



**DIAGNOSI DIFFERENZIALE DEI CASI COMPLESSI e DIAGNOSI DELLE  
PATOLOGIE AMBIENTALI CON RICERCA FATTORI EZIOLOGICI INFETTIVI  
IMMUNITARI E TOSSICOLOGICI**

**INDICE**

1. Moduli di PAC (*Pacchetto Assistenziale Complesso*) convenzionati e non per iter diagnostico;
  - 1.1. Analisi ematiche generali (**vedi modulo 1-2**)
  - 1.2. Analisi per diagnosi differenziale patologie complesse (**vedi modulo 3**)
    - a. Malattie autoimmuni
    - b. Autoimmunità neurologiche
    - c. Malattie gastrointestinali
    - d. Malattie neuromuscolari e neurologiche
    - e. Malattie infettive
    - f. Malattie endocrine
    - g. Malattie rare associabili
    - h. cancro
2. marcatori immunitari encefalomielite mialgica post virale (**modulo 4**)
3. Analisi per stress ossidativo (**modulo 5**)
4. Diagnosi strumentale (**modulo 6**)
5. Permeabilità e studio delle piccole fibre (**vedi modulo 7**)
6. profilo genomico (**modulo 8**)
7. Analisi allergologiche (**modulo 9**)
8. Biomarkers (**modulo 10**)
9. test mitocondriali (**modulo 11**) e test aggiuntivi

### Analisi diversi livelli per la diagnosi delle patologie ambientali (PAC)

La encefalomielite mialgica post virale, la fibromialgia e la sensibilità chimica multipla sono sempre piu' spesso patologie correlate e anche se vengono diagnosticate separatamente la CDC recentemente ha proposto la definizione di "**Multi-Sintomo malattia cronica**" proprio ad evidenziare la frequenza elevata con cui le patologie si associano. Nella rassegna di Kipen e Fiedler è stato dimostrato che il 30-50% dei soggetti con Encefalomielite mialgica/sindrome da stanchezza cronica (ME/CFS), con fibromialgia (FM) e MCS ha almeno due di queste malattie, (*Kipen HM, Fiedler N. Environmental factors in medically unexplained symptoms and related syndromes: the evidence and the challenge. Environ Health Perspect 2002 August;110 Suppl 4:597-9e*) che in un'alta percentuale di pazienti con la sindrome della Guerra del Golfo si sovrappongono MCS e ME/CFS. (*Lacour M, Zunder T, Schmidtke K, Vaith P, Scheidt C. Multiple chemical sensitivity syndrome (MCS)--suggestions for an extension of the U.S. MCS-case definition. Int J Hyg Environ Health 2005;208(3):141-51*) *Aaron LA, Buchwald D. A review of the evidence for overlap among unexplained clinical conditions. Ann Intern Med 2001 May 1;134(9 Pt 2):868-81.*)

Per i motivi suddetti di seguito vengono presentate divisi in allegati diversi pac di analisi di livelli differenti inerenti al Percorso diagnostico delle patologie ambientali correlabili (encefalomielite mialgica sensibilità chimica multipla e fibromialgia).

### Moduli di PAC (*Pacchetto Assistenziale Complesso*) convenzionati per iter diagnostico casi complessi

<b>MODULO 1-2</b>		
<b>Indice analisi ematiche 1 livello</b>		
<b>Analisi Ematiche Generali</b>		
<b>Nome marcatore</b>	<b>Diagnosi differenziale primo livello</b>	<b>Convenzionato SSN</b>
<b>Amilasemia</b>	Analisi generale	<b>C</b>
<b>Azotemia</b>	Analisi generale	<b>C</b>
<b>Bilirubinad/d</b>	Analisi generale	<b>C</b>
<b>calcemia</b>	Analisi generale	<b>C</b>
<b>Colinesterasi</b>	Analisi generale	<b>C</b>
<b>CPK</b>	Analisi generale	<b>C</b>
<b>creatininemia</b>	Analisi generale	<b>C</b>
<b>Emocromo completo</b>	Analisi generale	<b>C</b>
<b>ferritina</b>	Analisi generale	<b>C</b>
<b>Fosfatasi alcalina</b>		<b>C</b>
<b>fosfatemia</b>	Analisi generale	<b>C</b>
<b>Gamma gt</b>	Analisi generale	<b>C</b>
<b>glicemia</b>	Analisi generale	<b>C</b>
<b>LDH</b>	Analisi generale	<b>C</b>
<b>lipasemia</b>	Analisi generale	<b>C</b>
<b>Magnesemia</b>	Analisi generale	<b>C</b>
<b>mucoproteine</b>	Analisi generale	<b>C</b>
<b>PCR</b>	Analisi generale	<b>C</b>
<b>Potassiemia</b>	Analisi generale	<b>C</b>
<b>Protidemia</b>	Analisi generale	<b>C</b>

<b>protidogramma</b>	Analisi generale	C
<b>sideremia</b>	Analisi generale	C
<b>sodiemia</b>	Analisi generale	C
<b>Transaminasi ALT</b>	Analisi generale	C
<b>Transaminasi AST</b>		C
<b>Uricemia</b>	Analisi generale	C
<b>Ves</b>	Analisi generale	C
<b>Vitamina D---25 (OH) D</b>	Analisi generale	C
<b>Vitamina B12</b>	Analisi generale	C
<b>Analisi delle urine</b>	Analisi generale	C
<b>Analisi feci</b>	Analisi generale	C
<b>Proteine tot Elettroliti</b>		C
<b>Calcio</b>	Analisi generale	C
<b>Proteina c reattiva</b>	Analisi generale	C
<b>Albumina</b>	Analisi generale	

<b>MODULO 3</b>			
<b>Indice analisi per diagnosi differenziale</b>			
<b>a. Malattie autoimmuni</b>			
<b>Nome malattia</b>	<b>Marcatori</b>	<b>Convenzionato SSN</b>	
<b>Dermatomiosite</b>	<b>Antimuscolo liscio</b>	C	
	Cpk	C	
<b>Lupus eritematoso</b>	Ab anti lupus coagulant	C	
	Versione c3c	C	
	Versione c4	C	
<b>Sindrome di Reiter</b>	Vedi allegato 1	C	<b>Pacchetto di analisi</b>
<b>Artrite reumatoide</b>	Anti corpi anticitrullina	C	
	Fattore reumatoide		
<b>sarcoidosi</b>	Indagini strumentali tac prescrizione biopsia	C	<b>Inviare Centro di riferimento pubblico</b>
<b>Sindrome di Sjogren</b>	Anti ssa Anti ssb	C	<b>Inviare centro di riferimento</b>
<b>Vasculite</b>		C	<b>Pacchetto di analisi</b>

<b>MODULO 3</b>	
<b>Indice analisi ematiche 2 livello diagnosi differenziale</b>	
<b>b. Autoimmunità neurologiche</b>	

Descrizione malattia	Marcatori	Convenzione
<b>Autoimmunità neurologica</b>	AB anti organo IgGIgM GM2/GGD1a GD1b sulfatidi	C 1 impegnativa
<b>Autoimmunità neurologica</b>	Antic. antinervo periferico IgM IgG AANGM1 AANGQ1 AANMAG AANSOL	C 2 impegnativa
<b>Autoimmunità neurologica</b>	Anti enurone/anticervelletto Anti HU Antiyo, anti Tr, Anti RI, anti CV2, Amfifisina, anti MA1, anti Ma2/ta,	C 3 impegnativa
<b>Autoimmunità neurologica</b>	Anti enurone/anticervelletto IgG Anti HU Antiyo IgG, anti Tr IgG, Anti RI IgG, anti CV2 IgG, Amfifisina IgG, anti MA1 IgG, anti Ma2/ta IgG,	C 4 impegnativa
<b>Autoimmunità neurologica</b>	Ab anti Mag IgG IgM	C 5 Impegnativa
<b>Autoimmunità neurologica</b>	Ab antigangliosidi IgM IgG Gq1b GM1	C 6 Impegnativa

**MODULO 3****Indice analisi ematiche livello diagnosi differenziale  
c. Malattie gastrointestinali**

Nome malattia	Marcatori	Convenzione	
<b>Malattia di Crohn</b>	Diagnosi strumentale	<b>C</b>	<b>Invio centro specialistico pubblico</b>
<b>Sindrome dell'intestino irritabile</b>	Diagnosi clinica e strumentale	<b>C</b>	<b>Invio centro specialistico pubblico</b>
<b>Colite ulcerosa</b>	diagnosi strumentale biopsia	<b>C</b>	<b>Invio centro specialistico pubblico</b>
<b>Malattia celiaca</b>	Ab anti endomisio IgA Ab anti endomisio IGG Anti transglutaminasi IGA Anti transglutaminasi IGG	<b>C</b>	<b>Invio centro specialistico pubblico</b>

**MODULO 3****Indice analisi ematiche 2 livello diagnosi differenziale  
d. Malattie neuromuscolari e neurologiche**

Descrizione malattia e marcatore	Convenzionato sotto SSN	
<b>Distrofie muscolari</b>		C centro specialistico
<b>Sclerosi multipla</b>	diagnosi strumentale	C centro specialistico
<b>Miastenia gravis</b>	Ab anti – recett. acetilcolina anti corpi anti- musk	C centro specialistico

	diagnosi strumentale	
<b>Parkinson</b>	diagnosi clinica	<b>C</b>

**MODULO 3****Indice analisi ematiche 2 livello diagnosi differenziale  
e. Malattie infettive**

Descrizione malattia e marcatore	Convenzionato SSN	
<b>Epatite C</b>	AC anti HCV	<b>C</b>
<b>Epatite B</b>		
<b>Mononucleosi (Epstein Barr)</b>	Ac Anti eb VCA IgG Ac Anti eb VCA IgM AC Anti EBNA IGG	<b>C</b>
<b>toxoplasmosi</b>		<b>C</b>
<b>Citomegalovirus</b>	Citomegalovirus igG Citomegalovirus igM	<b>C</b>
<b>Hiv</b>	Ac anti Hiv	<b>C</b>
<b>Australia hbsag</b>	antigene Australia hbsag	<b>C</b>
<b>Parvovirus</b>	parvovirus b 19 IgG parvovirus b 19 IgM	<b>C</b>
<b>Micoplasma</b>	AC Antimicoplasma IGM AC Antimicoplasma IGG	<b>C</b>
<b>herpes virus 6-</b>	herpes virus 6- IGG	<b>C</b>
<b>Salmonella</b>	Sierodiagnosi di Widal	<b>C</b>
<b>Candida</b>	Anticandida albicans IGG	<b>C</b>
<b>Clamidia Pneum.</b>	Ac anti Clamidia Pneum. IGG Ac anti Clamidia Pneum. IGM Ac anti Clamidia Trach IGG Ac anti Clamidia Trach IGM Ac anti Clamidia Psitt IGG Ac anti Clamidia Psitt IGM	<b>C</b>
<b>Malattia di lyme e malattie trasmesse da zecche</b>	Pcr BK , PCR Baa , IGA IGG IGM per Ehrlichia, Rickettsia Bartonella, Babesia, TBE , CD57, dosaggio Chemochina 13 nel liquor, PCR, quantiferon, LTT TEST	<b>C</b>
		<b>CENTRI LYME</b>

**MODULO 3****Indice analisi ematiche 2 livello**

**f. Malattie endocrine**

Descrizione		Convenzionato SSN
<b>Tiroidee paratiroide (ipotiroidismo paratiroidismo)</b>	FT3	C
	FT4	C
	TSH	C
	anti tireoglobulina	C
	anti perossidasi tiroidea	C
	paratormone	C
<b>Cushing Addison</b>	Cortisolo ematico	C
	cortisolo urine 24 h	C
	Cortisolo circadiano 08.00 20.00	C
<b>Cushing</b>	ACTH	C
<b>Disfunzione surrenale</b>	Adrenalina noradrenalina	C
<b>ipofisi</b>	FSH	C
	LH	C
	prolattina	C
	GH	C
	somatomedina C (IGF 1)	C
<b>Ipofisi autoimmunità</b>	acido 5-idrossiindolacetico	C
<b>progesterone</b>		C
<b>Estradiolo</b>		C
<b>insulina</b>	<b>Basale e curva dell'insulina con carico glicemico anche con glicemia normale per resistenza all'insulina</b>	C
<b>DHEAS</b>		C
<b>testosterone</b>		C
<b>Anticorpi Anti-ipofisi</b>	NON DOSABILE IN ITALIA	

**MODULO 3****Indice analisi ematiche 2 livello diagnosi differenziale****g. Malattie rare associabili**

Descrizione malattia e analisi		Convenzionato SSN	Costo convenzione MARA
<b>Ehrles Danlos</b>	(Vedi linee guida)	C	San Camillo Forlanini Policlinico Umberto Primo
<b>Porfirie</b>	Test PBG qualitativo	C	Centro di riferimento San Gallicano
<b>Cistite interstiziale</b>	( vedi linee guida)	C	San Carlo Policlinico Umberto Primo
<b>Morbo di Still</b>	Cupremia	C	12,00

	zinco serico cerusloplasma 5 HIIA ( urine 24 ore)		15,00 15,00 25,00 centro di riferimento
--	---	--	--

**MODULO 3****Indice analisi ematiche 2 livello diagnosi differenziale  
h. Marcatori principali del cancro**

Descrizione analisi	Convenzionato
alfa fetoproteina (AFP)	C
ca 125	C
ca 15-3	C
ca 19-9	C
ca 50	C
ca 72-4	C
calcitonina	C
CEA	C
cromo granina A (CGA)	C
CYFRA	C
gastrina	C
NSE	C
TPA	C

**MODULO 4****Indice analisi ematiche livello 1 marcatori specifici per la Encefalomielite Mialgica  
Immunologia/infettivologia**

Descrizione marcatore	Patologia	Convenzione	
Nagalase( alpha-n-acetylgaactosaminidase)	Encefalomielite mialgica	NO C	
CD3/CD57 +cells CD3/CD56 cont. Ass.	Encefalomielite mialgica	C	
RNase L	Encefalomielite mialgica	NO C	NON DOSABILE IN ITALIA
Citokine Pro infiammatorie (CYTS)	Encefalomielite mialgica	C	
cytokines TH1/TH2 (CYTH)	Encefalomielite mialgica	C	
Citokine Rna infiammatorie	Encefalomielite mialgica	C	
CD57 Conta assoluta	Encefalomielite mialgica	C	
CD56 (NK CELL CD16/CD56 abs count	Encefalomielite mialgica	NO C	NON DOSABILE IN ITALIA
IMPH immunophenotyping	Encefalomielite mialgica	NO C	NON DOSABILE IN ITALIA
C3AS C3A serum level	Encefalomielite mialgica	NO C	NON DOSABILE IN ITALIA

C4S C4A serum level	Encefalomielite mialgica	NO C	NON DOSABILE IN ITALIA
Phago test :magrophage activity	Encefalomielite mialgica	NO C	NON DOSABILE IN ITALIA
PGE2 postaglandine e2 serum level	Encefalomielite mialgica	NO C	NON DOSABILE IN ITALIA

**MODULO 5****Indice analisi ematiche livello 2 per la Encefalomielite Mialgica  
Analisi stress ossidativo**

Descrizione marcatore	Patologia	Convenzionato ssn	Costo convenzione
Pacchetto per lo stress ossidativo	Encefalomielite mialgica	C	Osservatorio Nazionale stress ossidativo

**MODULO 6****Indice indagini strumentali per la Encefalomielite mialgica  
Indagini strumentali**

Indagini strumentali Approfondimento	Convenzionato SSN	Costo convenzione
<b>Intolleranza ortostatica cronica</b>	usare il test del tilt table o monitorare le pulsazioni e la pressione sanguigna in posizione eretta. Note: questo monitoraggio deve essere fatto con cautela e qualcuno deve stare in piedi dietro il paziente	Centro di riferimento pubblico specializzato
<b>Scansioni SPECT</b>	possono rivelare un flusso sanguigno significativamente più basso nelle regioni cerebrali corticali/cerebellari frequentemente nelle regioni frontale, parietale, temporale, occipitale, del tronco cerebrale e attraverso tutta la corteccia cerebrale.	Centro di riferimento pubblico specializzato
<b>Scansioni PET</b>	possono rivelare un diminuito metabolismo del glucosio nella corteccia medio frontale destra, e significative ipoperfusioni e ipometabolismo nel tronco cerebrale.	Centro di riferimento pubblico specializzato
<b>Scansioni di Risonanza Magnetica del cervello:</b>	Un numero elevato di lesioni puntuate, particolarmente nei	Centro di riferimento pubblico specializzato



	lobi frontali e nelle aree subcorticali, suggeriscono la demielinizzazione o edema. Fate la Risonanza Magnetica Spinale per riscontrare ernie del disco e stenosi minore.	
<b>Topografia cerebrale con EEG quantitativo:</b>	possono venire identificate elevata attività EEG nelle frequenze theta e beta e sorgenti elettriche intracerebrali aumentate nella regione frontale sinistra, frequenze delta e beta stando ad occhi chiusi. Ridotte sorgenti nell'emisfero destro (beta) possono essere rilevate durante il processo cognitivo verbale	Centro di riferimento pubblico specializzato
<b>Disfunzione cardiaca:</b>	monitoraggio Holter delle 24 ore. Chiedete specificatamente di vedere i risultati voi stessi o che venga riportata l'oscillazione ripetitiva delle onde di inversione T e delle onde piane. Questo elemento è tipico di molti pazienti ME ma potrebbe non venir riportato	Centro di riferimento pubblico specializzato
<b>Test di esercizio cardiopolmonare e cardiorespiratorio/latticinia post sforzo</b>	Valori cardiovascolari e ventilatori più bassi al picco di esercizio aiutano a determinare la capacità funzionale e il picco dei livelli di consumo di ossigeno determina le categorie di disabilità. L'actigrafo è un piccolo strumento che misura la frequenza e l'intensità dell'attività in intervalli di un minuto sino a 22 giorni.	Centro di riferimento pubblico specializzato
<b>Conducibilità dell'epidermide e temperatura dell'epidermide.</b>	la combinazione di una più bassa capacità dell'epidermide di condurre la corrente elettrica in risposta a stimoli visivi e uditivi, ed una alta temperatura delle dita, indicano una iporegolazione del tono simpatico autonomo	Centro di riferimento pubblico specializzato

<b>MODULO 7</b>			
<b>Indice analisi ematiche 3 livello</b>			
<b>Permeabilità intestinale, studio delle piccole fibre C delta</b>			
<b>Indagini strumentali</b>	<b>Convenzionato SSN</b>	<b>Costo convenzione</b>	
<b>Approfondimento</b>			
Studio delle piccole fibre C a delta	M.E. MCS fibromialgia e elettrosensibilità correlata	C	SSN
Permeabilità intestinale e microbiota	M.E. M.E. MCS fibromi algia e elettrosensibilità correlata	C	SSN

<b>MODULO 8</b>			
<b>Indice analisi ematiche 1 livello per la sensibilità chimica multipla</b>			
<b>Analisi genetiche</b>			
<b>Descrizione marcatore</b>	<b>Patologia</b>	<b>Convenzionato</b>	<b>Costo</b>
<b>*Gene PON1</b>	Sensibilità chimica multipla	NO C	
<b>* Il Gene CYP2D6:</b> fa parte degli enzima del citocromo P-450 è responsabile della idrossilazione di composti idrofobi	Sensibilità chimica multipla	NO C	
<b>*Glutazione (glutazione-s-transferasi)</b> Un polimorfismo in questo gene, riduce la capacità di del glutazione di attaccare le tossine. Il glutazione è necessario per disintossicare una grande varietà di tossine come i metalli pesanti, solventi, pesticidi, erbicidi e idrocarburi policiclici aromatici <b>*NAT2, GSTP1</b>	Sensibilità chimica multipla	NO C	
<b>*GSTM1, GSTT1</b> <b>*Acetilazione (n-acetil-transferasi)</b>	Sensibilità chimica multipla	NO C	
<b>*Superossido dismutasi</b>	Sensibilità chimica multipla	NO C	
<b>*UGT1A1</b>	Sensibilità chimica multipla	NO C	

<b>MODULO 9</b>
<b>Indice analisi ematiche 2 livello sensibilità chimica multipla</b>

**Analisi allergologiche**

<b>Descrizione marcatore e patologia</b>	<b>Convenzionato</b>	
Inhalant Eliminazione / Sfida Testing Provocazione/Test di neutralizzazione. Epidermal Patch Test Il test di attivazione dei basofili CD63 e CD203	<b>NO C</b>	

**MODULO 10****Indice analisi ematiche 2 livello sensibilità chimica multipla  
Biomarkers**

<b>Biomarker</b>	<b>Contaminante</b>	<b>Informazione</b>	<b>Convenzione e Costo</b>
Dna adduct (Alterazione DNA)	Metalli pesanti, composti organici	Esame tossicologico	NO C
Esterasi ematiche	Organosoforici, Carbammati	Esame tossicologico	NON DOSABILI IN ITALIA
Metallotionine	Metalli Pesanti	Esame tossicologico	NO C
MFO	Orgnosoforici, DDT,PCBs	Esame tossicologico	NON DOSABILI IN ITALIA
Risposte immunitarie	Metalli Pesanti, composti organici	Esame tossicologico	NON DOSABILI IN ITALIA
Test sensibilità linfociti		Esame tossicologico	NO C
Toxic Effects Test	Mercurio alluminio cadmio manganese cesio	Esame tossicologico	NON DOSABILE IN ITALIA
Translocator sensivity test		Esame tossicologico	NON DOSABILE IN ITALIA

**Elementi tossici da esposizione nelle urine o nel sangue.** Misure: alluminio, antimonio, arsenico, bario, berillio, bismuto, cadmio, cromo, cobalto, rame, gallio, germanio, indio, iridio, ferro, piombo, litio, manganese, mercurio, molibdeno, nichel, palladio, platino, rodio, Selenio, Argento, Stronzio, tantalio, tellurio, tallio, torio, stagno, titanio, tungsteno, uranio, vanadio, zinco, zirconio **o sudore** (Alluminio, Cadmio, Piombo, Mercurio, Nichel.) **o nelle feci** (Mercurio, Antimonio, Arsenico, berillio, bismuto, cadmio, rame, piombo, nichel, platino, tallio, tungsteno, uranio) **e capello** (Alluminio, Antimonio, Arsenico, Bario, bismuto, cadmio, gadolinio, Piombo, Mercurio, Nichel, Rhodium, rubidio, Tallio, stagno, uranio  
Composti aromatici: 1 diossine ei bifenili policlorurati

**MODULO 11****Indice analisi ematiche sensibilità chimica multipla  
Test mitocondriali**

Descrizione marcatore e patologia	Convenzionato	Costo convenzione
Sensibilità chimica multipla	Non dosabili in Italia	

#### Test mitocondriali

1. • ATP Profilo - di solito indica se vi è il blocco tossico; individua le tossine responsabili, traslocatore Studi proteine sono necessari (qui di seguito).
2. • Mitocondriale Translocator Proteine / membrana mitocondriale Studies
3. • Respirazione mitocondriale Studies
4. • Cardiolipin Profile

#### **TEST AGGIUNTIVI PERSONALIZZATE: Valutazione dei tender point, esami di metabolomica su farmaci, indagini complesse personalizzate, micotossine.**

##### **Fonti:**

- Consenso Canadese redatte da B.M. Carruthers et All anno 2003
- ICC- International Consensus Criteria redatte da B.M. Carruthers et All anno 2011
- Revisione bibliografica scientifica internazionale della Encefalomielite mialgica a cura della Associazione M.A.R.A.
- Revisione bibliografica scientifica internazionale dei marcatori per la M.E. Rnase L, Nagalase a cura del dott. Salvatore Martuscelli, infettivologo e epatologo
- Percorso diagnostico in MCS a cura dell'Associazione M.A.R.A.
- revisione bibliografica scientifica in MCS a cura dell'Associazione M.A.R.A.
- “Utilizzo di biomarker per la valutazione dello stato di salute di Mytilus Galloprovincialis” AA 2001-2002 della Dr. Bruna Gravina – Relatore Prof. Elena Fabbri.
- Albert Donnay, 2/1999, rev'd 8/2000
- PAC diagnosi differenziale a cura dell'Associazione M.A.R.A revisione scientifica del dott. Salvatore Martuscelli, infettivologo e epatologo