi che suggeriscono l'OI, come stordimento, vertigini, palpitazioni e sentirsi sul punto di svenire. Si suggerisce loro di alzarsi lentamente, specialmente quando si alzano al mattino o durante la notte. Dovrebbe essere evitato lo stare in piedi in modo prolungato. L'uso di calze pressorie o sollevare le gambe mentre si è seduti può prevenire il ristagno del sangue negli arti. Inoltre l'esercizio in posizione sdraiata è spesso tollerato meglio (ad es., nuotare, cyclette orizzontale o esercizi sdraiati per terra o sul letto).

La gestione alimentare della OI è intesa ad aumentare il volume sanguigno. Sale extra o elettroliti misti nella dieta (cibi salati, aggiunta di sale a tavola, pastiglie di sale) insieme a un maggiorato importo di fluidi orali può aiutare a superare l'ipotensione e la tachicardia posturale. Questa raccomandazione è l'equivalente di un pizzico di semplice sale ogni 2-3 ore nel corso del giorno e uno snack salato prima di andare a dormire. Sale e fluidi dovrebbero sempre essere aumentati prima e dopo l'esercizio.

Fludrocortisone, 0.1-0.2 mg/al dì, può migliorare i sintomi attribuibili alla ipotensione e la ipovolemia in alcuni pazienti, ma può non essere efficace a lungo termine. La pressione sanguigna e gli elettroliti dovrebbero essere monitorati regolarmente nei pazienti che prendono fludrocortisone, con integratori di potassio se necessario. Il rischio di esaurimento di potassio può essere ridotto mangiando una banana o un kiwi quotidianamente. Una bassa dose di beta-bloccanti, come l'atenololo (25-50 mg) o il propranololo (10-20 mg), possono essere utili nel controllare la tachicardia o le palpitazioni associate all'ipotensione posturale.

Problemi gastrointestinali. Molti pazienti con ME/CFS fanno esperienza di sintomi gastrointestinali incluso reflusso, indigestione, nausea, vomito, gonfiore, dolore e sindrome dell'intestino irritabile. Lo svuotamento gastrico lento può essere presente. In generale, la gestione alimentare (vedi sotto) e trattamenti sintomatici conservativi convenzionali sono consigliati. Una parte di questi pazienti avranno intolleranza al glutine e/o al lattosio, intolleranza al fruttosio, altre sensibilità a cibi, o crescita batterica eccessiva nell'intestino tenue. Queste possibilità devono essere escluse durante il check up iniziale. Ogni cambiamento nei sintomi gastrointestinali dovrebbe venire indagato.

Sintomi urinari. Molte persone con la ME/CFS hanno sintomi urinari di frequenza, disuria e dolore alla vescica. Una volta che è stata esclusa un'infezione, dovrebbero essere prese in considerazione altre possibilità, inclusa la cistite interstiziale, instabilità del detrusore, sindrome uretrale o endometriosi. Il medico trattante può voler rinviare il paziente a uno specialista per la diagnosi e/o il trattamento.

Allergie. Molti pazienti con la ME/CFS soffrono di allergie che possono peggiorare i sintomi durante la ricaduta. Può essere adeguato il trattamento con spray nasali, inalatori o applicazioni cutanee topiche, ma molti avranno bisogno di usare un anti-istaminico orale. Una anti-istamina non-sedativa può essere usata durante il giorno e una antistamina sedativa di notte. I sintomi di allergia non dovrebbero essere confusi con sensibilità e intolleranze, che non sono collegate all'istamina.

Sensibilità chimica multipla (MCS). Un certo numero di pazienti con la ME/CFS hanno anche la MCS. Piuttosto che una risposta allergica, la loro sensibilità è a bassi livelli di specifici odori o sostanze chimiche, che causano una esacerbazione dei sintomi. Per esempio, profumi, fumo di sigaretta, detersivi, vernici, colla e molti altri odori possono causare problemi. Questi pazienti possono necessitare di consigli su come evitare le sostanze chimiche ambientali che scatenano i sintomi.[84] I pazienti con sensibilità alimentari multiple che evitano gruppi di cibi possono necessitare di consulenza alimentare per ruotare i propri cibi per evitare la malnutrizione.

Infezioni e fattori immunologici. In alcuni casi di ME/CFS sono stati trovati un certo numero di infezioni virali, batteriche o parassitiche (ad es., herpes virus, enterovirus, B. burgdorferi, micoplasma, G. lamblia).[15] Sulla base delle osservazioni cliniche, l'uso di antibiotici a lungo termine, di anti-parassitari o di terapia antivirale può essere benefica per quei pazienti dove la presenza di patogeni è stata confermata. Sebbene i risultati iniziali di alcune nuove terapie farmacologiche per varie infezioni virali nella ME/CFS sembrino promettenti,[85-89] i protocolli di trattamento sono spesso complicati e rimangono non-testati in trial controllati. Inoltre, reazioni avverse, lo sviluppo di una resistenza al farmaco, e i costi sono preoccupazioni significative. Il rinvio a uno specialista che ha esperienza nei test e negli interventi terapeutici per questi sottogruppi di pazienti può essere utile. Dal momento che fattori immunologici sembrano giocare un ruolo nella ME/CFS, immunomodulatori come l'isoprinosina (Imunovir®) possono essere utili in selezionati pazienti. Se l'esperienza clinica è limitata, può essere utile il consiglio di uno specialista. Sulla base di due trial randomizzati[90, 91] si è visto che il farmaco sperimentale rintatolimod (Ampligen®) ha portato beneficio ai pazienti più invalidi. Il farmaco è attualmente nella fase III dei trial clinici e non è approvato dalla FDA. È disponibile per i pazienti negli Stati

Uniti solo attraverso la partecipazione a uno studio open-label di recupero dei costi e rimane costoso per i pazienti che hanno i requisiti. Infine, è stato trovato benefico per i pazienti con la ME/CFS il rituximab, un anticorpo monoclonale anti CD20 primariamente usato come farmaco oncologico, in un piccolo trial randomizzato[117].

5:9 Gestione Alimentare. Sebbene nessuna dieta speciale basata sulle evidenze sia disponibile per la ME/CFS, i programmi alimentari sono popolari con molti pazienti. È consigliata una buona nutrizione con una dieta bilanciata. È meglio evitare eccessi in cibi specifici così come cibi ricchi e grassi, zuccheri e caffeina. Può essere utile mangiare pasti piccoli inframmezzati con snack. Per aiutare a controbilanciare i rischi di osteoporosi per mancanza di vitamina D, dovrebbero essere incorporati nella dieta prodotti caseari se non è presente intolleranza al lattosio o reazione allergica al latte e ai prodotti del latte. Inoltre, siccome può essere riferita intolleranza all'alcool (che causa sedazione), l'uso di alcool dovrebbe essere minimizzato o evitato.

Alcune persone che attribuiscono la loro ME/CFS a intolleranze alimentari eviteranno attentamente certi cibi. Le intolleranze al glutine e/o al lattosio, non poco comuni nella ME/CFS, richiedono una dieta priva di glutine o lattosio. Ammesso che queste intolleranze siano state escluse, un approccio rotazionale, piuttosto che un evitamento assoluto, può diminuire possibili reazioni negative al cibo.

Sebbene non ci siano prove che i pazienti con ME/CFS soffrano di candidosi le diete intese a combattere la candidosi e le allergie sono piuttosto popolari e molti pazienti ritengono che siano utili. Infine, alcuni pazienti con sintomi gastrointestinali hanno riportato benefici da una "dieta della permeabilità intestinale"[92] in combinazione con L-glutammina o butirrato.

Integratori alimentari. I pazienti con la ME/CFS devono assicurarsi di assumere almeno la RDA di vitamine e minerali. Questo non è sempre possibile usando le fonti alimentari. Un multivitaminico adeguato e una separata preparazione multivitaminica assicurerà che almeno le RDA di vitamine e minerali siano assunte in proporzioni corrette.

Vitamina D. Poiché nella ME/CFS si trova spesso deficienza di vitamina D[63], vitamina D addizionale può essere necessaria per raggiungere un livello ottimale, che può ridurre il rischio di osteoporosi, cancro, malattie cardiache, infarto e altre patologie.[93]

Vitamina B12 e Complesso-B. I livelli di vitamina B12 nel fluido cerebrospinale possono essere esauriti in alcuni pazienti di ME/CFS[94], e un trial di iniezioni settimanali di idrossicobalamina 1000µg per sei settimane (o magari più a lungo) può essere utile. Non ci sono notizie di rischi seri o effetti collaterali, nonostante gli alti livelli di sangue raggiunti. Un integratore del complesso B eviterà una concorrente deficienza di vitamina B.

Acidi grassi essenziali. Il supplemento di acidi grassi essenziali nella ME/CFS ha prodotto un miglioramento dei sintomi e un più grande spostamento verso normali livelli di concentrazione di acidi grassi cellulari nei pazienti trattati, in alcuni studi[95]. L'acido eicosapentanoico, un acido grasso essenziale, è un gran componente di olio di pesce omega-3. Questa sostanza è stata benefica nel ridurre i sintomi per alcuni pazienti. Addizionali cofattori di vitamine e minerali, incluse biotina, niacina, acido folico, vitamina B6, vitamina B12, vitamina C, selenio, zinco, e magnesio[96], possono essere di sostegno insieme all'integrazione di acidi grassi essenziali.

CoQ10. La ricerca ha mostrato che il CoQ10 nel plasma è significativamente più basso in un sostanziale numero di pazienti con la ME/CFS rispetto ai controlli sani e i livelli di plasma sono inversamente collegati alla severità dei sintomi di ME/CFS.[122,135] L'esperienza clinica ha trovato che alcuni pazienti mostrano un miglioramento dopo il trattamento con il coQ10 ad una dose di 100-400 mg al giorno. Quando efficace, l'integratore deve essere preso a lungo termine per mantenere l'efficacia.

Zinco. Un apporto inadeguato di zinco può contribuire a diminuire la funzione delle cellule natural killer e la disfunzione immunitaria cellulomediata.[97] Una preparazione multi-minerale può assicurare il corretto bilanciamento fra zinco e rame.

Erbe. L'uso dei pazienti di rimedi erboristici/naturali dovrebbe essere identificato per rivelare possibili effetti collaterali e evitare possibili conflitti con i farmaci prescritti. I pazienti possono non sapere che "naturale" non significa necessariamente "migliore" o "sicuro". Come per i farmaci, piccole dosi dovrebbero essere usate inizialmente con avvertimenti su reazioni avverse. Alcune erbe con effetti farmacologici sono state tradizionalmente incorporate nella dieta, ad esempio infusi alla menta piperita, zenzero o camomilla per i sintomi gastrointestinali o per migliorare il sonno.

Gli avvertimenti sono appropriati per diversi dei prodotti in larga parte non regolati. I gliconutrienti, le foglie d'olivo e il picnogenolo (corteccia di pino), sono stati pubblicizzati come potenziali cure per la ME/CFS, ma nessuna osservazione clinica né evidenza pubblicata supporta il loro uso. Non si è visto, nella letteratura medica, che prodotti che dichiarano di essere un sostegno per il sistema immunitario riducano i sintomi. Molti dei cosiddetti preparati di supporto surrenale contengono steroidi, che possono avere effetti collaterali in coloro che non ne hanno bisogno, specialmente se interrotti di colpo. Gli steroidi dovrebbero solo essere prescritti da un medico.

5:10 Approcci complementari e alternativi. Si è visto che in alcuni pazienti possono essere utili alcuni trattamenti complementari e alternativi. L'agopuntura, il massaggio e la chiropratica sono trattamenti per il dolore relativamente accertati, e sono trattati nella sezione relativa al dolore. Sfortunatamente i pazienti con la ME/CFS spesso provano trattamenti costosi, non accertati e ipotetici nella speranza di una cura. Una revisione degli studi su tali terapie non accertate ha rivelato in genere metodologie scarse e poca evidenza di effetti che non siano più di modesti. Evidenza equivoca è stata trovata per l'omeopatia e il biofeedback. Informazioni più dettagliate si possono trovare in articoli recenti.[98,99]

5:11 Prognosi. La prognosi della ME/CFS è piuttosto variabile. La malattia di solito comincia improvvisamente con sintomi "simil-influenzali", ma in alcuni pazienti l'esordio è graduale e in sintomi si sviluppano in mesi o anni. I pazienti possono essere molto malati all'esordio della malattia ma la maggior parte dei pazienti riporta miglioramenti, raggiungendo un plateau, nel giro di cinque anni da quando si sono ammalati. La severità della malattia varia da estremi in cui i pazienti sono completamente confinati a letto ad altri che sono in grado di uscire a lavorare. Le remissioni e le ricadute sono comuni. Nel tempo, molti pazienti migliorano a sufficienza da non conservare più la propria diagnosi di ME/CFS, ma non tornano nemmeno al loro livello di funzionamento pre-malattia.[126,130] Il ripristino alla piena salute premalattia è rara negli adulti, ma più comune nei bambini.[130] I pazienti che migliorano spesso hanno bisogno di più riposo dei loro coetanei. Alcuni pazienti possono lentamente peggiorare. I pazienti con la ME/CFS che hanno anche la FM è meno probabile che migliorino dei pazienti con la sola ME/CFS.[129]

Una rassegna di 14 studi ha trovato che guarisce in media il 5% dei pazienti (estensione 0–31%); il 40% dei pazienti sono migliorati nei successivi controlli (estensione 8–63%); l'8-30% sono tornati a lavorare; il 5-20% di pazienti ha riportato un peggioramento[10].

Fattori di rischio per la severità della malattia sono:

- La severità della malattia all'esordio[126]
- Lo standard della gestione iniziale della malattia (ad es. una diagnosi tarda o un sovrasforzo nei primi stadi della malattia è probabile che conducano a deterioramento)[126,127]
- Avere una madre con la malattia[127]

Mortalità. La morte, nei pazienti di ME/CFS, di solito si certifica come causata da un'altra

malattia co-esistente e non come causata dalla ME/CFS, per cui il tasso di mortalità è difficile da determinare. I dati preliminari da uno studio hanno trovato che il suicidio, le malattie cardiache e il cancro sono le cause principali di morte nei pazienti con ME/CFS e che le età mediane di morte per queste cause sono ben al di sotto le medie nazionali.[132] Un altro studio ha trovato che i tassi di mortalità per tutte le cause di persone con la ME/CFS non erano significativamente differenti dai tassi di mortalità standardizzati.[131] Il clinico e il paziente dovrebbero rimanere attenti all'emergere di preoccupazioni di salute collegate all'invecchiamento, all'immobilità e ad altre malattie croniche e il potenziale per esiti sconosciuti di questa malattia che possono condurre a morte prematura.

5:12 Follow up

I pazienti con ME/CFS necessitano regolare rivalutazione e follow-up per gestire i loro sintomi più invalidanti e per ri-confermare o cambiare la diagnosi. Sebbene i pazienti possano presumere che nuovi sintomi siano parte della ME/CFS, si possono sviluppare altre malattie con sintomi non caratteristici della ME/CFS e dovrebbero essere indagate. Ogni paziente che faccia esperienza di un peggioramento dei sintomi o all'esordio di sintomi nuovi e/o addizionali dovrebbe essere incoraggiato a tornare nello studio del medico. Inoltre, dovrebbe essere fatto un follow-up annuale che includa una revisione dei sintomi, un esame fisico, una valutazione della capacità funzionale, uno screening di routine (Tabella 1), e una revisione del piano di gestione/trattamento del paziente.

---

6. PREOCCUPAZIONI CLINICHE CORRELATE

6:1 Il Paziente Severamente Ammalato / A più Basso Funzionamento: Considerazioni Speciali

I pazienti di ME/CFS severamente ammalati / con un basso funzionamento (capacità funzionale 0-4, Appendice C) possono essere confinati in casa, dipendenti da una sedia a rotelle o confinati a letto per mesi o anni. Alcuni si riprendono a gradi variabili e sono in grado di funzionare fuori casa. Alcuni pazienti funzionali possono deteriorare e diventare confinati in casa. I pazienti confinati in casa sono un distinto sottogruppo di pazienti con la ME/CFS che richiedono una gestione specificatamente cucita sulle loro necessità.[125]

Sono disponibili pochi dati pubblicati sulle caratteristiche di questo gruppo perché possono fare raramente visite negli studi medici, fare telefonate, o rispondere ai questionari di ricerca. Sebbene la prevalenza degli studi non siano disponibili per i pazienti confinati in casa, la letteratura profana suggerisce che forse il 25% dei pazienti di ME/CFS siano così tanto invalidi. Questa stima è supportata da uno studio che usa gli actigrafici in cui si è trovato che il 25% di un ampio campione ha "pattern di attività pervasivamente passivi".[9]

La valutazione di questi pazienti rivela profonda debolezza e un alto grado di severità dei sintomi, specialmente: severa limitazione di attività fisica e mentale; ipersensibilità a luce, suono, tatto, certi cibi e farmaci. Altre manifestazioni possono includere intolleranza ortostatica, difficoltà a parlare e a deglutire; altre comorbidità; sincopi atipiche (di tipo assente) e mioclono. La deficienza di vitamina D può condurre a osteopenia nei pazienti confinati in casa. Alcuni di questi pazienti possono essere molto spaventati e combattono contro sentimenti di frustrazione, disperazione e rabbia. Potrebbero necessitare di aiuto a imparare ad adattarsi al loro livello di invalidità.

Molti pazienti confinati in casa avranno bisogno di assistenza domestica. Tale cura può essere fornita da un membro della famiglia o da aiuto professionale. I *caregiver* di casa forniscono assistenza con la cura del paziente, la gestione

continua del paziente e il supporto del morale del paziente. Coloro che offrono cura sono spesso soggetti a considerevole stress nel servire i bisogni dei pazienti.

I pazienti più severamente ammalati (0 nella Scala di Capacità Funzionale – Appendice C) possono essere confinati a letto e manifestano alcuni dei questi sintomi e invalidità:

- Dolore quasi costante che può peggiorare anche con la più lieve stimolazione (ad es., un tocco leggero)
- Nausea severa e l'incapacità di nutrirsi da soli che può necessitare l'alimentazione con sondino
- L'incapacità di camminare e usare il water, possibilmente richiedendo l'uso di una bottiglia, padella, pannoloni o catetere
- L'incapacità di fare una doccia e la difficoltà a tollerare un bagno a letto
- Ipersensibilità a luce, suono e odori
- Difficoltà a comunicare i propri bisogni a chi si prende cura di loro a causa delle difficoltà a parlare o dell'essere esausti
- L'incapacità di girarsi nel letto
- Episodi di immobilità degli arti
- Compromissione di memoria a breve termine
- Incapacità a volte di riconoscere i propri amici
- Cattiva tolleranza a molti medicinali al solito dosaggio

Considerazioni che possono essere utili per i severamente ammalati includono:

- Un ambiente molto quieto, che può includere una stanza oscurata o indossare mascherine per gli occhi
- Limitare l'attività mentale (come leggere, scrivere, fare di conto, o concentrarsi) perché lo sforzo mentale lascia molti dei pazienti tanto esausti quanto l'attività fisica
- Minimizzare i farmaci e gli integratori a quelli assolutamente necessari
- Prescrivere farmaci in dosi molto basse e titolare lentamente, come tollerato
- Adeguare le aspettative per se stessi e dagli altri a livelli molti modesti.

Inoltre, i pazienti confinati in casa, a basso funzionamento, possono necessitare più servizi e supporto con rispetto a:

- Gestione del dolore
- Follow up (magari attraverso visite a casa e contatti telefonici e online)
- Supporto sociale (inclusi servizi sanitari a casa e aiuti magari usando un gestore-infermiere)
- Cura di sollievo [Cura temporanea per dare "tregua" al familiare, *ndt*]
- Gestione dello stress e counseling su dolore/perdita (magari telefonico)
- Nutrizione bilanciata e cibi salubri (forniti e preparati da chi si prende cura)
- Terapia fisica/occupazionale

L'Ampligen®/rintatolimod è stato studiato sperimentalmente in pazienti severamente ammalati e si è dimostrato promettente in alcuni pazienti (vedi sezione 5:8).

Gestione dell'Attività

Indicare l'esercizio ai pazienti severamente ammalati di solito conduce al peggioramento post-sforzo dei sintomi. Nondimeno, la gestione dell'attività è importante. Per i pazienti confinati a letto, l'attività può essere limitata a qualunque azione necessaria sia tollerata. Per coloro che possono tollerare il tocco, un'attività passiva rispetto al raggio di movimento e un po' di stretching gentile possono essere forniti da un fisioterapista competente. Lo stretching passivo per brevi periodi di tempo (1 minuto alla volta seguito dal riposo) può aiutare a ridurre la rigidità, a mantenere la capacità di movimento delle giunture, prevenire le contratture e combattere il decondizionamento. Lo scopo iniziale può essere di raggiungere gradualmente l'obiettivo di muovere ogni singolo muscolo almeno una volta al giorno. Il movimento o l'attività stando stesi è sempre più facile. Alcuni pazienti possono migliorare al punto di poter progredire allo stare in piedi e poi a un minima camminata rilassata per cinque minuti al giorno.

Atri pazienti continuano a rimanete confinati a letto. Il programma di attività dovrebbe permettere ai pazienti di ME/CFS severamente ammalati di misurare la propria attività e rimanere all'interno della soglia di energia – per quanto piccola sia.

Irma Pinxterhuis, nei suoi studi sui severamente ammalati[100], ha osservato, "Avevano bisogno soprattutto di serenità e della sensazione che c'era chi si prendeva cura di loro e dei loro familiari, in modo che potessero usare tutta la loro energia per migliorare".

6:2 Gravidanza

La maggior parte delle madri con la ME/CFS hanno una gravidanza priva di eventi e partoriscono figli normali. Durante la gravidanza i sintomi di ME/CFS possono migliorare per alcune, rimanendo gli stessi per altre, e peggiorare per altre. In molte pazienti, i sintomi tornano ai livelli pregravidanza del giro di settimane dal parto. La gravidanza non è raccomandata negli stadi iniziali della ME/CFS, perché il paziente può essere molto malato e la diagnosi incerta.

Alcuni farmaci per la ME/CFS possono danneggiare un feto in crescita specialmente nelle prime fasi della gravidanza. Gli effetti della maggior parte delle preparazioni erboristiche sul feto sono sconosciute. I professionisti della salute dovrebbero consigliare quali dei farmaci presi con costanza dovrebbero essere interrotti prima di una gravidanza pianificata. La paziente può poi determinare se può affrontare i sintomi di ME/CFS possibilmente peggiorati senza i farmaci. Alcuni farmaci essenziali possono essere continuati in dosi più piccole.

Problemi ostetrici, che possono essere più prevalenti nelle donne con la ME/CFS, includono una minore fertilità, aborto spontaneo, vomito severo durante la gravidanza, sfinimento nel travaglio, recupero post-parto ritardato e depressione post-partum.[101,102] Durante il travaglio, un adeguato sollievo dal dolore è importante e un tempestivo parto chirurgico del bambino è raccomandato prima che la madre diventi esausta o se il travaglio è prolungato.

La lattazione non è controindicata. I vantaggi e svantaggi dell'allattamento al seno dovrebbero essere discussi con la madre. Il latte può essere espresso per le poppate notturne, per permettere alla madre un adeguato riposo. Sebbene la maggior parte dei bambini nati da donne con la ME/CFS siano sani, potrebbero avere un rischio più elevato di sviluppare la ME/CFS della popolazione generale. Uno studio ha mostrato un 5% di rischio di sviluppare la ME/CFS nell'infanzia o nell'iniziale vita adulta[12]. Un altro piccolo studio ha suggerito che la prole può anche avere un maggiorato rischio di ritardi nello sviluppo e difficoltà di apprendimento[101]. La crescita dei figli è spesso la sfida più grande per genitori con la ME/CFS e può richiedere una buona rete di supporto. Per ulteriori informazioni sulla gravidanza nei genitori con la ME/CFS, si guardino le fonti.[134,136]

6:3 Problemi Ginecologici

La ME/CFS e alcuni disturbi ginecologici comuni come la sindrome premestruale e la menopausa mostrano una significativa sovrapposizione di sintomi. Queste condizioni anche frequentemente esacerbano i sintomi di ME/CFS e viceversa.

Un piccolo numero di studi scientifici suggeriscono che diversi disturbi ginecologici si verificano più frequentemente nelle donne con la ME/CFS. Alcuni di questi disturbi possono essere precedenti all'esordio della malattia. Questi disordini includono: sindrome premestruale; cicli anovulatori e oligo-ovulatori; bassi livelli di estrogeno che conducono a una moltitudine di sintomi del SNC, perdita di libido, e più in là negli anni, osteoporosi; dismenorrea; dolore pelvico; endometriosi; cistite interstiziale; dispareunia e vulvodinia; e una storia di isterectomia (per fibroidi e cisti ovariche).[103,104,133] Indagare e trattare questi disturbi dovrebbe seguire la pratica ginecologica standard.

La disfunzione sessuale è presente fino al 20% dei pazienti con la ME/CFS[28]. L'attività sessuale sia nelle donne che negli uomini può essere inibita dalla fatica e dall'esacerbazione dei sintomi post-

sforzo a seguito dell'attività sessuale. Nelle donne l'attività sessuale può anche essere inibita da dispareunia dovuta a dolore pelvico o vulvodinia e dalla perdita di libido. Se è presente un basso stato di estrogeno, può essere utile dare una terapia ormonale sostitutiva oralmente o come crema vaginale[134].

Molte pazienti peri-menopausa e post-menopausa possono beneficiare di terapia ormonale sostitutiva (TOS). Anche le pazienti in premenopausa con ME/CFS e bassi livelli di estrogeni possono venire aiutate dalla TOS. L'estrogeno può migliorare la circolazione cerebrale, beneficiare la cognizione, e fornire sollievo significativo alle vampate, all'insonnia e alla fatica. La TOS riduce anche il rischio di osteoporosi.[105]

Alcune donne possono rispondere meglio a un regime di solo progesterone come una pillola a solo progesterone o un congegno intrauterino fecondato. Questi approcci affrontano anche la contraccezione che può essere vitale per le donne con la ME/CFS. I contraccettivi orali possono aiutare le pazienti che soffrono di dolore mestruale, particolarmente se il flusso è abbondante.

La terapia ormonale dovrebbe essere di durata limitata a causa del maggiorato rischio di cancro al seno, ovarico e uterino con la TOS. Alcune donne preferiscono prendere ormoni "naturali" (ad es. fitoestrogeni e prodotti di igname selvatico), ma dovrebbe essere segnalato che non sono stati fatti studi randomizzati prospettici dei loro effetti clinici e dei potenziali effetti collaterali.[106,107]

6:4 ME/CFS Pediatrica

La ME/CFS può capitare a ogni età, ma è difficile da diagnosticare sotto i dieci anni. I bambini e gli adolescenti qualche vota non riportano i sintomi e danno per scontato che i loro sintomi di stanchezza siano normali. Inoltre, spesso viene fatta loro una diagnosi errata come pigri o come aventi disturbi del comportamento, fobia della scuola, ADHD o un disturbo artificioso per procura.[108,109] La diagnosi di ME/CFS spesso non è presa in considerazione o è ritardata, ma può essere stabilita usando una specifica definizione di caso pediatrica[110] (Appendice B), che è basata sulla definizione di caso canadese. La diagnosi nei bambini e negli adolescenti sotto i diciotto anni può essere fatta dopo 3 mesi di malattia. La prevalenza nella ME/CFS nei bambini e negli adolescenti varia grandemente in studi differenti, ma complessivamente, i tassi sembrano più bassi che negli adulti. La ratio del gender è quasi uguale nei bambini comparata a una preponderanza femminile negli adulti. I bambini spesso hanno più disfunzione autonomica degli adulti, e l'intolleranza ortostatica è molto comune.

La gestione e il trattamento dei bambini con la ME/CFS è simile a quella sopra descritta per gli adulti, ma la gestione pediatrica più essere particolarmente gravosa. Ogni farmaco dovrebbe esser prescritto con grande cautela. Come con gli adulti, molti pazienti pediatrici con la ME/CFS rispondono a dosi del farmaco molto più bassi dello standard.[134]

La maggior parte dei bambini con la ME/CFS vede il proprio rendimento scolastico peggiorare. Negli Stati Uniti, i bambini e gli adolescenti con deficit cognitivi e limitazioni fisiche possono qualificarsi per servizi speciali. I pazienti con la ME/CFS si qualificano per accomodamenti/modificazioni sotto la categoria "Altre Invalidità di Salute" (negli USA) grazie all'*Individuals with Disabilities Education Act* (IDEA) e/o alla Sezione 504 del *Rehabilitation Act*, 1973. Con la documentazione medica, gli studenti che ne hanno diritto possono ricevere un piano di istruzione individualizzato (IEP) o piano 504, che richiede che la scuola fornisca un tutor a casa e/o un accomodamento adeguato.

Il tutor a casa e l'istruzione online o a casa permettono agli studenti debilitati dalla ME/CFS di seguire i propri ritmi e di ridurre il riacutizzarsi dei sintomi. Quando appropriato e in coordinamento con il personale della scuola che è disposto a lavorare con il bambino e la famiglia, si può riuscire in un programma graduale di ritorno a scuola. Questo può comportare che il bambino

inizialmente frequenti una singola materia su base quotidiana e aumenti gradualmente il numero di materie frequentate nel corso di settimane o mesi. Altre opzioni includono: riposo nell'ufficio dell'infermeria, uso degli ascensori della scuola, un doppio set di libri, uno per casa e uno per scuola, maggiore tempo per i test, tutoring a casa durante il riacutizzarsi della ME/CFS, i materiali di studio online, e ristretta o esclusa partecipazione alle lezioni di ginnastica.

Per aumentare le probabilità di recupero, è meglio evitare gli sport competitivi. Se il paziente è soggetto a un riacutizzarsi dei sintomi legati allo stress, può essere desiderabile limitare le esaminazioni accademiche a quelle che si ritengono essenziali. Può essere raccomandato del counseling familiare se sono evidenti conflitti collegati alla malattia del bambino[134]. La prognosi per i bambini con la ME/CFS è considerevolmente migliore che per gli adulti, anche se inizialmente possono essere severamente ammalati.[111- 113]

6:5 Vaccinazioni

I pazienti con la ME/CFS dovrebbero considerare di evitare tutte le vaccinazioni tranne quelle essenziali, particolarmente con i vaccini vivi, dal momento che si sa che si verificano ricadute post-vaccinazione. L'usuale pratica medica è di non vaccinare una persona normalmente sana quando non sta bene. Tuttavia, durante una epidemia di influenza, i pazienti dovrebbero bilanciare i rischi di salute dell'ammalarsi contro la possibilità di un peggioramento dei sintomi dovuto alla vaccinazione.

6:6 Donazione di Sangue e Tessuti

La Croce Rossa Americana richiede che i donatori di sangue "siano in salute", cioè, si sentano bene e siano in grado di compiere normali attività.[119] Dal momento che le persone con la ME/CFS non sono in salute secondo questa definizione, non dovrebbero donare sangue. Inoltre, data la possibilità di trasmissione di malattie infettive nei pazienti con la ME/CFS, molti Paesi hanno rinviato o proibito la donazione di sangue e tessuti da pazienti che abbiano mai sofferto di ME/CFS.[119]

6:7 Raccomandazioni Precedenti a un Intervento Chirurgico

Per le persone con la ME/CFS che si avvicinano a un intervento chirurgico, è importante una discussione con il chirurgo e l'anestesiologo/anestesista sulla malattia. Dovrebbero essere affrontate questioni come il ridotto volume sanguigno, l'intolleranza ortostatica, il controllo del dolore, la temperatura corporea subnormale, occhi e bocca secchi, sensibilità chimiche multiple, sensibilità ai farmaci anestetici e tempi di recupero e riabilitazione estesi. Ulteriori raccomandazioni per le persone con la ME/CFS che prevedono un intervento chirurgico, vengono date nell'Appendice E.

7. FONTI

1. Carruthers BM, et al. Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: Clinical Working Case Definition, Diagnostic and Treatment Protocols. *JCFS* 2003; 11(1):7-116.
2. Jason LA, et al. Attitudes regarding chronic fatigue syndrome: The importance of a name. *Journal of Health Psychology* 2001; *6:*61-71.
3. "International Classification of Diseases (ICD)". World Health Organization. http://www.who.int/classifications/icd/en/.
4. Fukuda K, et al. The chronic fatigue syndrome: a comprehensive approach to its definition and study. International Chronic Fatigue Syndrome Study Group. *Ann Intern Med.* 1994 Dec 15; 121(12):953-9.
5. Hyde B. The clinical and scientific basis of Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. Nightingale Research Foundation, 1992. p176-186.
6. Jason LA, et al. A community-based study of chronic fatigue syndrome. *Arch Intern Med.* 1999. Oct 11; 159(18):2129-37.
7. Carruthers, BM et al. (2011). Myalgic Encephalomyelitis: International Consensus Criteria. *J Intern Med.* 2011 Oct;270(4):327-38.
8. Reyes M, et al. Prevalence and incidence of chronic fatigue syndrome in Wichita, Kansas. *Arch Intern Med*. 2003 Jul 14; 163(13):1530-6.
9. Van der Werf SP, et al. Identifying physical activity patterns in chronic fatigue syndrome using actigraphic assessment. *J Psychosomatic Research* 2000 Nov; 49(5):373-9.
10. Cairns R, Hotopf MA. Systematic review describing the prognosis of chronic fatigue syndrome. *Occup Med (Oxford, England)*. 2005 Jan; 55(1):20-31.
11. Hohn O, Bannert N. Origin of XMRV and its demise as a human pathogen associated with chronic fatigue syndrome. *Viruses* 2011 Aug; 3(8):1312-9.
12. Underhill R, O'Gorman R. The prevalence of Chronic Fatigue Syndrome and chronic fatigue among family members of CFS patients. *J CFS* 2006; 13(1):3-13.
13. Buchwald MD et al. A twin study of chronic fatigue. *Psychosomatic Med* 2001; 63:936-943.
14. Albright F, et al. Evidence for a heritable predisposition to Chronic Fatigue Syndrome. *BMC Neurol.* 2011 May 27; 11:62.
15. Bansal AS, et al. Chronic fatigue syndrome, the immune system and viral infection. [Rev] *Brain, Behavior, & Immunity* 2012 Jan; 26(1):24-31.
16. Salit IE. Precipitating factors for the chronic fatigue syndrome. *J Psychiatric Research* 1997 Jan-Feb; 31(1):59-65.
17. Hickie I, et al. Group DIOS. Post-infective and chronic fatigue syndromes precipitated by viral and nonviral pathogens: prospective cohort study. *BMJ* 2006; 333:575.
18. VanNess JM, et al. Diminished Cardiopulmonary Capacity During Post-Exertional Malaise in Chronic Fatigue Syndrome. *J CFS* 2007; 14(2):77-86.
19. Jones DE, 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 Feb; 42(2):186-94.
20. Wong R, et al. Skeletal muscle metabolism in the chronic fatigue syndrome. In vivo assessment by 31P nuclear magnetic resonance spectroscopy. *Chest* 1992 Dec; 102(6):1716-22
21. Light AR, et al. Moderate exercise increases expression for sensory, adrenergic, and immune genes in chronic fatigue syndrome patients but not in normal subjects. *J Pain* 2009 Oct; 10(10):1099-112.
22. Light AR, et al, Gene expression alterations at baseline and following moderate exercise in patients with Chronic Fatigue Syndrome and Fibromyalgia Syndrome. *J Intern Med*. 2012 Jan; 271(1):64-81.
23. Vermeulen RC, et al. Patients with chronic fatigue syndrome performed worse than controls in a controller repeated exercise study despite a normal oxidative phosphorylation capacity. *J Transl Med*. 2010 Oct 11; 8:93.
24. Torres-Harding S, et al. Evidence for T-helper 2 shift and association with illness parameters in chronic fatigue syndrome (CFS). *Bull IACFS ME* 2008 Fall;
16(3):19-33.

25. Fletcher MA, et al. Plasma cytokines in women with chronic fatigue syndrome. *J Transl Med*. 2009 Nov 12; 7:96.
26. Klimas NG, et al. Immunologic abnormalities in chronic fatigue syndrome. *J Clin Microbiol.* 1990 Jun; 28(6):1403-10.
27. Suhadolnik R, et al. Biochemical evidence for a novel low molecular weight 2-5A dependent RNase L in chronic fatigue syndrome. *J Interferon and Cytokine res*. 1997; 17: 377-385.
28. Bell DS. The Doctor's Guide to Chronic Fatigue Syndrome. Addison-Wesley. 1995; p 11.
29. Patarca R. Cytokines and chronic fatigue syndrome. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2001 Mar; 933:185-200.
30. Papadopoulos AS, Cleare AJ. Hypothalamicpituitary-adrenal axis dysfunction in chronic fatigue syndrome*. Nat Rev Endocrinol.* 2011 Sep 27; 8(1):22-32.
31. Fuite J, et al. Neuroendocrine and immune network re-modeling in chronic fatigue syndrome: an exploratory analysis. *Genomics* 2008 Dec; 92(6):393-9.
32. De Becker P, et al. Dehydroepiandrosterone (DHEA) response to i.v. ACTH in patients with chronic fatigue syndrome. *Horm Metab Res.* 1999 Jan; 31(1):18-21.
33. Allain TJ, et al. Changes in growth hormone, insulin, insulin like growth factors (IGFs), and IGF-binding protein-1 in chronic fatigue syndrome*. Biol Psychiatry.* 1997 Mar 1; 41(5):567-73.
34. Chaudhuri A, et al. Chronic fatigue syndrome: A disorder of central cholinergic transmission. *J CFS* 1997; 3:3-16
35. Sharpe M, et al. Increased prolactin response to Buspirone in chronic fatigue syndrome. *J Affect Disord.* 1996 Nov 4; 41(1):71-6.
36. Bakheit AM, et al. Abnormal arginine-vasopressin secretion and water metabolism in patients with postviral fatigue syndrome. *Acta Neurol Scand* 1993; 87(3):234-8.
37. Boneva RS, et al. Higher heart rate and reduced heart rate variability persist during sleep in chronic fatigue syndrome: a population-based study. *Auton Neurosci.* 2007 Dec 30; 137(1-2):94-101.
38. Fletcher MA, et al. Plasma neuropeptide Y: a biomarker for symptom severity in chronic fatigue syndrome. *Behav Brain Funct* 2010; 6:76.
39. De Lange FP, et al. Gray matter volume reduction in the chronic fatigue syndrome. *Neuroimage* 2005 Jul 1; 26(3):777-81.
40. Buchwald MD, et al. A chronic illness characterized by fatigue, neurologic and immunologic disorders, and active human herpes type 6 infection. *Annals Int Med.* 1992; 116:103-13.
41. Lange G, et al. Brain MRI abnormalities exist in a subset of patients with chronic fatigue syndrome. *J Neurol Sci.* 1999 Dec 1; 171(1):3-7.
42. Yoshiuchi K, et al. Patients with chronic fatigue syndrome have reduced absolute cortical blood flow. *Clin Physiol Func Imag* 2006; 26(2):83-6.
43. Costa DC, et al. Brainstem perfusion is impaired in chronic fatigue syndrome. *QJM.* 1995 Nov; 88(11):767-73.
44. De Lange FP, et al. Neural correlates of the chronicfatigue syndrome. *Brain* 2004; 127:1948-49.
45. Tanaka M, et al. Reduced responsiveness is an essential feature of chronic fatigue syndrome: A fMRI study. *BMC Neurol.* 2006; 6:9.
46. Mathew SJ, 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):251-8.
47. Shungu DC, et al. Increased ventricular lactate in chronic fatigue syndrome. III. Relationships to cortical glutathione and clinical symptoms implicate oxidative stress in disorder pathophysiology. *NMR Biomed.*
2012 Jan 27. *48.* Van Hoof E, et al. Defining the occurrence and influence of alpha-delta sleep in chronic fatigue syndrome. *Am J Med Sci.* 2007 Feb; 333(2):78-84.
49. Natelson BH, et al. Spinal fluid abnormalities in patients with chronic fatigue syndrome. *Clin Diag Lab Immunol.* 2005; 12(1):52-5.
50. Glass JM. Cognitive dysfunction in fibromyalgia and chronic fatigue syndrome: new trends and future directions. *Curr Rheumatol Rep.* 2006 Dec; 8(6):425-9.
51. Michiels V, Cluydts R. Neuropsychological functioning in chronic fatigue syndrome: a review. *Acta Psychiatr Scand.* 2001 Feb; 103(2):84-93.

52. Constant EL, et al. Cognitive deficits in patients with chronic fatigue syndrome compared to those with major depressive disorder and healthy controls. *Clinical Neurology & Neurosurgery* 2011 May;
113(4):295-30.
53. LaManca J, et al. Influence of exhaustive treadmill exercise on cognitive functioning in chronic fatigue syndrome. *Am J Med*. 1998; 105: 59S-65S
54. Lerner AM, et al. Repetitively negative changing T waves at 24-h electrocardiographic monitors in patients with the chronic fatigue syndrome. Left ventricular dysfunction in a cohort. *Chest* 1993 Nov; 104(5):1417-21.
55. Miwa K, Fujita M. Small heart syndrome in patients with chronic fatigue syndrome. *Clin Cardiol.* 2008 Jul; 31(7):328-33.
56. Streeten DH, et al. The roles of orthostatic hypotension, orthostatic tachycardia and subnormal erythrocyte volume in the pathogenesis of the chronic fatigue syndrome. *Am J Med* 2000; 320:1-8.
57. Myhill S, et al. Chronic fatigue syndrome and mitochondrial dysfunction*. Int J Clin Exp Med* 2009; 2(1): 1–16.
58. Whistler T, et al. Exercise responsive genes measured in peripheral blood of women with chronic fatigue syndrome and matched control subjects. *BMC Physiol.* 2005 Mar 24; 5(1):5.
59. Behan WM, et al. Mitochondrial abnormalities in the postviral fatigue syndrome. *Acta Neuropathol.* 1991; 83(1):61-5.
60. Murrough JW, 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 Jul; 23(6):643-50.
61. Kerr JR. Gene profiling of patients with chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis. *Curr*
Rheumatol Rep. 2008 Dec; 10(6):482-91.
62. Kerr JR, et al. Gene expression subtypes in patients with chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis. *J Infect Dis.* 2008 Apr 15; 197(8):1171-84.
63. Berkovitz S, et al. Serum 25-hydroxy vitamin D levels in chronic fatigue syndrome: a retrospective survey. *Int J Vitam Nutr Res.* 2009 Jul; 79(4):250-4.
64. Friedberg F & Jason LA. Understanding chronic fatigue syndrome: An empirical guide to assessment and treatment. Washington, D.C.: American Psychological Association; 1998. Chapter 7: Differential diagnosis in CFS; p. 99-118.
65. Hawk C, et al. Differential diagnosis of chronic fatigue syndrome and major depressive disorder. *Int J Behavioral Medicine* 2006; 13(3):244-51.
66. Taylor DJ, Roane BM. Treatment of insomnia in adults and children: a practice-friendly review of research. *J Clinical Psychology* 2010 Nov; 66(11): 1137-47.
67. Carrier J, Dumont M. Sleep propensity and sleep architecture after bright light exposure at three different times of day. *J Sleep Res.* 1995 Dec; 4(4):202-211.
68. Sim J, Adams N. Systematic review of randomized controlled trials of non-pharmacological interventions
for fibromyalgia. *Clin J Pain.* 2002 Sep-Oct; 18(5):324-36.
69. Turk DC, et al. Fibromyalgia: combining pharmacological and non-pharmacological approaches to treating the person, not just the pain. *J Pain* 2008 Feb; 9(2):99-104.
70. Jason, LA, et al. Classification of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome by types of fatigue. *Behavioral Medicine* 2010 Jan-Mar; 36(1):24-31.
71. Jason L.A, et al. The impact of energy modulation on physical functioning and fatigue severity among patients with ME/CFS. *Patient Education and Counseling* 2009; *77,* 237–241.
72. Davenport TE, et al. Conceptual model for physical therapist management of chronic fatigue syndrome/ myalgic encephalomyelitis. *Phys Ther*. 2010 Apr; 90(4):602-14.
73. Stevens SR, Davenport TE. Functional outcomes of anaerobic rehabilitation in an individual with chronic fatigue syndrome: case report with 1-year followup.
Bulletin of the International Association for Chronic Fatigue Syndrome/Myalgic Encephalomyelitis 2010. 18(3): 93-98.
74. Friedberg F, Sohl S. Cognitive-behavior therapy in chronic fatigue syndrome: is

improvement related to increased physical activity? *J Clin Psychol.* 2009 Apr; 65(4):423-42.
75. Ray C et al. Life-events and the course of chronic fatigue syndrome. *British Journal of Medical* Psychology 1995; 68:323–331,
76. Friedberg F. Chronic fatigue syndrome, fibromyalgia, and related illnesses: A clinical model of assessment and intervention. *J Clinical Psychology* 2010; 6:641-665.
77. Friedberg, 2006. Fibromyalgia and chronic fatigue syndrome: Seven proven steps to less pain and more energy. Oakland, CA: New Harbinger.
78. Price JR, et al. Cognitive behavioural therapy for chronic fatigue syndrome in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2008 Jul 16; (3):CD001027.
79. White PD, 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. *Lancet* 2011 Mar 5; 377(9768):823-36.
80. Whitehead L, & Campion P. Can general practitioners manage chronic fatigue syndrome? A controller trial. *J CFS* 2002; 10:55-64.
81. Huibers MJ, et al. Efficacy of cognitive-behavioural therapy by general practitioners for unexplained fatigue among employees: Randomised controlled trial. *Brit J Psychiatry* 2004; 184:240-246.
82. Bleijenberg G. et al. (2003). Cognitive-Behavioral therapies. In L. A. Jason, P.A. Fennell & R.R. Taylor (Eds.). *Handbook of Chronic Fatigue Syndrome*.
Hoboken, NJ: Wiley.
83. Kindlon T. Reporting of Harms Associated with Graded Exercise Therapy and Cognitive Behavioural Therapy in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue
Syndrome. *Bulletin of the IACFS/ME* 2011; 19(2)
84. Magill MK, Suruda A. Multiple chemical sensitivity syndrome. *American Family Physician* 1998 Sep 1; 58(3):721-8.
85. Kerr JR, et al. Successful intravenous immunoglobulin therapy in 3 cases of parvovirus B19-associated chronic fatigue syndrome. *Clin Infect Dis.* 2003 May 1; 36(9).
86. Kogelnik AM et al. Use of valganciclovir in patients with elevated antibody titers against Human Herpesvirus-6 (HHV-6) and Epstein-Barr Virus (EBV) who were experiencing central nervous system dysfunction including long-standing fatigue. *J Clin Virol* 2006; 37 Suppl 1:S33-8.
87. Lunn MR, et al. Antiviral Therapy Induces Viral and Clinical Response in Patients with Central Nervous System Dysfunction and Chromosomally Integrated Human Herpesvirus-6. In: 6th International Conference on human herpes viruses 6 and 7 (HHV-6 & 7); 2008 June 21-25; Baltimore.
88. Chia J, Chia A. Rifampin augments the effects ofoxymatrine in patients with mialgico encephalitis/chronic fatigue syndrome. In: International Association for Chronic Fatigue Syndrome/Myalgic Encephalitis (IACFS/ME) -
Biennial International Conference; 2011; Ottawa, Canada; 2011.
89. Lerner AM, et al. Subset-directed antiviral treatment of 142 herpesvirus patients with chronic fatigue syndrome. *Virus Adaptation and Treatment* 2010; 2:47-57.
90. Strayer DR, et al. A controlled clinical trial with a specifically configured RNA drug, poly(I).poly(C12U), in chronic fatigue syndrome. *Clin Infect Dis.* 1994 Jan; 18 Suppl 1:S88-95.
91. Strayer DR, et al. A double-blind, placebocontrolled, randomized, clinical trial of the TLR-3 agonist rintatolimod in severe cases of chronic fatigue syndrome. PLoS ONE 2012; 7(3):e31334. doi:10.1371/journal.pone.0031334
92. Maes M, Leunis JC. Normalization of leaky gut in chronic fatigue syndrome (CFS) is accompanied by a clinical improvement: effects of age, duration of illness and the translocation of LPS from gramnegative bacteria. *Neuro Endocrinol Lett.* 2008 Dec; 29(6):902-10.
93. Moreno LA et al. Health effects related to low vitamin D concentrations: beyond bone metabolism. *Ann Nutr Metab.* 2011; 59(1):22-7.
94. Regland B, et al. Increased concentrations of homocysteine in the cerebrospinal fluid in patients with fibromyalgia and chronic fatigue syndrome. *Scand J Rheumatol.* 1997; 26(4):301-7.
95. Puri BK. The use of eicosapentaenoic acid in the treatment of chronic fatigue syndrome. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2004 Apr; 70(4):399-401.

96. Puri BK. Long-chain polyunsaturated fatty acids and the pathophysiology of myalgic encephalomyelitis (chronic fatigue syndrome*). J Clin Pathol.* 2007; 60:122-124.
97. Prasad AS. Zinc: mechanisms of host defense. *J Nutr.* 2007 May; 137(5):1345-9.
98. Alraek T, et al. Complementary and alternative medicine for patients with chronic fatigue syndrome: a systematic review. *BMC Complementary & Alternative Medicine* 2011; 11:87.
99. Porter N, et al. Alternative medical interventions used in the treatment and management of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome and fibromyalgia. *J Alternative and Complementary Medicine* 2010; 16(3):235-249.
100. Pinxterhuis I, "Chronic Fatigue Syndrome – Three Case Studies Concerning the Very Severely Ill." Poster presentation, IACFS 10th International Conference, Ottawa Canada, September 2011.
101. Schacterle S, Komaroff AL. A Comparison of Pregnancies that occur before and after the onset of chronic fatigue syndrome. *Arch Intern Med* 2004; 164:401-404.
102. Studd J, Panay N. Chronic fatigue syndrome. *Lancet* 1996; 348: 1384.
103. Harlow BL, et al. Reproductive correlates of chronic fatigue syndrome. *AJM* 1998; 105(3A), 94s-99s.
104. Reyes M, et al. Risk factors for CFS. *J CFS* 1996; 2,(4):17-33.
105. Bhavnani BR, Strickler RC. Menopausal hormone therapy. *J Obstet Gynaecol Can*. 2005 Feb; 27(2):137-62.
106. Kelley KW, Carroll DG. Evaluating the evidence for over-the-counter alternatives for relief of hot flashes in menopausal women. *J Am Pharm Assoc.* 2010 Sep-Oct; 50(5).
107. Cassidy A. Potential risks and benefits of phytoestrogen-rich diets. *Int J Vitam Nutr Res.* 2003 Mar; 73(2):120-6.
108. Jason LA, et al. Examining criteria to diagnose ME/CFS in pediatric samples. *J Behav Health & Med.* 2010; *1(3):*186-195.
109. Bell DS, et al. A Parent's Guide to Cfids: How to Be an Advocate for Your Child With Chronic Fatigue Immune Dysfunction. 1999 Informa Healthcare; London.
110. Jason LA, et al. A Pediatric Case Definition for Myalgic Encephalomyelitis and Chronic Fatigue Syndrome. *J. CFS* 2006; 13(2/3):1-28.
111. Carter BD, Marshall G S. New developments: Diagnosis and management of chronic fatigue in children and adolescents. *Current Problems in Pediatrics* 1995; *25*:281-293.
112. Rangel L, et al. The course of severe chronic fatigue syndrome in childhood. *J R Soc Med*. 2000 Mar; 93(3):129-34.
113. Jordan K M, et al. Research with children and adolescents with chronic fatigue syndrome: Methodologies, designs, and special considerations. *J CFS.* 1997; 3:3-1.
114. Vreeburg SA, et al. Major depressive disorder and hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity: results from a large cohort study. *Arch Gen Psychiatry*. 2009 Jun;66(6):617-26
115. Lorenzetti V, et al. Structural brain abnormalities in major depressive disorder: a selective review of recent MRI studies. *J Affect Disord.* 2009 Sep;117(1- 2):1-1
116. Komaroff AL. Buchwald DS. Chronic fatigue syndrome: an update [Review]. *Annual Review of Medicine* 1998; 49:1-13.
117. Fluge O, et al. Benefit from B-lymphocyte depletivo using the anti-CD20 antibody rituximab in chronic fatigue syndrome. A double-blind and placebo controller study. PLoS ONE 2011; 6(10):e26358.
118. Bested A.C. et al. Hope and Help for Chronic Fatigue and Fibromyalgia, 2nd Edition, Sourcebooks.
119. American Red Cross. Eligibility requirements for blood donation 2012. http://www.redcrossblood.org/donatingblood/eligibility-requirements (accessed May 14,2012)
120. Fletcher MA, et al. Biomarkers in chronic fatigue syndrome: evaluation of natural killer cell function and dipeptidyl peptidase IV/CD26. PLoS ONE. 2010 May 25;5(5):e10817.
121. Siegel, DS, et al. Impaired natural immunity, cognitive dysfunction, and physical symptoms in patients with chronic fatigue syndrome: preliminary evidence for a subgroup? *J Psychosom Res.* 2006; 60(6):559-66.
122. Maes M, et al. Coenzyme Q10 deficiency in mialgico encephalomyelitis/chronic fatigue

syndrome (ME/CFS) is related to fatigue, autonomic and neuro cognitive symptoms and is another risk factor explaining the early mortality in ME/CFS due to cardiovascular disorder. *Neuro Endocrinol Lett.* 2009; 30(4):470-6.
123. Scott LV, Dinan TG. Urinary free cortisol excretion in chronic fatigue syndrome, major depression and in healthy volunteers. *J Affect Disord.* 1998 Jan; 47(1-3):49-54.
124. Peuhkuri K et al. Diet promotes sleep duration and quality. *Nutr Res.* 2012 May; 32(5):309-19.
125. Wiborg, JF, et al. Being homebound with chronic fatigue syndrome: A multidimensional comparison with outpatients. *Psychiatry Res.* 2010 May 15; 177(1-2):246-9.
126. Brown MM, et al. Understanding long-term outcomes of chronic fatigue syndrome. *J Clin Psychol.* 2012 Sep; 68(9):1028-35.
127. Pheby D and Saffron L. Risk factors for severe ME/CFS. *Biology and Medicine* (2009); 1 (4): 50 –74.
128. Bell DS. Twenty-five year follow-up in chronic fatigue syndrome: Rising Incapacity. Mass CFIDS Assoc. Continuing Education Lecture April 16, 2011.
129. Ciccone DS, et al. Illness trajectories in the chronic fatigue syndrome: a longitudinal study of improvers versus non-improvers. *J Nerv Ment Dis*. 2010 Jul; 198(7):486-93.
130. Joyce J, et al. The prognosis of chronic fatigue and chronic fatigue syndrome: a systematic review. *QJM* 1997; 90 (3): 223–33.
131. Smith WR et al, Mortality in a cohort of chronically fatigued patients. *Psychological Medicine* 2006; 36 (9): 1301–6.
132. Jason LA. Causes of death among patients with chronic fatigue syndrome. *Health Care Women Int.*
2006 Aug;27; (7):615-26.
133. Boneva RS, et al. Gynecological history in chronic fatigue syndrome: a population-based case-control study. *J Womens Health (Larchmt)*. 2011 Jan; 20(1):21-8.
134. John J, Oleske J. (Eds.). A Consensus Manual for the Primary Care and Management of Chronic Fatigue Syndrome. (1st ed.) Lawrenceville, NJ: Academy of Medicine of NJ. 2002; p45-48, p51-56. Also online at http://www.nj.gov/health/fhs/documents/cfs_cons
ensus_manual.pdf.
135. Morris G, et al. Coenzyme Q10 Depletion in Medical and Neuropsychiatric Disorders: Potential Repercussions and Therapeutic Implications. *Mol Neurobiol.* 2013 Jun 13. [Epub ahead of print]
136. Allen PR. Chronic Fatigue Syndrome: Implications for women and their health care providers during
the childbearing years. *J of Midwifery & Women's Health* 2008; 53 (4): 289-301

APPENDICI

A Scheda della definizione di caso di ricerca internazionale del 1994 (Fukuda K, et al.[4])
B Scheda della definizione di caso pediatrica (Jason LA, et al.[110])
C Scala di capacità funzionale
D Diario delle attività
E Raccomandazioni precedenti a un intervento chirurgico
F Scheda Informativa sulla ME/CFS (dispensa)

APPENDICE A

SCHEDA DEI CRITERI DELLA DEFINIZIONE DI CASO DI RICERCA PER LA SINDROME DA FATICA CRONICA*

Nome del paziente---------- Data----------

Criteri Maggiori
---------- Fatica significativa, con ricadute o cronica, insidiosa o improvvisa, della durata di almeno sei mesi
---------- esclusione di altre patologie cliniche che spieghino plausibilmente la fatica

Criteri Minori (un minimo di 4 su 8)
I Sintomi (devono essere concorrenti, persistenti o con ricadute, e i sintomi NON devono precedere l'esordio della fatica)
-------- Mal di gola
-------- Linfonodi dolenti (cervicali, ascellari, inguinali e sovraclavicolari)
-------- Mal di testa nuovi e generalizzati
-------- Mialgia e malessere muscolare
-------- Artralgia migratoria
-------- La fatica peggiora con lo sforzo, più malessere post-sforzo
-------- Disturbi neuropsicologici (cognitivi)
-------- Disturbi del sonno

Soddisfa:
---------- I criteri maggiori ----------Quattro o più dei criteri minori

---

Valutazione:
---------- Soddisfa i criteri di CFS --------- Non soddisfa i criteri di CFS
---------- Soddisfa i criteri di Fatica Cronica Ideopatica (ICF) -- Fatica significativa che non soddisfa i pieni criteri di CFS
---------- Non soddisfa i criteri di CFS o ICF
---------- Ha caratteristiche atipiche di CFS/ICF o non è chiaro

APPENDICE B

SCHEDA DELLA DEFINZIONE DI CASO DI ME/CFS PEDIATRICA[110]	
Soggetto: Data: Esaminatore:	
Per soddisfare i criteri di ME/CFS pediatrica il soggetto deve aver avuto 3 mesi di fatica inspiegata da un punto di vista medico; malessere post-sforzo; sonno non-ristoratore o disturbo del sonno; dolori diffusi o migratori miofasciali, delle articolazioni, addominali o di testa; due o più manifestazioni neuro-cognitive (come memoria compromessa, difficoltà a concentrarsi o lentezza del pensiero); e almeno un sintomo fra due delle tre categorie: autonomica, neuroendocrina, o immunitaria. Per soddisfare i criteri i sintomi devono essere moderati o severi.	
	I. Sintomi: i sintomi di ME/CFS devono essere durati o essere stati ricorrenti durante gli ultimi **tre mesi** di malattia
	II. Malessere post-sforzo: deve esserci una perdita di energia fisica o mentale anche con attività non faticose, affaticabilità muscolare o cognitiva rapida/improvvisa, malessere post-sforzo e/o fatica e una tendenza a peggiorare degli altri sintomi associati all'interno del gruppo di quelli del paziente. Il recupero è lento, spesso ci vogliono 24 ore o più.
	III. Sonno: sonno non ristoratore o disturbo della quantità del sonno o disturbo del ritmo
	IV. Dolore. Almeno un sintomo da qualunque dei seguenti: □ Dolore miofasciale e/o delle articolazioni □ Dolore addominale e/o mal di testa
	V. Due o più **manifestazioni neuro cognitive**: Memoria compromessa Rallentamento del pensiero Difficoltà a concentrarsi Necessità di concentrarsi su una cosa per volta Difficoltà a trovare la parola giusta Problemi a esprimere il pensiero Dimenticarsi frequentemente che cosa si voleva dire Difficoltà a comprendere le informazioni Testa svagata Perdere frequentemente il filo del pensiero Difficoltà a ricordare le informazioni Nuovi problemi con la matematica e altre materie d'istruzione
	VI. Almeno un sintomo fra due delle seguenti tre categorie: □ **Manifestazioni autonomiche**: ipotensione neuralmente mediata, tachicardia ortostatica posturale, ipotensione posturale ritardata, palpitazioni con o senza aritmie cardiache, vertigini, equilibrio compromesso, fiato corto □ **Manifestazioni neuroendocrine**: Sentirsi febbricitanti e con estremità fredde in

modo ricorrente, temperatura corporea subnormale e fluttuazioni diurne marcate, episodi di sudorazioni, intolleranza agli estremi di caldo e freddo, marcato cambio di peso – perdita di appetito o appetito anormale, peggioramento dei sintomi con lo stress

□ **Manifestazioni immunitarie:** ricorrenti sintomi simil-influenzali, faringite non essudativa, febbri e sudorazioni ripetute, linfonodi dolenti alla palpazione, nuove sensibilità a cibi, odori, e sostanze chimiche

Patologie esclusorie:

□ **Processi patologici attivi** che possano spiegare la fatica cronica

□ **Disturbi psichiatrici attivi** che possano spiegare la presenza di fatica cronica, come:

1. Schizofrenia infantile e disturbi psicotici

2. Disturbo bipolare

3. Abuso attivo di alcool o sostanze

4. Anoressia nervosa o bulimia nervosa attive

5. Disturbi depressivi severi

I soggetti possono avere disturbi concomitanti che non spiegano adeguatamente la fatica, come la fobia della scuola, l'ansia da separazione, disturbi somatoformi, disturbi depressivi più leggeri, sensibilità chimiche multiple, e fibromialgia.

DIAGNOSI:
□ ME/CFS severa (soddisfa i criteri per le categorie I, II, III, IV, V e VI)
□ ME/CFS moderata (soddisfa 5 delle 6 categorie; anche dal VI è necessario un solo sintomo)
□ ME/CFS atipica (soddisfa quattro o meno categorie di criteri)

© Dr. Charles W. Lapp, 2009. Può essere copiato per uso individuale.

APPENDICE C

SCALA DI CAPACITÀ FUNZIONALE

La Scala di Capacità Funzionale incorpora un indice di energia, severità dei sintomi e livello di attività. La descrizione dopo ciascun numero della scala può essere usata per classificare la capacità funzionale

0 = Nessuna energia, sintomi severi inclusi una scarsissima concentrazione; allettato tutto il giorno, non riesce a prendersi cura di sè (ad es. è necessario lavarlo a letto)

1 = Sintomi severi a riposo, inclusa una scarsissima concentrazione, a letto la maggior parte del giorno; ha bisogno di assistenza con le attività di cura personale (lavarsi)

2 = Sintomi severi a riposo, inclusa scarsa concentrazione; riposo frequente o pisolini; ha bisogno di qualche assistenza con limitate attività di cura personale (può lavarsi il viso al lavandino) e dopo ha bisogno di riposo per fatica post-sforzo severa

3 = Sintomi moderati a riposo, inclusa scarsa concentrazione; ha bisogno di riposo frequente o pisolini; può prendersi cura di sé in modo indipendente (può lavarsi stando in piedi al lavandino per alcuni minuti), ma ha severa fatica post-sforzo e ha bisogno di riposo

4 = Sintomi moderati a riposo, inclusa qualche difficoltà a concentrarsi; ha bisogno di riposo frequente durante il giorno; può prendersi cura di sé in modo indipendente (può fare una doccia) e attività limitate della vita quotidiana (ad es. piccoli lavori di casa, fare il bucato); può camminare per alcuni minuti al giorno

5 = Sintomi leggeri a riposo con un concentrazione piuttosto buona per brevi periodi (15 minuti); necessita di riposo mattutino e pomeridiano; può prendersi cura di sè in modo indipendente e fare atività moderate della vita quotidiana, ma ha una leggera fatica post-sforzo; può camminare 10-20 minuti al giorno

6 = Sintomi leggeri o assenti a riposo con una concentrazione piuttosto buona fino a 45 minuti; non può fare più cose contemporaneamente; necessita di riposo pomeridiano; può fare gran parte delle attività della vita quotidiana tranne passare l'aspirapolvere; può camminare 20-30 minuti al giorno; può fare lavoro di volontariato – un massimo totale di quattro ore la settimana con orario flessibile

7 = Sintomi leggeri o assenti a riposo con una buona concentrazione fino a mezz'ora; può svolgere le attività più intense della vita quotidiana (ad es. fare la spesa, passare l'aspirapolvere), ma poi ha fatica post-sforzo se 'strafa'; può camminare 30 minuti al giorno, può lavorare per poche ore, meno di 25 ore la settimana; nessuna o minima vita sociale

8 = Sintomi leggeri intermittenti con una buona concentrazione; può prendersi cura di sé in modo pieno, lavorare 40 ore alla settimana, godersi una vita sociale, fare esercizio vigoroso moderato tre volte alla settimana

9 = non ha sintomi; concentrazione molto buona; vita lavorativa e sociale piena; può fare esercizio vigoroso tre volte alla settimana

10 = Nessun sintomo; concentrazione eccellente; persona che si impegna al massimo (qualche volta può necessitare più sonno della persona media)

Dr. Alison Bested © Dr. Lynn Marshall. Può essere copiato per uso individuale

APPENDICE D

DIARIO DELLE ATTIVITÀ

Nome: _____ **Data di inizio: _____**

GIORNO	**Lunedì**	**Martedì**	**Mercoledì**	**Giovedì**	**Venerdì**	**Sabato**	**Domenica**
SONNO: Scrivi il numero di ore di sonno e qualità 1 = molto scarsa 2 = scarsa 3 = discreto 4 = buono 5 = molto buono							
Scala di Capacità Funzionale: registra l'indice di energia ogni ora usando una scala da 1 a 10 **Attività** (per piacere specifica)							
Ore 6							
Ore 7							
Ore 8							
Ore 9							
Ore 10							
Ore 11							
Ore 12							
Ore 13							

Ore 14							
Ore 15							
Ore 16							
Ore 17							
Ore 18							
Ore 19							
Ore 20							
Ore 21							
Ore 22							
Ore 23							
N. di minuti camminati							
N. di ore/giorni utilizzabili							

NUMERO DI ORE/GIORNI UTILIZZABILI = Numero di ore NON a dormire o riposare / meditare con gli occhi chiusi

Dr. Alison Bested © Dr. Rosemary Underhill. Può essere copiata per uso individuale.

Diario delle attività:
 Tienilo a portata di mano
 Completalo ogni giorno
 Porta i diari completati al medico/ altro professionista di cura alle visite di follow-up
 I tuoi diari possono aiutare il tuo medico / professionista che ti ha in cura a fare degli aggiustamenti al tuo piano di cura come necessario
 i diari completati possono rassicurare la tua compagnia di assicurazioni della tua attiva continua partecipazione al tuo trattamento

Completare il diario delle attività:
 Puoi cambiare gli orari sulla sinistra del diario per adattarli alla tua routine usuale (ad es. se di solito ti alzi alle 10 del mattino e vai a dormire alle 2 del mattino, scrivi 10 del mattino la prima volta e sistema gli altri orari di conseguenza).

 Prendi nota delle tue attività con una o due parole nella fascia di orario appropriata (ad es. vestito, fatto letto, pisolino).
 Riposo è definito come stare stesi, con gli occhi chiusi, a meditare o dormire
 Per identificare meglio gli schemi di attività, colorare il diario sulla base dei livelli di attività (ad es. rosso per l'esercizio, giallo per l'attività sedentaria, blu per il sonno, aiuteranno i pazienti a identificare quali sono gli schemi di attività che per loro funzionano meglio.

APPENDICE E

RACCOMANDAZIONI PER IL PAZIENTE PRIMA DI UN'OPERAZIONE CHIRURGICA

Anticipate un'operazione chirurgica?
Raccomandazioni per una Persona con la ME/CFS
Dr. Charles W. Lapp

La CFS è un disturbo caratterizzato da una fatica debilitante severa, ricorrenti sintomi simil-influenzali, dolore muscolare e disfunzioni neurocognitive come difficoltà con la memoria, la concentrazione, la comprensione, il ricordare, il fare calcoli e l'esprimersi. Un disturbo del sonno non è poco comune. Tutti questi sintomi sono aggravati da anche il più piccolo sforzo fisico o stress emotivo e le ricadute possono verificarsi spontaneamente.

Sebbene leggere anormalità immunologiche (attivazione delle cellule T, bassa funzionalità delle cellule natural killer, diglobulinemia, e autoanticorpi) siano comuni nella CFS, i soggetti non sono immunocompromessi e non sono più suscettibili di infezioni opportunistiche della popolazione generale. Non si ritiene che si tratti di un disturbo infettivo, ma **non è raccomandato che si prelevino sangue e tessuti per usarli in altri**.

Nella CFS è stato riportato l'esaurimento di magnesio intracellulare e di potassio. Per questa ragione, i livelli di potassio e di magnesio nel siero dovrebbero essere controllati prima di un'operazione e questi minerali dovrebbero venire reintegrati se sono al limite o bassi. L'esaurimento di magnesio o potassio possono potenzialmente condurre ad aritmie cardiache sotto anestesia.

Fino al 97% di persone con la CFS dimostrano sincope vasovagale (ipotensione neuralmente mediata) al test del tavolo basculante (*till table test*), e si può dimostrare che la maggioranza di questi hanno bassi volumi di plasma, bassa massa RBC, e ristagno venoso.

La sincope può essere precipitata da catecolamine (epinefrina), simpaticomimetici (isoproterenolo), e vasodilatatori (monossido di azoto, nitroglicerina, a-bloccanti, e agenti ipotensivi). Dovrebbe essere osservata la cautela di idratare i pazienti prima dell'intervento chirurgico e di evitare i farmaci che stimolano la sincope neurogenica o la pressione sanguigna più bassa.

Nelle persone con la CFS si vedono più frequentemente le reazioni allergiche rispetto alla popolazione generale.

Per questa ragione gli agenti anestetici che rilasciano istamina (come il pentothal) e i miorilassanti (curaro, Tracrium, Mevacurioum) è meglio evitarli il più possibile. Sono generalmente ben tollerati Propofol, Midazolam, e Fentanyl. La maggior parte dei pazienti con la CFS sono pure estremamente sensibili ai farmaci sedativi – incluse le benzodiazepine, gli anti-istaminici e gli psicotropi – che dovrebbero essere usati con moderazione e a bassi dosaggi finché non si sia valutata la risposta del paziente.

Erbe e terapie alternative e complementari sono usate frequentemente dalle persone con la CFS e la FM. I pazienti dovrebbero informare l'anestesiologo di qualunque e di tutte le terapie di questo tipo, e si consiglia loro di sospendere questi trattamenti per almeno una settimana prima dell'intervento; se possibile.

Di maggiore preoccupazione sono:

- L'aglio, il gingko e il ginseng (se aumentano il sanguinamento inibendo l'aggregazione delle piastrine)
- Efedra o ma huang (può causare instabilità emodinamica, ipertensione, tachicardia o aritmia)
- Kava e valeriana (aumentano la sedazione)
- L'erba di San Giovanni (interazioni farmacologiche multiple dovute all'induzione degli enzimi citocromi P450) ed echinacea (reazioni allergiche e possibile immunosoppressione con l'uso a lungo termine)

La Società Americana degli Anestesiologi raccomanda che tutti i medicinali erboristici vengano interrotti 2-3 settimane prima di una procedura elettiva. Interrompere la kava potrebbe innescare astinenza, per cui quest'erba (anche conosciuta come awa, kawa e pepe inebriante) dovrebbe essere ridotta gradualmente in 2-3 giorni.

Infine, nelle persone con la CFS è pressoché universalmente presente la Sopressione dell'Asse HPGA, ma raramente sopprime la produzione di cortisolo a sufficienza da essere problematico. I pazienti seriamente ammalati dovrebbero essere sottoposti a screening, tuttavia, sul livello di cortisolo libero nelle urine nelle 24 ore (campioni del momento o casuali sono di solito normali) o con il test di stimolazione con Cortrosyn, e dovrebbe essere fornito un supplemento di cortisolo, se necessario. Quei pazienti a cui vengono dati supplementi di cortisolo dovrebbero avere le dosi raddoppiate o triplicate prima e dopo l'operazione chirurgica.

Riassunto delle raccomandazioni

- Assicurarsi che i livelli di potassio e magnesio siano adeguati
- Idratare il paziente prima dell'intervento chirurgico
- Usare catecolamine, simpaticomimetici, vasodilatatori e agenti ipotensivi con cautela
- Evitare anestetici a rilascio di istamina e agenti miorilassanti se possibile
- Usare con moderazione i farmaci sedativi
- Domandare di prodotti erboristici e supplementi, e consigliare ai pazienti di diminuire simili terapie almeno una settimana prima dell'intervento
- Considerare supplemento di cortisolo nei pazienti che usano cronicamente farmaci steroidi e che sono seriamente malati
- Le ricadute non sono poco comuni a seguito di grossi interventi chirurgici, e si dice che la guarigione sia lenta ma non ci sono dati che supportino questa affermazione.

Spero che abbiate trovato utili questi commenti, che vi servano a ridurre il rischio nelle procedure chirurgiche.

Dr. Charles W. Lapp
Direttore, Hunter-Hopkins Center
Professore Consulente Assistente al Duke University Medical Center
Diplomate, American Board of Internal Medicine
Fellow, American Board of Pediatrics
American Board of Independent Medical Examiners

BIBLIOGRAFIA

1. Bates DW, Buchwald D, et al., "Clinical laboratory findings in patients with CFS," 1995 Jan 9, Arch Int Med 155:97-103

2. Klimas NG, Salvato FR, et al., "Immunologic abnormalities in CFS," 1990 Jun, J Clin Microbiol 28(6): 1403-1410
3. Caligiuri M, Murray C, Buchwald D, et al., "Phenotypic and functional deficiency of natural killer cells in patients with CFS," 1987 Nov 15, J Immunol.;139(10):3306-13
4. Cox IM, Campbell MJ, Dowson D, "Red blood cell magnesium and CFS," 1991 Mar 30, Lancet 337: 757-760.
5. Burnet RB, Yeap BB, Chatterton BE, Gaffney RD, "Chronic fatigue syndrome: is total body potassium important?" Med J Aust. 1996 Mar 18;164(6):384.
6. Bou-Houlaigah I et alia, "The relationship between neurally mediated hypotension and the chronic fatigue syndrome," JAMA 1995; 274:961-967
7. Streeten D & Bell DS, "Circulating blood volume in CFS," J of CFS 1998; 4(1):3-11
8. Kowal K, Schacterele RS, Schur PH, Komaroff AL, DuBuske LM, "Prevalence of allergen-specific IgE among patients with chronic fatigue syndrome," Allergy Asthma Proc. 2002 Jan-Feb;23(1):35-39
9. Ang-Lee MK, Moss J, Yuan CS, "Herbal medications and perioperative care," 2001 Jul 11, JAMA 286(2):208-216
10. Demitrack MA, Dale JK, Straus SE et alia,"Evidence for impaired activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in patients with chronic fatigue syndrome," J Clin Endocrinol Metab. 1991 Dec;73(6):1224-34

Appendice F

ME/CFS – Sindrome da Fatica Cronica / Encefalomielite Mialgica
Scheda Informativa

Che cos'è la ME/CFS?

La Sindrome da Fatica Cronica anche conosciuta come Encefalomielite Mialgica o ME/CFS è una malattia seria, complessa e invalidante che causa una fatica disabilitante insieme a dolore, problemi cognitivi, disfunzione del sonno e altri sintomi immunitari, neurologici e autonomici. La capacità del paziente di funzionare è sostanzialmente ridotta. La caratteristica chiave della sindrome, il malessere post-sforzo, è un peggioramento dei sintomi a seguito di un'attività fisica o mentale minima che può persistere per ore, giorni o anche settimane e non è alleviata dal riposo. La perdita di energia patologica della ME/CFS è molto diversa dalla fatica che sentono le persone sane a seguito di un esercizio vigoroso o che vivono sotto stress.

Sindrome da Fatica Cronica (CFS) è un nome inappropriato per questa seria malattia. La fatica è universale nelle persone sane che hanno sostenuto un'attività eccessiva o che hanno riposato in modo insufficiente. La fatica cronica è anche un sintomo frequente in numerose altre patologie. Il nome ignora molte anormalità trovate nella malattia e trivializza la severità dei sintomi. La CFS è una malattia globale e in molte parti del mondo è conosciuta come encefalomielite mialgica (ME). L'acronimo ME/CFS sta correntemente guadagnando popolarità in tutto il mondo. Qualche volta la malattia è anche conosciuta come Sindrome da fatica cronica per disfunzione immunitaria (CFIDS).

Chi si ammala di ME/CFS?

Almeno un milione di americani hanno la ME/CFS, ma è stata diagnosticata a meno del 20%. La ME/CFS colpisce tutte le razze, tutti i gruppi socio-economici e tutte le età. L'esordio più comune è fra i 20 e i 50 anni. Le donne hanno la ME/CFS quattro volte più frequentemente degli uomini, ma il rapporto è quasi uguale nei bambini colpiti.

Che cosa causa la ME/CFS?

La causa della ME/CFS non è certa. Possono essere coinvolti diversi fattori. La ME/CFS di solito si verifica in casi sporadici (isolati), ma gruppi di casi si sono verificati in tutto il mondo. Alcune epidemie hanno colpito un largo numero di persone in specifiche comunità, ospedali e scuole. In casi sporadici, il 20% dei pazienti ha un altro membro della famiglia con la malattia. Questi fatti suggeriscono che tanto fattori genetici quanto ambientali possono contribuire alla malattia.

La ME/CFS comincia frequentemente con sintomi acuti "simil-influenzali" e i cambiamenti nel sistema immunitario trovati nei pazienti di ME/CFS sono simili ai cambiamenti nel sistema immunitario trovati in alcune infezioni virali. Un certo numero di agenti infettivi sono stati trovati con più frequenza nei pazienti di ME/CFS che nella popolazione generale, ma nessun agente infettivo è stato provato esserne la causa. Per evitare ogni possibile contaminazione con le riserve di sangue, i pazienti con la ME/CFS dovrebbero astenersi dal donare sangue. Occasionalmente la ME/CFS può essere scatenata da tossine ambientali, dal ricevere un'iniezione di vaccinazione, o dall'essere sopravvissuti a un trauma molto grosso. Sebbene depressione e ansia possano verificarsi secondariamente alla malattia, gli studi di ricerca hanno dimostrato che la ME/CFS e il disturbo

depressivo maggiore possono essere distinti da test comportamentali, immunologici e ormonali. I Centri per il Controllo e la Prevenzione delle Malattie (CDC) riconoscono la CFS come una sindrome organica, non un disturbo psichiatrico.

Sintomi principali e diagnosi

Diagnosticare la ME/CFS è difficile. Al momento non c'è nessun test diagnostico specifico per la malattia. La diagnosi è fatta clinicamente dal pattern di sintomi e dall'esclusione di altre patologie affaticanti. La diagnosi dipende dal fatto che i sintomi del paziente soddisfino i criteri di una delle diverse "definizioni di caso". La definizione di caso Fukuda et al. del 1994[1] è quella usata più comunemente. Tuttavia, questa definizione di caso era intesa come strumento di ricerca e esclude pazienti che hanno genuinamente la ME/CFS ma non soddisfano precisamente i criteri della definizione di caso. La più recente definizione clinica di caso canadese[2] è stata creata per superare questo problema. La definizione di caso canadese include altri sintomi che si trovano comunemente nei pazienti con ME/CFS.

Entrambe le definizioni di caso richiedono:

1. il nuovo esordio di una fatica fisica e mentale inspiegata, persistente o con recidiva che sia durata per almeno sei mesi e che abbia ridotto sostanzialmente i livelli di attività. La fatica non è il risultato di uno sforzo prolungato e non è alleviata dal riposo
2. che il paziente sia valutato clinicamente prendendo in considerazione l'anamnesi, conducendo un esame clinico e stabilendo gli appropriati test medici per escludere altre patologia affaticanti.

La definizione di caso di Fukuda et al.:
richiede anche la presenza di quattro dei seguenti otto sintomi:
malessere post-sforzo che dura per più di 24 ore; sonno non-ristoratore; dolore muscolare; articolazioni dolorose senza arrossamento o gonfiore; mal di testa di tipo nuovo o di severità drammaticamente aumentata; difficoltà nella concentrazione e nella memoria a breve termine; mal di gola; ghiandole linfonodali dolenti in collo o ascelle.

La definizione di caso clinica canadese:
include anche:

1. Malessere e peggioramento di altri sintomi che si verifica dopo lo sforzo. Il recupero è ritardato di più di 24 ore.
2. Sonno non ristoratore, insonnia notturna, e/o ipersonnia (sonno eccessivo) diurno
3. Dolore diffuso, migratorio o localizzato ai muscoli o alle articolazioni (senza rigonfiamento), o mal di testa di un nuovo tipo o di aumentata severità
4. Almeno due sintomi neuro-cognitivi, incluso: confusione, compromessa concentrazione e memoria a breve termine; difficoltà a trovare le parole e/o i numeri; disorientamenti; ipersensibilità a luce, rumore e sovraccarico emozionale; disturbi dell'equilibrio
5. Almeno un sintomo dalle seguenti tre sub-categorie:
   - **a.** Manifestazioni autonomiche come: intolleranza ortostatica (OI), ipotensione neuralmente mediata (NMH), tachicardia posturale ortostatica (POTS), vertigini, pallore facciale, palpitazioni, sindrome del'intestino irritabile, frequenza urinaria, fiato corto
   - **b.** Manifestazioni neuroendocrine inclusa la bassa temperatura corporea, intolleranza a caldo e freddo, sentirsi febbricitanti, sudorazione, appetito anormale, o sintomi che peggiorano con lo stress
   - **c.** Manifestazioni immunitarie che includono linfonodi dolenti, mal di

gola ricorrenti, sintomi simil-influenzali ricorrenti, e nuove sensibilità a cibi, farmaci o sostanze chimiche

Il pattern dei sintomi differisce in pazienti differenti e i sintomi possono variare in severità da giorno a giorno o durante il giorno.

Progresso e Guarigione

La ME/CFS spesso comincia improvvisamente come una influenza "simil-influenzale", ma qualche volta l'esordio è graduale, in mesi o anni. I pazienti possono essere molto malati all'esordio della malattia, ma la diagnosi è spesso ritardata perché per definizione, la diagnosi di ME/CFS non può essere stabilita per sei mesi. Una diagnosi provvisoria può essere spesso fatta prima. Questo può diminuire l'impatto della malattia assicurandosi che il paziente abbia riposo adeguato.

I pazienti con la ME/CFS tendono a migliorare lentamente e poi raggiungere un plateau. A questo punto, la severità della loro patologia varia fra gli estremi di alcuni pazienti che sono confinati in casa, e altri che sono in grado di uscire ad andare a lavorare. I pazienti di ME/CFS che lavorano possono aver bisogno di accomodamenti ragionevoli e spesso hanno bisogno di riposo extra. Le remissioni e le ricadute sono frequenti. La ricaduta è frequentemente causata dallo sforzo eccessivo o da una malattia infettiva. Alcuni pazienti peggiorano lentamente. I tassi di guarigione non sono certi e variano dal 5% al 30% nei primi cinque anni. Dopo cinque anni, la guarigione è improbabile. I pazienti guariti spesso trovano di aver bisogno di riposo extra.

Gestione e Trattamento

Stabilire la diagnosi di ME/CFS di solito darà al paziente molto sollievo. Non c'è farmaco che curerà la malattia. La gestione include il trattamento per il sollievo di sintomi individuali; incoraggiare i pazienti ad adattare il loro stile di vita per vivere entro le proprie capacità esistenti (gestione misurata / *pacing* delle attività); dare consigli sull'alimentazione. Unirsi a un gruppo di supporto per i pazienti con la ME/CFS può essere utile. In alcuni pazienti, c'è una sovrapposizione di sintomi fra la ME/CFS e le seguenti sindromi: fibromialgia (FMS); e sindrome della guerra del Golfo (GWS). Può anche essere difficile distinguere la ME/CFS dalla malattia di Lyme, artrite reumatoide, lupus, sclerosi multipla, disturbi psichiatrici e altre patologie.

Fonti

Fukuda K, et al. The Chronic Fatigue Syndrome: A comprehensive approach to its definition and study. *Annals Int. med.* 1994; 121:953-959. 2. Carruthers BM, et al. ME/CFS Clinical working case definition, diagnostic and treatment protocols. *J. C F S* 2003; 11(1):7-115. Modificato dalla scheda informativa sulla ME/CFS della NJCFSA con permesso.

Indice

A

aborto spontaneo, 35
accomodamenti per i pazienti, 7,36,57
acidi grassi essenziali, 31
acido eicosapentanoico, 31
acido folico, 31
acido lattico, 3,12
ADHD come diagnosi errata, 36
adolescenti, 7,13,36
adulti, 7,8,13,32,36,37
agopuntura, 24,32
alanina transaminasi (ALT), 16
aldosterone, 11,17
allattamento al seno, 35
allergie, 15,17,18,30,31
ALT (alanina transaminasi), 16
Ampligen, 30,34
analgesici, 24
analisi delle urine, 16
anamnesi, 12,13,15,55
anemia, 17
anormalità biologiche, 3
anormalità cerebrali, 11
anormalità del sistema immunitario nella ME/CFS, 6,8,16,51,52
anormalità di sviluppo nella prole, 35
anormalità nella produzione di energia, 9,12
anormalità neurologiche, 3,6,16,17,19,54
anticorpi antinucleo, 10,16,17
anticorpi della tiroide, 10
anticorpi virali, 8
antigeni HLA, 3
apoptosi, 12
appiattimento del'onda-T, 12
apprendere nuove informazioni, 11
approccio con team multidisciplinare, 8
approccio di gruppo, 8
artrite,15,17,24,57
assicurazione di invalidità, 8
attivazione cronica delle cellule T, 3,10,51
attivazione cronica delle cellule B, 3
attivazione dei linfociti-T, 10
attivazione immunitaria cronica, 3,10
attivazione immunitaria, 3,10,51
attività cerebrale, 11
attività della vita quotidiana 13,25,26,47
attività di rilassamento per il sonno, 22,24,29
attività ed esercizio, 11,20,25,26,27,28,34,35, 47,50,54
autogestione del paziente, 21

B

B. burgdorferi, 30
bagni, terapeutici, 24
bambini, 7,13,32,35,36,37,54
basso volume sanguigno, 12,29,37
biofeedback, 32
biomarcatori, 12
biotina, 31
buspirone, 11

C

calcio, 16
calze pressorie, 29
cambiamenti dell'onda T non specifici, 11
cambiamento di peso, 10,14,20,23,43
candidosi, 31
caregiver, ruolo, 33
cellula natural killer, 10,32,43,51
cellule T citotossiche, 3
Centri per il Controllo e la Prevenzione delle Malattie (CDC), 3,54
CFIDS (sindrome da disfunzione immunitaria cronica), 6,54
chiropratica, 24,32
cicli anovulatori, 35
cicli oligo-ovulatori, 35
ciclo ATP/ADP, 12,20,25
circolazione cerebrale, 36
circostanze di vita correnti, 13
cisti ovariche, 35
cistite interstiziale, 18,19,30
citochine, 10
CK (creatininchinasi), 16
cognizione, 36
co-morbilità, 7,13,15,20
complesso B, 31
concentrazione, 10,11,14,20,31,47,51,55
confinati a letto, 26,32,33,34,35
confinato in casa, 7,21,33,34,57,65
confusione, 14,21,55
contraccettivi orali, 36
corteccia di pino, 32
counseling familiare per le famiglie con bambini, 37
creatininchinasi (CK), 16
crescita dei figli, 35

criteri Fukuda, 6,12,44,55
cronicità della malattia, 7
cura clinica, 8,17
cura, 21,25,32,33,34,35, 47,50

D

decorso della malattia, 7
definizione di caso clinica canadese, 7,12,36,55
definizione di caso pediatrica Appendice B, 45
definizioni di caso, 6,7,12,13,20,54,55
depressione maggiore, 3,20
depressione post-partum, 35
depressione, 3,10,15,20,28,29,35,54
determinazione dell'invalidità, 8,12
diagnosi cliniche, 7,12,13,16,17,18,21,30, 32,33,35,36,46,55,57
diagnosi differenziale, 16,17
diagnosi precoce, importanza della, 7
diagnosi, 3,7,12,13,16,17,18,21,30, 32,33,35,36,46,55,57
diario delle attività, 25,44,48,50
dieta, 8,29,31,32
difficoltà di apprendimento nella prole, 35
dipendenza dalla sedia a rotelle, 21,52
disfunzione alla vescica, 18,19,30
disfunzione del sonno, 6,10,11,13,17,19,20,44,4 5,54,55
disfunzione immunitaria, 6,32,54
disfunzione mitocondriale, 9,12
disfunzione neurocognitiva, 9,15,17,19,36,54
disfunzione neuroendocrina, 11,15,16,17,19,55
disfunzione diastolica, 12
disfunzione cardio-vascolare e ME/CFS, 9,11,17,29
diagnosi sbagliate nei bambini, 36
dismenorrea, 35
disordini d'ansia, 10,17,20,23,28, 29,46,54
dispareunia, 54
disregolazione multi sistemica, 9
distraibilità, 11
distribuzione del gender, 8,36
disturbi comportamentali come diagnosi sbagliata nei bambini, 36
disturbi del sistema nervoso autonomo, 3,6, 10,11,16,17,18,19,20,21, 29,35,45,54,55
disturbi del sonno nella ME/CFS, 17,19,21,22,44,51
disturbi depressivi, 20,46
disturbi endocrini, 3,10,14,15,19,20,45,55
disturbi psichiatrici – relazione con la ME/CFS, 15, 20-21,45,46,54
disturbi psichiatrici primari, 15
disturbo artificioso per procura come diagnosi sbagliata nei bambini, 36
disturbo d'ansia generalizzato (GAD), 17,20
disturbo da panico, 20
disturbo di iperattività e deficit di attenzione (ADHD), 36
disuria, 30
documentazione medica, 8,13,24,36
doglie, crescita dei figli, 35,36
dolore diffuso,16,24,55
dolore toracico, 16
dolore, trattamento del nella ME/CFS, 24,32,35-37
donazione di sangue, 37
donazione di tessuti, 37
dolore, 6,9,14,16,10,24,30,32,37, 44,45,51,54,55

E

ecocardiografia, 12
educazione dei pazienti, 8,21,38,36,45
EEG, 3,11
EKG/ECG, 6,17
elettroliti, 16,29,30
emergere di altre patologie, 8
emocromo completo, 16
emocromo differenziale,16
emocromo, 16
encefalomielite mialgica, 3,6,54
encefalopatia mialgica, 6
endometriosi, 19,30,35
endoscopia, 16,17
enterovirus, 9
epidemie di gruppo, 6,54
epidemiologia, 6
eredità genetica, 8
ereditarietà, 8

esacerbazione della malattia, 6,7,17,22,24,25,30,35
esame dei linfonodi dolenti, 14
esame fisico, 15,16,33,43,55
esami accademici per i bambini, 36,37
esclusione di altre patologie affaticanti, 7,12,13,15,18,44,55
esercizio da sdraiati, 27,29
esercizio e attività,11,12,21,25,26, 27,54
esordio graduale, 7
espressione genetica, 9,12,54
estrogeno, 36
età di esordio, 7,54
età, 7,33,36,54
evitamento del cibo, 14,18,31
eziologia, 8

F

faringite, 16,45
farmaci durante la gravidanza, 35
farmaci per i problemi cognitivi, 28
farmaci per il sonno, 22,23,24,32
farmaci per la depressione, 29
farmaci per la fatica, 27
farmaci sedativi, 22,51,52
fatica e malessere post-sforzo, 6,9,10,13,17,20, 25,26,27,44,45,46,51,54,
fattore reumatoide, 10,15
fattori causali, 8
fattori di peggioramento della patologia,7,13,20,26,27, 32,33,34,37,46,54,55
fattori precipitanti, 8,9,25,26,54
fattori predisponenti, 8,9,25,26,54
Febbre Q, 8,17,18
fenomeno di Raynaud, 18
fertilità, 35,36
fibroidi, 35
fibromialgia,15,16,18,19, 24,46,57
fisioterapia, 24,25,26
fitoestrogeni, 36
fludrocortisone, 30
fluido cerebrospinale, 3,11,31
fluttuazione dei sintomi, 20,27,45
fluttuazioni diurne, 10,20,45
fobia della scuola come diagnosi sbagliata nei bambini, 36,46
foglia d'olivo, 32
follow-up, 26,36,50
fosfati, 8,16,18,24
frustrazione, 20,33
funzionalità dell'asse HPA, 9,10,17
funzionalità dell'asse ipotalamico pituitario, 9,10,17
funzionalità della tiroide, 10,15,16
funzionalità delle gonadi, 10,18,19
funzionalità immunitaria, 8,16,32,54
funzionalità renale, 16,24
funzionamento pre-malattia, 32
funzione surrenale, 10,32

G

gammaretrovirus, 9
gemelli dizigoti, 8
gemelli monozigoti, 8
gestione dell'attività, 7,34
gestione della malattia, 8,21,24,29,30, 32,33,34,57
gestione nei bambini, 36
Giardia lamblia, 17
gliconutrienti, 32
gonfiore, gastrointestinale, 30
gravidanza, 35

H

herpesvirus, 9,24
HHV (human herpes virus), 9
human herpes virus (HHV), 9

I

IACFS/ME Associazione Internazionale per la Sindrome da Fatica Cronica/ME, 1,2,3,6
idrossicobalamina, 31
idroterapia, 24
IGF1 basso, 10
imaging cerebrale, 3,11
immagini visuali, 11
immunità cellulo-mediata, 10,32
immunoglobuline, 16,17
immunomodulatori, 30
Imunovir, 30
indigestione, 30
infezione acuta, 3,6,8,9,10,17,54
infezione cronica, 3,6,8,9,54
infezione da virus Epstein Barr cronica, 6,8
infezione parassitica, 8,30
infezione virale, 3,6,8,10,30,54

infezioni batteriche, 3,8,30
infezioni opportunistiche, 9,51
infezioni, 3,6,7,8,9,10,17,30,51,54
infuso alla menta, 32
infuso di camomilla, 32
iniezione di ACTH, 10,17
inneschi infettivi, 3,9
impiego, 7
insonnia, 13,23,25,36,55
instabilità del detrusore,30
interferone, 10
interleuchine, 10
interruzione del pattern del sonno, 19,22,44
interventi farmacologici, 8,21,22-32,54
interventi non farmacologici per il dolore, 24
interventi non farmacologici per il sonno, 22,32
intervento chirurgico, 37,44,51,52
intolleranza ortostatica, OI, 10,11,12,14,16-19,20,21,23,29,33,37,55
intolleranza al fruttosio,30
intolleranza al glutine,18,30,31
intolleranza al lattosio,18,30,31
invalidità dei pazienti, 8,12,33,34,36
inversioni dell'onda-T, 11
iperaffaticamento mentale, 7
ipersonnia, 13,28,55
ipocortisolismo , 10,16,19,52
ipotensione neuralmente-mediata (NMH),11,14,16,19,45, 51,55
ipotensione,11,14,16,19, 29,30,45,51,55
isoprinosina, 30
isterectomia, 35
Istituti Nazionali di Sanità National Institutes of Health (NIH), 3
istruzione domestica per i bambini, 36

L

latenza del sonno, 11,17
lattato ventricolare, 11,12
lattazione, 35
legge sull'istruzione delle persone con disabilità (IDEA), 36
libido, 35,36
linfonodi,14,20,44,46,55
linimenti muscolari, 24
luce a spettro pieno, 22

M

macchie bianche puntuate, 11
magnesio, 31,51,52
mal di testa emicranico, 18,24
malattia autoimmune, 15,17,18
malattia celiaca,15,16,18,19
malattia di Lyme, 3,10,15,17,57
malattia polmonare,15,17
malattie infettive,15,17,37,57
malattie intestinali, 15,30
malessere post-sforzo, 6,91,10,12,13,17,20,25, 44,45,54,55
malignità, 15,18
massaggi elettrici, 24
massaggio, 24,32
materia grigia, 11
materiale educativo, 8,21,28
MCS – vedi sensibilità chimica multipla, 15,18,19,30,37,46
ME/CFS familiare, 8
ME/CFS pediatrica, 36,44,45
ME/CFS sporadica, 7,8,54
ME/CFS, 2-4, 6-26, 28-37,44-46,51,54-57
medicina complementare, 32
meditazione, 24
memoria di lavoro, 11
menopausa, 15,18,19,35
metabolismo aerobico,12,25,26
metabolismo anaerobico,12,25,26
metabolismo dei fluidi, 3,11,19
metabolismo del glucosio nel cervello, 11
metabolismo energetico, 3, 25
mezzelune arrossate, 14
micoplasma, 30
miglioramento di salute, 7,8,21,25,26,27,29,31,32
miopatia mitocondriale,12
monitoraggio con l'holter,11
monitoraggio, 8,11,27
mortalità, 32,33
mRNA, 12

N

narcotici, 24
nausea, 14,19,30,34
nebbia mentale, 25
neuropeptide Y, 11
niacina, 31
nomenclatura, 6
nuove infezioni, 7,8,9,43

O

obiettivo dei trattamenti, 21
occhiaie suborbitali, 16
omeopatia, 32
oppiacei, 24
Organizzazione Mondiale della Sanità, 6
organofosfati, 8,18
oscurità, importanza del sonno, 22
osteoporosi,16,31,35,36

P

pacing (gestione misurata) dell'attività, 22,24,25,26, 28,57
pallore,14,16,55
palpitazioni cardiache,10,11,14,29, 30,45,55
palpitazioni nella ME/CFS, 10,11,14,29,30,45,55
parto chirurgico del neonato, 35
parto, 35
patofisiologia, 3,9-12,25
patologie non esclusorie,13,15,18
patologia simil-influenzale, 7,8,10,14,20,32,46,51,54
patologie mediche co-esistenti, 8,18
patologie mediche in sovrapposizione, 15,18
pazienti a basso funzionamento, 33,34
pazienti ad alto funzionamento, 7,27
pazienti con dolore pelvico, 19,35,36
pazienti di ME/CFS severamente ammalati e l'esercizio, 34
peggioramento dei sintomi, 7,13,20,26,27,32-34,37,46,54,55
peggioramento, 7,13,20,26,27,32-34,37,46,54,55
PEM (post-exertional malaise – malessere post-sforzo), 6,91,10,12,13,17,20,25, 44,45,54,55
perfusione cerebrale, 11
perpetuazione a lungo termine, 8
pesticidi, 18
piani di attività, 26
piano di istruzione individualizzato per i bambini (IEP), 36
picnogenolo, 32
pigrizia come diagnosi sbagliata nei bambini, 36
piridostigmina, 11
pisolini, 22,47
potenziale per il miglioramento, 7,21,25,26,27,29,31
preparazioni erboristiche e gravidanza, 35
prevalenza nei bambini e negli adolescenti, 36
prevalenza, 7,33,36
problemi cognitivi, 6,11,13,15,21, 25,28,36,45,51,54,55
problemi ginecologici, 19,21,35
prognosi, 32,37
prolasso della valvola mitrale, 18
proteina C-reattiva, 16
provocazione dell'esercizio, 9

Q

qualità della vita, 8,21,25

R

rabbia, 20,21,29,33
raccomandazioni per i pazienti prima di un intervento chirurgico - Appendice E, 51
raccomandazioni sull'esercizio, 25,26
raggi X al torace, 16,17
razza, 7,54
recupero delle parole, 11,14,55
recupero post-parto, 35
reflusso, 19,30
remissioni, 7,14,32,57
riacutizzarsi dei sintomi, 14,20,25,36,37
ricaduta, 7,14,16,30,32, 37,44,51,52,57
riconoscere che la ME/CFS è reale, 21
riduzione dei sintomi, 21
riduzione o eliminazione della caffeina, 22,27,28,31
rigidità mattutina, 22
rimedi erboristici, 32
Rintatolimod, 30,34
riposo, 6,7,11,13,19,,22,23,25, 27,32,35,37,47,49,50,54, 55,57
risorse finanziarie, 8
risposta con la prolattina, 11
risposta dell'ormone della crescita, 11
risposta DHEA, 10
risposta TH2, 10
Rituximab, 3,31
RNase L, 2-5A sintetasi, 10
rotazione del cibo, 31
problemi urinari, 14,30,55

rTEMS (stimolazione magnetica transcranica), 24
rumore, 11,12,20,22,55
ruolo del professionista della salute, 8
ruolo della famiglia, 21,29,33

S

sale, 29
salute pre-morbilità, 7,32
scala della capacità funzionale – Appendice C, 47
scala della Sonnolenza di Epworth, 28
scheda clinica,13,14,44,45
scheda, 7,12-14,44,45,54,57
sclerosi multipla, 3,15,17,18,57
scuola per corrispondenza, 36
scuola, 36,37
selenio, 31
sensazione di svenimento, 11,29
sensibilità chimica multipla, 15,18,19,30,37,46
Senso di colpa, 20
sequenziamento genetico, 3
serotonina, 22
severità della patologia, 8,9,11-14,27,31,32,33,47,54,55,57
sforzo fisico eccessivo, 7,32,57
sindrome da fatica cronica per disfunzione immunitaria (CFIDS),6,54
sindrome da fatica post-virale (PVFS), 6
sindrome da tachicardia posturale ortostatica (POTS), 11,14,16,19,30,55
sindrome dell'articolazione temporo-mandibolare,18
sindrome dell'intestino irritabile, 10,14,15,19,30,55
sindrome premestruale, 19,35
sindrome Sicca, 18
sindrome uretrale, 30
sindrome alla vescica irritabile, 18
sintomi cardine, 7,13
sintomi gastrointestinali,18,30,31,32
sintomi immunitari, 9,14,20,54
sintomi, 3,6,7,8,9-36,44-48,51-57
sistema ossidativo, fonte di energia, 12,25
socio-economico, 7
sofferenza e stress emozionale, 7,21,28
soglia di energia, 25,26,35
sollievo dalla fatica, 6,34,35,36,57
somatomedina bassa, 10
sonno, trattamento, 19,21,22,23,24
sonnolenza, 28
sostegno del sistema immunitario , 31,32
span di attenzione, 11
sport competitivi, 37
standard di cura, 21
stimolazione magnetica transcranica (rTMS), 24
stimolazione nervosa elettrica transcutanea (TENS) 24
stordimento, 14,29
storia sociale, 13
stress ossidativo, 12
stress, 13,14,17,28,34,37,46,51,54,55
stretching terapeutico,24,27,34
studi di provocazione, 8
studi sui gemelli, 3,8
studi sul ferro, 16
studi sul fluido spinale, 3,11
supplementi alimentari, 27,31,52
suscettibilità alla ME/CFS, 8
svuotamento gastrico lento, 17,30

T

tai chi, 24,27
tandem stance test, 16
tè allo zenzero, 32
terapia cognitivo comportamentale, 29
terapia con lo yoga, 24,27
terapia con igname, 36
terapia ormonale sostitutiva (TOS), 36
test cognitivi, 3,11
test da sforzo, 9
test di esercizio cardio-polmonare, 12
test di funzionalità epatica, 16
test di laboratorio di routine,16,21,33,50
test di laboratorio, 12,13,15,16,21,33,50
test di Romberg, 16
tilt table test, 11,17,51
tiroidite, 18
tossine ambientali, 8, 9, 54
trattamento con progesterone, 36

trattamento dei pazienti confinati a letto, 7-8,33-35
trattamento dei pazienti confinati in casa, 7-8, 33-35
trattamento dei pazienti confinati sulla sedia a rotelle, 7-8,33-35
trattamento dei sintomi, 21-33
trattamento nei bambini, 36
trattamento per i pazienti ambulatoriali, 21-33
trattamento, 21-37,51-53,55-57
trattare il malessere post-sforzo, 25
trattare la fatica, 21,33-34
tutoring per i bambini, 36

U

uso di alcool, 18,31,46

V

vaccinazioni, 7,37
vaccini vivi, 37
valutazione del suicidio, 20
valutazione della funzionalità, 10,11,13,16,25,47-50
valvola mitrale prolassata, 18
vampate di calore, 36
variazioni di cortisolo, 10,16,17,19,52
vasopressina arginina, 11
velocità di processamento del cervello, 11
velocità di sedimentazione degli eritrociti (VES), 16
vertigini, 10,14,19,29,45,55
virus Epstein-Barr, 6, 8
vitamina B12, 31
vitamina B6, 31
vitamina C, 31
vitamina D-24-idrossi-calciferolo, 16,31,33
vomitare in gravidanza, 35
vulvodinia, 19,35

X

XMRV, 9

Z

zinco, 31,32

Riguardo l'artista

Renée Rabache ha cominciato il suo percorso come artista professionista degli effetti visivi, come pittrice di murales, come viaggiatrice del mondo, poliglotta, insegnante di yoga, couselor e maestra di tuffi. Dopo aver contratto la ME/CFS, è ora per la maggior parte confinata in casa e a letto. Anche i più semplici compiti della vita quotidiana esauriscono il suo conto in banca energetico. Le opzioni per avere accesso alle sue competenze e talenti, e per condividerli, sono diminuite di molto.

Conseguentemente, è con grande orgoglio e gioia che offre la sua opera d'arte per la copertina del *Manuale per i Medici*.

L'immagine mostra i pazienti – che contengono le risposte – imprigionati nei loro corpi, case, e letti.

La signora Rabache scrive: "*Nel provare a risolvere il puzzle di questa complessa malattia multi-sistemica, è essenziale che la comunità medica ascolti quello che i pazienti stanno dicendo. Possiamo mostrare alla scienza e alla medicina dove cominciare a guardare e dove sono le crepe nelle fondamenta. Ogni giorno viviamo nel rapporto più intimo con questa malattia, un tormentatore crudele che ci ha isolato, ha cancellato le nostre vite precedenti, e ci ha lasciati con l'ombra dei nostri io precedenti. Momento per momento in imprevedibili onde punitive, i pazienti vivono sulla propria pelle qualcosa di privato e terribile, che è ancora incomprensibile per coloro che non sono in balia di questo vortice neuro-immunitario invisibile.*

Quando medici e pazienti cominciano a collaborare ed emergono dalle loro rispettive gabbie di pensiero condizionato, dottrina convenzionale e astrazione accademica, afferreremo la chiave che forgiamo collettivamente, e la useremo per il bene di tutti: medici, pazienti e l'intera comunità globale.

…Uniamoci e apriamo la porta a speranza, a salute, e a una vita attiva".