



ENCEFALOMIELITE MIALGICA POST VIRALE (ME)

Premessa sulla terminologia. È importante essere consapevoli che l'encefalomielite mialgica post virale (M.E) e la sindrome da fatica cronica (CFS) non sono termini sinonimi- La terminologia è spesso utilizzata in modo intercambiabile, in modo non corretto e vago. Tuttavia, le definizioni di M.E. e CFS sono molto diverse e distinte. L'encefalomielite mialgica (ME) non è solo un sintomo, o una sindrome, ma una malattia neurologica distinta con significativi cambiamenti del Sistema Nervoso Centrale (CNS) e delle funzioni autonome ed allo stesso tempo si evidenziano danni al sistema Cardiovascolare, endocrino ed altri organi ed apparati. La Sindrome Della Stanchezza Cronica (CFS) è solo una condizione di affaticamento così come descritto nelle quattro definizioni a partire da quella pubblicata dal Dr. Gary Holmes ed altri del the CDC nel 1988, da Lloyd nel 1990; La definizione di Oxford del 1991 di Sharpe fino a arrivare al 1994 con le Fukuda. Avere una diagnosi fatta con una qualsiasi delle definizioni di CFS, diagnosi ad esclusione, non è utile o significativa ai fini diagnostici, terapeutici e assistenziali ed è per questo che una diagnosi di CFS non dovrebbe mai essere accettata - dal medico o dal paziente – come un punto di arrivo nel processo di diagnosi. Pubblicazioni scientifiche (Jason LA 1, Sunnquist M, Brown A, Evans M, Newton JL) confermano che “Encefalomielite mialgica e sindrome di affaticamento sono patologie distinte. Infatti grazie ad uno studio preliminare i criteri di consenso internazionale della Encefalomielite mialgica e il consenso canadese hanno identificato un sottogruppo

di pazienti con maggiore compromissione funzionale e problemi fisici, mentali e cognitivi rispetto al gruppo più ampio che è stato diagnosticato con i criteri Fukuda. L'attuale studio ha analizzato due insiemi di dati discreti e ha scoperto che i criteri Encefalomielite mialgica Internazionale e il Consensus Canadese identificano gli individui più deteriorati e con più grave sintomatologia". Per tale motivo per evitare una grave ed ulteriore confusione terminologica la patologia dovrebbe essere denominata con il nome proprio scientifico come adottato dalla Comunità Scientifica Internazionale e dal ONU, ovvero Encefalomielite mialgica (M.E.), codice OMS (ICD 10 G93.3) e, che non venga più accettato e designato nella denominazione della patologia il termine sindrome da fatica cronica (CFS) in quanto indica una diagnosi ad esclusione già inclusa nella M.E. Nel 2019 inoltre l'OMS ha adottato la dicitura sindrome da fatica post virale codice ICD11 8E49 a sottolinearne la gravità della patologia e la correlazione dopo un' infezione virale. La Diagnosi differenziale ad esclusione in Italia viene denominata sindrome della stanchezza cronica (CFS) e consiste in una diagnosi di fatica cronica aspecifica che è solo una condizione di affaticamento così come descritto nelle quattro definizioni a partire da quella pubblicata dal Dr.Gary Holmes ed altri del CDC nel 1988 (Holmes, Kaplan, Gantz, et al., 1988; Holmes, Kaplan, Schonberger, et .al., 1988). La definizione errata da Lloyd, Hickie, Boughton, Spencer, e Wakefield (1990) è largamente impiegata in Australia. Esistono poi sue successive definizioni: quella di Oxford del 1991 (Sharpe et al., 1991) e quella del NIH/CDC del 1994 (Fukuda et al., 1994).

Definizione di encefalomielite mialgica post virale (ME). L'encefalomielite mialgica post virale (ME) è una patologia multi sistemica e presumibilmente multifattoriale che sopraggiunge dopo un'infezione virale, colpisce il sistema nervoso centrale e autonomo porta ad un coinvolgimento dei sistemi

immunitario-endocrino, del metabolismo energetico cellulare e del trasporto degli ioni, con anomalie cardiovascolari. Riguardo la denominazione a causa di una confusione sulla terminologia su questa patologia ad oggi ancora non ha una dicitura univoca e viene denominata ME/CFS cioè encefalomielite mialgica/sindrome da fatica cronica.

Nella diagnosi differenziale complessa, è importante escludere i processi attivi di malattia che spiegano la maggior parte dei principali sintomi di spossatezza, disturbi del sonno, dolore e disfunzione cognitiva. E' essenziale escludere alcune malattie che sarebbe tragico non riconoscere: malattia di Addison, Sindrome di Cushing, ipotiroidismo, ipertiroidismo, deficienza di ferro, altre forme curabili di anemia, sindrome da sovraccarico di ferro, diabete mellito e cancro. E' essenziale anche escludere disordini del sonno curabili come la sindrome da aumentata resistenza delle alte vie respiratorie ed apnea ostruttiva o centrale nel sonno; disordini reumatologici come artrite reumatoide, lupus, polimiosite e polimialgia reumatica; disordini immunitari come AIDS; disordini neurologici come la Sclerosi Multipla (MS), Parkinson, deficienza di B12; malattie infettive come tubercolosi, epatite cronica, malattia di Lyme, etc; disordini psichiatrici primari e abuso di sostanze. L'esclusione di altre diagnosi, che non potrebbero essere ragionevolmente escluse dall'anamnesi e dall'esame clinico, è raggiunta con le analisi di laboratorio e con le immagini. Se una condizione medica, che possa essere potenzialmente confusa è sotto controllo, allora la diagnosi di encefalomielite mialgica può essere presa in considerazione se il paziente soddisfa comunque i criteri.

Patologie associate. Patologie associate sono: la sindrome fibromialgica (FMS), sindrome del dolore miofasciale (MPS), sindrome dell'articolazione temporo mandibolare (TMJ), sindrome dell'intestino

irritabile (IBS), cistite interstiziale, sindrome della vescica irritabile, fenomeno di Raynaud, prolasso della valvola mitralica, depressione, emicrania, allergie, sensibilità chimica multipla (MCS), tiroidite di Hashimoto, sindrome secca, morbo di Lyme, cistite intestiziale e vulvodinia etc. Tali patologie associate possono verificarsi durante l'insorgenza della encefalomielite mialgica post infettiva. Altre come l'IBS possono precedere di molti anni lo sviluppo della ME, ma poi diventano associate a questa. Lo stesso è vero per emicrania e depressione. La loro associazione è perciò più vaga che tra i sintomi all'interno della sindrome.

ME e FMS spesso coincidono strettamente e possono essere considerate "sindromi sovrapposte". La encefalomielite mialgica post infettiva e la fibromialgia, infatti, condividono la maggior parte dei segni, anomalie, test e sintomi e sovente vi è associata la intolleranza agli xenobiotici ambientali. 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 post infettiva con fibromialgia e Intolleranza agli xenobiotici ha almeno due di queste malattie.

Sintomi. I criteri secondo i quali si diagnostica la encefalomielite mialgica post virale sono quelli riportati nel Documento di Consenso Canadese e nei Criteri di Consenso Internazionale che sono le principali linee guida scientifiche adottate dal Ministero della Sanità Canadese e che sono state redatte e approvate da un Panel di Esperti Internazionali.

Un paziente affetto da encefalomielite mialgica post virale (disregolazione immunitaria post virale) accusa una stanchezza invalidante che peggiora con il minimo sforzo e con l'esercizio fisico e/o

cognitivo e migliora con il riposo; questo sintomo caratteristico è denominato esaurimento neuro immune post esercizio. Si tratta di una cardinale incapacità patologica di produrre energia sufficiente a richiesta, delineando sintomi importanti soprattutto nelle regioni neuro immuni ed endocrine.. Nello specifico si accusa:

- almeno un sintomo fra tre categorie facenti parte del danno neurologico e neuroendocrino;
- almeno un sintomo fra tre categorie facenti parte del danno immunitario/gastro-intestinale/genitourinario;
- almeno un sintomo da riduzione del metabolismo e trasporto energetico.

Caratteristiche sono:

1. bassa soglia di affaticamento fisico e mentale (assenza di resistenza) in risposta a sforzi che possono essere anche minimi, come le attività della vita quotidiana o semplici operazioni mentali, e che possono essere debilitanti e causare una ricaduta;
2. esacerbazione post esercizio dei sintomi: ad esempio in fase acuta si accusano sintomi simil-influenzali, dolore e peggioramento di altri sintomi;
3. esaurimento neuro immune post esercizio che può avvenire immediatamente dopo l'attività o essere ritardato di ore o giorni. L'aggravamento dei sintomi dopo uno sforzo fisico viene considerato uno dei sintomi caratteristici di questa patologia; di fatto un medico che scambia l'astenia per depressione e spinge il paziente a muoversi e fare esercizio fisico, di fatto sta fornendo al paziente una indicazione per una terapia comportamentale che peggiorerà e aggraverà la sintomatologia^o;

Il periodo di recupero è prolungato e una ricaduta può durare giorni, settimane o tempi più lunghi.

Note operative. Per una diagnosi di ME/CFS la gravità dei sintomi deve tradursi in una significativa riduzione del livello di attività premorbosa del paziente: lieve (uno di circa il 50% di riduzione del livello di attività in pre-malattia), moderata (per lo più il paziente è costretto a casa), grave (per lo più è costretto a letto), o molto grave (il paziente è totalmente costretto a letto e bisognoso di aiuto per le funzioni di base). Ci può essere una marcata fluttuazione della gravità dei sintomi ed una gerarchia che aumenta di giorno in giorno e di ora in ora.

Alterazioni neurologiche: almeno un sintomo di tre delle seguenti quattro categorie

Disturbi neurocognitivi:

- difficoltà nell'elaborazione delle informazioni con pensiero rallentato, difficoltà di concentrazione, confusione, disorientamento, sovraccarico cognitivo, difficoltà di prendere decisioni, discorso rallentato;
- perdita di memoria a breve termine con difficoltà di ricordare ciò che si voleva dire, non riuscendo a recuperare parole, ricordare informazioni, con una scarsa memoria di lavoro.

Dolore:

- mal di testa che può manifestarsi con dolore cronico, mal di testa generalizzato che spesso comporta dolore agli occhi, dietro gli occhi o sul retro della testa e che può essere associato a tensione muscolare cervicale, emicrania, mal di testa e tensione;
- dolore significativo dei muscoli, muscolo-tendineo, dell'addome o del torace, non di natura infiammatoria, spesso migrante, che può portare ad una generalizzata iperalgesia, ad un dolore diffuso che può rispondere a criteri fibromialgici, un dolore miofasciale o radiante.

Disturbi del sonno:

- disturbi del sonno con manifestazioni di insonnia o ipersonnia ed alterazione dei ritmi circadiani. Il paziente può arrivare a dormire per quasi tutto il giorno e ad essere sveglio per quasi tutta la notte, con risvegli frequenti, alterazione degli orari di risveglio, sogni vividi e/o incubi;
- sonno non ristoratore: il paziente si risveglia esausto a prescindere dalla durata del sonno e accusa sonnolenza di giorno.

Disturbi neuro sensoriali, percettivi e motori:

- disturbi neurosensoriali e percettivi, come incapacità di concentrazione, sensibilità alla luce, al rumore, alle vibrazioni, agli odori; alterazioni del gusto e del tatto;
- percezione di una ridotta profondità neuromuscolare con debolezza muscolare, spasmi, scarsa coordinazione, instabilità sui piedi, atassia.

Note. I disturbi neuro cognitivi diventano più pronunciati con l'affaticamento. Fenomeni di sovraccarico possono essere evidenti quando due operazioni vengono eseguite contemporaneamente. I disturbi del sonno sono generalmente espressi dal sonno prolungato, a volte estremo, in fase acuta e spesso si evolvono in un'inversione del sonno nella fase cronica. I disturbi neuromuscolari possono non essere evidenti nei casi lievi o moderati, ma vi può essere un'anomala andatura e positività del test di Romberg nei casi più gravi.

Disturbi immunitari, gastro-intestinali e genito-urinari: almeno un sintomo di tre delle seguenti cinque categorie:

- sintomi simil-influenzali possono essere ricorrenti o cronici e in genere si attivano o peggiorano con lo sforzo, quali mal di gola, sinusite, cervicale e/o linfonodi ascellari che si possono

ingrandire;

- suscettibilità alle infezioni virali con prolungati periodi di recupero;
- disturbi del tratto gastro-intestinale come nausea, dolore addominale, gonfiore, sindrome del colon irritabile;
- disturbi del tratto genito-urinario, ad esempio urgenza o frequenza urinaria, nicturia;
- sensibilità a cibo, medicine, odori o sostanze chimiche.

Note. Mal di gola, linfonodi teneri e sintomi simil-influenzali ovviamente non sono specifici dell'encefalomielite mialgica, ma la loro attivazione in risposta allo sforzo è anormale. Il mal di gola si può sentire, secco e graffiante.

Disturbi della produzione di energia e neuroendocrini: almeno un sintomo

- Disturbi cardiovascolari come incapacità di tollerare una posizione - intolleranza ortostatica, ipotensione neuro mediata, la sindrome da tachicardia posturale ortostatica, palpitazioni con o senza aritmie cardiache;
- disturbi respiratori, ad esempio fame d'aria, respiro affannoso, stanchezza dei muscoli della parete toracica;
- perdita della stabilità termostatica, con temperatura corporea subnormale, segnata da variazioni diurne, episodi di sudorazione o anidrosi, sensazione ricorrente di febbre, con o senza febbre moderata, estremità fredde, intolleranza a temperature estreme.

Note. L'intolleranza ortostatica può essere ritardata di alcuni minuti. I pazienti che presentano intolleranza ortostatica possono esibire chiazzeria delle estremità, pallore estremo o fenomeno di Raynaud. Nella fase cronica può recedere.

Considerazioni pediatriche. I sintomi possono progredire più lentamente nei bambini che negli adolescenti o adulti. Oltre all'esaurimento neuro immune post-esercizio, i sintomi più importanti tendono ad essere neurologici: cefalea, menomazioni cognitive e disturbi del sonno, mal di testa (cefalea grave o cronica, spesso invalidante). L'emicrania può essere accompagnata da una rapida diminuzione della temperatura, tremori, vomito, diarrea e grave debolezza. Riguardo ai danni neurocognitivi, sono comuni difficoltà di messa a fuoco degli occhi e di lettura. I bambini possono diventare dislessici, ma solo quando si è stanchi. L'elaborazione lenta delle informazioni rende difficile seguire le istruzioni uditive o prendere appunti. Tutti i disturbi cognitivi peggiorano con l'esercizio fisico o mentale. I giovani non sono in grado di svolgere un programma scolastico completo, per questo motivo da parte delle istituzioni regionali e centrali è necessario il recepimento delle linee guida destinate agli insegnanti dei bambini affetti da encefalomielite mialgica. Il dolore può sembrare irregolare e migrare rapidamente. L'ipermobilità è comune.

Note. la fluttuazione e la gerarchia della gravità dei numerosi sintomi prominenti tendono a variare più rapidamente e drasticamente rispetto agli adulti.

Classificazione encefalomielite mialgica atipica: soddisfa i criteri per l'esaurimento neuroimmune post-esercizio, ma ha due o più modesti sintomi rimanenti dei criteri. I disturbi del sonno o il dolore possono essere assente in rari casi.

Valutazione clinica in paziente con encefalomielite mialgica post virale

ANAMNESI: Deve essere stesa un'accurata anamnesi, con una descrizione completa dei sintomi del paziente così come della loro severità e del loro impatto funzionale, presenza di infezioni passate e/ recidivanti e esposizione a sostanze chimiche. I pazienti dovrebbero essere incoraggiati a fare un elenco di quelle che sembrano infezioni recidivanti o se hanno rapporti con animali o se hanno frequentato posti all'estero.

SOMMINISTRAZIONE DEI QUESTIONARI: Somministrazione dei questionari per il dolore, le disautonomie neurovegetative e ipotalamiche, la fatica e sulla gravità di essa, il malessere post sforzo, i disturbi del sonno, il dolore e i sintomi neurologico/cognitivi, e le disfunzioni immunitarie. Esaminare il decorso dei sintomi, con una speciale attenzione al peggioramento dei sintomi dopo lo sforzo, al prolungato recupero e al decorso fluttuante.

Fax simile questionario sulla gravità della fatica fisica e cognitiva nella encefalomielite mialgica post virale

0: Nessun sintomo con l'esercizio. Attività complessiva Normale. In grado di lavorare ed essere autonomo a casa , nel lavoro domestico a tempo pieno, nessuna difficoltà.

10: Nessun sintomo a riposo. Lievi sintomi con l'attività fisica. Normale livello di attività generale. In grado di lavorare a tempo pieno senza difficoltà.

20: Lievi sintomi a riposo. I sintomi sono peggiorati dallo sforzo fisico e mentale. Limitazione della

attività minima necessaria per uno sforzo. In grado di lavorare a tempo pieno con difficoltà nei lavori che richiedono uno sforzo fisico e/o cognitivo.

30: Lievi sintomi a riposo. Alcuni limitazione di attività quotidiana evidenti. Nel complesso il funzionamento vicino al 90% del previsto tranne che per le attività che richiedono sforzo. In grado di lavorare / fare lavori domestici a tempo pieno ma con difficoltà. Ha bisogno di riposo durante il giorno.

40: sintomi a riposo da lievi a moderati. Limitazione di attività giornaliera chiaramente notate. Complessivamente funzionamento dal 70% al 90%. Incapace di lavorare a tempo pieno in lavori che richiedono lavoro fisico (compreso solo lo stare in piedi), ma in grado di lavorare a tempo pieno in attività leggera (seduto) se le ore sono flessibili.

50: sintomi moderati a riposo. Da moderati a gravi diventano i sintomi con l'esercizio o l'attività; livello di attività generale ridotto al 70% del valore atteso. In grado di svolgere mansioni faticose, ma in grado di eseguire applicazioni leggere o scrivania 4-5 ore al giorno, ma richiede periodi di riposo. Deve riposare / dormire 1-2 ore al giorno.

60: sintomi moderati a riposo. Da moderati a gravi sintomi con l'esercizio o l'attività. Livello globale di attività ridotta al 50-70% del valore atteso. In grado di uscire una volta o due volte alla settimana. In grado di svolgere mansioni faticose. In grado di lavorare seduti a casa 3-4 ore al giorno, ma richiede periodi di riposo.

70: da moderati a gravi sintomi a riposo. Sintomi gravi con qualsiasi esercizio. Livello globale di attività ridotta al 50% del previsto. Di solito confinato/a a casa. Impossibile eseguire qualsiasi attività faticose. In grado di effettuare lavoro al pc 2-3 ore al giorno, ma richiede periodi di riposo.

80: da moderati a gravi sintomi a riposo. Impossibile eseguire attività faticose. Attività complessiva 30-

50% del previsto. Impossibile lasciare la casa, tranne raramente. Paziente circoscritto a letto la maggior parte giorno. Incapace di concentrarsi per più di 1 ora al giorno.

90: sintomi gravi a riposo. Allettamento forzato in modo a periodi più o meno lunghi. Impossibilità ad uscire. Disturbi cognitivi e di concentrazione gravi.

100: sintomi gravi su base continuativa. Allettamento forzato continuativo, non in grado di prendersi cura di sé.

DISAGI ATTUALI ED EVENTI CHE AGGRAVANO/MIGLIORANO

- Data dell'insorgenza
- Eventi scatenanti o prodromici
- Sintomi al momento della insorgenza
- Progressione dei sintomi
- Durata dei sintomi
- Gerarchia della qualità e della gravità dei sintomi attuali
- Sintomi secondari e aggravatori
- Pesantezza totale della severità dei sintomi e livello corrente della funzionalità fisica

STORIA DEI TRATTAMENTI: terapie attuali, passate, prescritte e no, allergie/sensibilità

STORIA DELLE INFEZIONI PREGRESSE E DELLE ALLERGIE: comprese quelle recidivanti e/o in atto

ANAMNESI remota: malattie precedenti, esposizioni a tossine ambientali, sul lavoro e altre

ANAMNESI familiare

ESAME FISICO: ANALISI DEI SISTEMI: Molti sintomi coinvolgono più di un sistema anatomico.

Valutazione del:

A. SISTEMA NERVOSO CENTRALE ANS E TGE e GU: disturbi intestinali o vescicali con o senza IBS (sindrome dell'intestino irritabile)

B. SISTEMA NERVOSO PERIFERICO :

- Sistema Muscolo scheletrico: compreso l'esame dei tender point della Fibromialgia). Esaminare le articolazioni per infiammazioni, ipermobilità e movimenti limitati. Forza muscolare: _____ ,

Tender Point positivi _____ /18. Soddisfa i criteri della FMS _____ , MPS CNS: compreso

l'esame dei riflessi (l'esame dei riflessi durante flessioni e estensioni del collo può accentuare le anomalie scaturite dai cambiamenti mielopatici cervicali). _____ Tandem walk : in

avanti _____ , all'indietro _____ Romberg test

- Cognitive: abilità nel ricordare domande, affaticamento, operazioni in multitasking) e interferenze cognitive;

- Sistema Cardiovascolare: Aritmie, pressione sanguigna (BP) (prima da sdraiati), B P (immediatamente dopo essersi alzati)

C. SISTEMA NERVOSO AUTONOMO palpitazioni, dispnea da esercizio, sintomi suggestivi di ipotensione neuronalmente mediata (NMH), sindrome di tachicardia posturale ortostatica, intolleranza posturale ortostatica ritardata, vertigini, presincope, disturbi respiratori, estremo pallore. anidrosi, ipersudorazione, disfunzioni gastrointestinali e urinarie..

D. SISTEMA ENDOCRINO: perdita della stabilità termostatica, intolleranza a caldo e/o freddo,

marcati cambiamenti di peso, perdita della adattabilità e tolleranza allo stress e lento recupero, labilità emozionale, ipersensibilità olfattiva alla luce ai rumori; valutare disfunzioni della tiroide, surrenale e ipofisi.

E. FUNZIONE IMMUNITARIA malessere generale, sensazione influenzale, mal di gola ricorrente, ipersensibilità a luce cibi, farmaci e sostanze chimiche. linfadenopatia nelle regioni cervicale, ascellare e inguinale, occhi, orecchi, naso gola condotti nasali e polmonari, sistema gastrointestinale, aumentati rumori intestinali, gonfiori addominali e/o sensibilità, reni sistema immunitario, pelle.

PROTOCOLLO DI LABORATORIO E INVESTIGATIVO:

PRIMO LIVELLO

Diagnosi differenziale di primo livello: Escludere patologie con sintomi simili; diagnosticare patologie associate come l'elettrosensibilità, la sensibilità chimica multipla e la fibromialgia

| CODICE | DESCRIZIONE | C |
|---------------|-----------------------|----------|
| EAMIL | AMILASEMIA | C |
| EAZOT | AZOTEMIA | C |
| EBIFR | BILIRUBINAT/D | C |
| BCA | CALCEMIA | C |
| ECHE | COLINESTERASI | C |
| ECPK | CPK | C |
| ECREA | CREATINNEMIA | C |
| EEMOC | EMOCROMO COMPLETO | C |
| ERATE | FATTORE REMAUTOIDE | C |
| FR1 | FERRITINA | C |
| EFOAL | FOSFATASI ALCALINA | C |
| EP | FOSFATEMIA | C |
| EYGT | GAMMA GT | C |
| EGLIC | GLICEMIA | C |
| ELDH | LDH | C |

| | | |
|-------|------------------|---|
| ELIPA | LIPASEMIA | C |
| EMG | MAGNESIMIA | C |
| MUTOG | MUCOPROTEINE | C |
| PCR | PCR | C |
| EK | POTASSEMIA | C |
| EPRTO | PROTIDEMIA | C |
| ELPRO | PROTIDOGRAMMA | C |
| ESIDE | SIDEREMIA | C |
| ENA | SODIEMIA | C |
| EGPT | TRANSAMINASI ALT | C |
| EGOT | TRANSAMINASI AST | C |
| EURIC | URICEMIA | C |
| EVES | VES | C |

| | | |
|--------|---------------------------------|---|
| FR1 | FERRITINA | C |
| FT31 | FT3 | C |
| FT41 | FT4 | C |
| FSH1 | FHS | C |
| F4 | CORTISOLO EMAT | C |
| FCIRIC | CORTISOLO CIRCAD 08 00-20 00 | C |
| FU4 | CORTISOLO URINE (24 h) | C |
| PRL2 | PROLATTINEMIA | C |
| ACTH2 | ACTH | C |
| DEAS4 | DHEA SOLFATO | C |
| VB12 | VITAMINA B12 | C |
| ACFO3 | FOTATI SIERICI | C |
| INS | INSULINEMIA | C |

| CODICE | DESCRIZIONE | C |
|---------------|-------------------------------|----------|
| AACLA | AB ANTI-CARDIOLIPINA IgA | C |
| AACLG | AB ANTI-CARDIOLIPINA IgG | C |
| AACLM | AB ANTI-CARDIOLIPINA IgM | C |
| AANCA | AB ANTI-CIT NEUTROFILI (ANCA) | C |
| AENDA | AB ANTI-ENDOMISO IgA | C |
| AENDG | AB ANTI-ENDOMISO Igg | C |
| LAC2 | AB ANTI-LUPUS COAGULANT | C |

| | | |
|-------|--------------------------------|---|
| AAMT | AB ANTI-MITOCONDRI | C |
| AAML | AB ANTI-MUSCOLO LISCIO | C |
| ANASC | AB ANTI-NUCLEO (ANA SCREEN) | C |
| APCA | AB ANTI-PARETE GASTR (APCA) | C |
| ARCET | AB ANTI-RECETT ACETICOLINA | C |
| TGLGA | AB ANTI-TRANSGLUTAMINASI Iga | C |
| TGLGG | AB ANTI-TRANSGLUTAMINASI Igg | C |
| AAMC1 | ANTICORPI ANTI-MICROSOMIALI | C |
| AMUSK | ANTICORPI ANTI-MUSK | C |
| AATG1 | ANTICORPI ANTI-TIREOGLOBULINA | C |
| ATPO1 | ANTICORPI ANTI-TPO (TIREOPER) | C |
| C3C | C3C | C |
| C4C | C4C | C |
| IGG1 | IMMUNOGLOBULINE G TOTALI (IgG) | C |
| IGAT | IMMUNOGLOBULINE A TOTALI (IgA) | C |
| IGM | IMMUNOGLOBULINE M TOTALI (IgM) | C |
| IGG3 | IMMUNOGLOBULINE IgG3 | C |

| | | |
|-------|--------------------------------|---|
| HBS | HbsAg (ANTIGANE AUSTRALIA) | C |
| AHCV1 | AC ANTI- HCV (VIRUS EPATITE C) | C |
| AIDS | AC ANTI-HIV (1-2) | C |
| EBVG | AC ANTI-EB VCA IgG | C |
| EBVM | AC ANTI-EB VCA Igm | C |
| EBNA1 | AC ANTI-EBNA IgG | C |
| HER6 | AC ANTI-HERPES 6 IgG | C |
| PARVG | AC ANTI-PARVOVIRUS B19 IgG | C |

| | | |
|-------|-------------------------------|---|
| PARVM | AC ANTI-PARVOVIRUS B19 IgM | C |
| AMIC | AC ANTI-MICROPLASMA IgG | C |
| AMICM | AC ANTI-MICROPLASMA IgM | C |
| ACPNG | AC ANTI-CHLAMYDIA PNEUM IgG | C |
| ACPNM | AC ANTI-CHLAMYDIA PNEUM IgM | C |
| ACHLA | AC ANTI-CHLAMYDIA TRACH IgA | C |
| ACHL3 | AC ANTI-CHLAMYDIA TRACH IgG | C |
| ACHM3 | AC ANTI-CHLAMYDIA TRACH IgM | C |
| ACHPG | AC ANTI-CHLAMYDIA PSITT IgG | C |
| ACHPM | AC ANTI-CHLAMYDIA PSITT IgM | C |
| ACLAN | AC ANTI-CANDIDA ALBINCANS IgG | C |
| WIDA | SIERODIAGNOSI WIDAL | C |
| WRIG | SIERODIAGNOSI WRIGHT | C |
| EWEIL | REAZIONE DI WEIL-FELIX | C |
| QUANT | QUANTIFERON | C |

Test aggiuntivi: in aggiunta ai test di laboratorio di routine, devono essere fatti test aggiuntivi su una base individuale che dipende dalla anamnesi del paziente, dalla valutazione clinica, gli esami di laboratorio, i fattori di rischio e le condizioni patologiche concomitanti. Andrebbe indagata la permeabilità intestinale, il microbiota, eseguita una valutazione sulla metabolizzazione dei farmaci, valutate allergie o sensibilità, somministrati biomarker tossicologici, valutato il profilo genomico deputato alla detossificazione delle sostanze chimiche ed eseguito un test di valutazione polmonare sotto sforzo.

SECONDO LIVELLO.

Test e Indagini strumentali

Dosaggio del 5HT: la neurotrasmissione del 5HT è aumentata nei pazienti con M.E.

Ipercoagulabilità: citofluorimetria e fibrinogeno; complessi della trombina e antitrombina, etc.

per sindrome fibromialgica e sindrome di dolore miofasciale: possono essere riscontrati

- Conducibilità dell'epidermide e temperatura dell'epidermide: 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.
- Studi sul Sonno: possono indicare che si trascorre un tempo insufficiente negli stadi più profondi del sonno e intrusione delle onde alfa nelle onde delta con sonno non REM.
- Test Oculari: lenti e marcati movimenti dei saccadici; lenti e difficoltosi cambiamenti della messa a fuoco, campi periferici ristretti; bassa o incompleta chiusura delle palpebre; pupille piccole; ipersensibilità alla luce, anomalie del film lacrimale come basso tempo di rottura del film lacrimale, inadeguata produzione dell'olio o dello strato mucoso nel film lacrimale, colorazione corneale con il Rose Bengal; spostamento della linea mediana della visuale.
- Marker urinari: cortisolo libero nelle urine delle 24 ore; elevata aminoidrossimetilpirrolidina, correlata con la quantità dei sintomi; IAG metabolite del triptofano, generalmente è positivo e indica l'intestino permeabile, che è indicativo di una permeabilità della barriera ematoencefalica; creatina urinaria e altri metabolici muscolari
- Test endocrini: Valutare la funzionalità dell'asse ipotalamo ipofisurrene e della ghiandola surrenale; scansioni di tomografia assiale computerizzata (CT) possono mostrare riduzione della misura della ghiandola surrenale; i livelli degli ormoni tiroidei con attenzione alla

biodisponibilità del T3 e a quelli con livelli ridotti potrebbero essere usati per verificare il selenio dato che questo regola la conversione del T4 a T3;

- Test di valutazione della memoria e neuro Cognitiva: diminuita velocità di procedimento, del funzionamento della memoria, dell'apprendere informazioni, etc.

Test aggiuntivi: anticorpi anti sistema nervoso e anticorpi anti ipofisi

Test valutazione tronco encefalico

- Analisi della funzionalità cerebrale differenziale e test statico: per quelli con diverse positività
- Il test Romberg è un utile test della funzionalità del tronco encefalico. Consiste nello stare in piedi con gli occhi aperti e poi con gli occhi chiusi e i piedi paralleli o uno dietro l'altro per un minuto o più. Un paziente risulta positivo al “segno di Romberg” o anormale, se può stare in piedi con gli occhi aperti ma cade quando gli occhi sono chiusi.] Il 90 per cento dei pazienti hanno un Romberg anormale, contro lo 0 per cento dei controlli”.
- Il test del nistagmo (può fluttuare da positivo a negativo durante la giornata); modulazioni simpatetiche alterate; temperatura corporea subnormale e/o fluttuante durante il giorno.

Indagini strumentali

- Neurologiche: Radiografie o Risonanza Magnetica di cervello e midollo spinale: per escludere la Sclerosi Multipla (MS) e altri disordini neurologici primari. L'Interpretazione della Risonanza Magnetica: è importante cercare cambiamenti che sono facilmente ignorati

come gonfiore dinamiciernie del disco o stenosi minore, che possono essere importanti per la patogenesi.

- Test del Tilt Table: L'intolleranza ortostatica è molto comune nei pazienti con ME e può manifestarsi come uno o una combinazione dei seguenti: ipotensione neuromediata, sindrome di tachicardia da postura ortostatica (POTS) o ritardata ipotensione posturale. Sindromi di intolleranza ortostatica, in particolare ipotensione neuro mediata (NMH) e sindrome ortostatica posturale di tachicardia (POT).
- Studiare il Sonno: come indagare una diminuzione del tempo trascorso nella fase 4 del sonno o escludere disfunzioni del sonno curabili
- Scansioni SPECT E XENO SPECT scansioni SPECT hanno dimostrato un diminuito flusso sanguigno cerebrale più frequentemente nelle aree frontali, parietali, temporali, occipitali e nel tronco encefalico, del cervello. L'80 per cento dei pazienti ME avranno scansioni SPECT anormali. Se la SPECT è normale, si ripete con la xeno SPECT.
- Scansioni PET hanno mostrato un ridotto metabolismo del glucosio nella corteccia medio frontale destra e una generale ipo perfusione del cervello con una particolare configurazione di ridotto metabolismo neuronale nel tronco encefalico. Uno studio PET ha indicato che quando il triptofano endogeno era diminuito, il crollo nella sintesi della serotonina era di sette volte nei maschi e drammaticamente di 42 volte nelle donne 5. La combinazione di elevati livelli di qualche agente pro-nocicettivo del dolore (che amplifica i segnali del dolore) come le scoperte di un aumento approssimativo di tre volte della sostanza P (SP) nel fluido spinale cerebrale (CSF)¹⁹ e le carenze di qualche agente anti-nocicettivo del dolore (che sopprime la trasmissione dello stimolo di percezione del dolore) come il triptofano libero

nel plasma, permette ai livelli elevati dei segnali di dolore di essere mandati al cervello e arrivare da cervello e corpo. Questa teoria è supportata da una correlazione inversa

- Scansioni di Risonanza Magnetica del cervello: Aree subcorticali macchiettate di segnali di alta intensità conformi a edema o demielinizzazione sono stati identificate dalla Risonanza magnetica nel 78 per cento dei pazienti ME (simili a quelle viste nella Sclerosi multipla). Le ricerche hanno riscontrato che dal 50 all'80 per cento dei pazienti ME hanno scansioni della risonanza anormali. E' stato accertato che i pazienti Me con anormalità alla risonanza hanno minorazioni più sgravi di quelli senza tali anormalità. Gli studi sulle Risonanze magnetiche rivelano un numero elevato di consistenti lesioni puntuate irreversibili con demielinizzazione o edema, principalmente nei lobi frontali e nelle aree subcorticali. Gli elevati livelli di molti patogeni intracellulari indicano che la disfunzione immunitaria gioca un ruolo primario.
- Topografia cerebrale con EEG quantitativo: (QEEG) Al 95 per cento dei pazienti ME è stata riscontrata una anormalità cognitiva attraverso le mappe cerebrali dell'EEG. Le mappe ottenute con il QEEG sono di gran lunga più accurate, sono state in grado di dimostrare non soltanto una mancanza della attività normale nei pazienti ME, ma la migrazione dei centri della attività normale dalle aree danneggiate a parti diverse del cervello.
- Disfunzione cardiaca: monitoraggio Holter delle 24 ore L'apparecchio per l'Holter delle 24 ore, (un tipo di controllo cardiaco) può mostrare ripetutamente inversioni oscillanti dell'onda T e/o può essere riscontrata una curva T piatta. I controlli Holter possono anche mostrare frequenze cardiache sino a (o più alte di) 150 battiti come risposta immediata o ritardata risposta al mantenere il paziente in piedi o a riposo. Possono anche essere osservate

frequenze cardiache di 40 battiti al minuto (durante il sonno).

- Test di esercizio e test di stress chimico. Il test di esercizio cardiopolmonare (CPX) è usato ampiamente per la diagnosi (e la valutazione funzionale) di vari disordini cardiaci e metabolici e può essere usato anche nella valutazione diagnostica dei pazienti ME. I risultati della frequenza cardiaca e della pressione sanguigna durante il test di esercizio possono rivelare anomalie specifiche nella ME, comprese: bassi valori cardiovascolari e di ventilazione al picco dell'esercizio (pazienti che riescono a raggiungere soltanto la metà del massimo carico di lavoro previsto e dell'assorbimento di ossigeno comparati a controlli sedentari), elevate frequenze cardiache a riposo e una incapacità a raggiungere il massimo previsto per l'età di frequenza cardiaca
- Esami neurofisiologici. Delle disfunzioni del sistema nervoso centrale (CNS) date dalla ME, la disfunzione cognitiva è una delle più disabilitanti caratteristiche della malattia. Gli esami neurofisiologici possono essere usati per identificare la disfunzione cognitiva e/o confermare la diagnosi di ME. Ci si deve focalizzare sulle anomalie conosciute per distinguere ME da altre cause di disfunzioni organiche del cervello.

INDAGINI DI LABORATORIO INFETTIVOLOGICHE E IMMUNITARIE

Le infezioni virali associate alla ME includono:

- Virus del fiume Ross, Malattia di Borna, Parvovirus B19, west Nile virus, Citomegalovirus (HHV-5), Enterovirus RNA, Herpesvirus umano (HHV-6) e HHV-7, Mononucleosi (EBV) enterovirus coxsackie virus, virus principali e i titoli degli anticorpi IGG. La risalita dei titoli

virali degli anticorpi IGG, può essere indice di riattivazione virale, confermata da altri esami immunologici. Altre infezioni nascoste possono essere: *Candida albicans*, *Cladisporium Herbarum*, *Aspergillus niger*, *Alternaria alternata*, *Penicillium chrysogenum*, *Aspergillus fumigatus*.

Le infezioni batteriche associate alla ME includono:

- Febbre Q (*Burnetii* della coxiella), *Pneumoniae* di *Chlamydia*, *Mycoplasma* di parecchi tipi e perfino tipo multiplo, Enterobatteri, per la presenza di una permeabilità intestinale aumentata connessa con la severità dei sintomi, *Babesia divergens*, *B. venatorum*, *B. microti*, *Borrelia burgdorferi*.

La disfunzione immunitaria: RNase L e nagalase marcatori principali per la diagnosi di ME

La Disfunzione immunitaria è ben documentata nei pazienti con M.E. I Virus sono i principali attori nella patologia e i trigger che generano iperimmunità/autoimmunità. Gli scienziati hanno collegato alla M.E. diversi tipi di virus come trigger possibili per la malattia, una serie di enterovirus (polio e virus simili), che hanno un'affinità per il cervello e il midollo spinale sono stati trovati anche nel tessuto muscolare. Altri virus, come EBV e CMV, sono stati trovati nelle biopsie cardiache dei pazienti con ME, mentre l'HHV-6 è stato trovato in molti organi in molti pazienti.

Gli elevati livelli di molti patogeni intracellulari indicano che la disfunzione immunitaria gioca un ruolo primario. La iper-regolazione del processo della 2-5° sintesi/RNase-L indica un sistema immune attivato. Questo è stato collegato a un perturbato processo apoptotico (suicidio cellulare) che

si risolve in una accumulazione di frammenti RNase-L: la morte cellulare e la dispersione di frammenti possono alterare le funzioni immunologiche e abbassare le riserve di ATP, di magnesio e soprattutto di potassio cellulare. “La percentuale di RNase L da 37 kDa anormalmente bassa rispetto al normale RNase L da 89 kDa è associata con il basso consumo di ossigeno . La PKR (Protein Kinasi R) è contemporaneamente iper-regolata. Il grado di aumento del 37 KDa RNase L è stato riscontrato essere correlato alla severità dei sintomi

Questo test non è disponibile in Italia ma è uno dei test più utili nella diagnosi della ME/CFS e/o ME.

I disordini Autoimmuni, rappresentano un sistema immune iperattivo. Nel luglio 2005, i ricercatori nel Regno Unito hanno segnalato cambiamenti significativi dei gene in cellule nei pazienti con diagnosi ME/CFS Lo studio, condotto dal Dr. Jonathan Kerr, ha scoperto che 35 geni su un totale di 9.522 geni esplorati risultavano non perfettamente funzionali, inoltre si è evidenziato spesso disfunzione mitocondriale. Le anomalie del sistema immunitario nei pazienti di ME imitano lo schema immunitario visto nelle infezioni virali.

Per molti anni l'ubiquista **Virus di Epstein- Barr**, presente nel 90% della popolazione comunemente causa di mononucleosi contagiosa anche denominato febbre ghiandola, è stato il sospetto principale basato sulle risposte immunologiche anormali osservate negli studi controllati. Le revisioni recenti considerano EBV un fattore causale o di riattivazione in un sottoinsieme di pazienti. Altri virus implicati includono Virus del fiume Ross, Malattia di Borna, Parvovirus B19 Citomegalovirus (HHV-5), Herpesvirus umano sei (HHV-6) e HHV-7, le revisioni più recenti

suggeriscono che questi virus possono svolgere un ruolo nell'innescare o nel perpetuare la ME.

L'alfa-N-acetilgalattosaminidasi (nagalase). Il test misura l'attività dell'alfa-N-acetilgalattosaminidasi (nagalase) nel sangue. Il nagalase possiede la capacità di deglicosilare la proteina DBP, legante la vitamina D3, (negli esseri umani più nota come proteina Gc) . La proteina Gc rappresenta il precursore del più importante fattore di attivazione macrofagica (MAF). La proteina Gc trasporta un trisaccaride che consiste in N- acetilgalattosamina con doppia ramificazione di galattosio e acido sialico terminale. Attraverso la deglicosilazione il trisaccaride (completo) viene rimosso dalla proteina Gc. La proteina Gc glicosilata non può più essere convertita in MAF. Normalmente, MAF viene prodotto dalla proteina Gc mediante una rimozione sequenziale dei terminali di galattosio e acido sialico da questa proteina, rispettivamente mediante la beta-galattosidasi dei linfociti B attivati nell'infiammazione e la sialidasi dei linfociti T, con la N-acetilgalattosamina come zucchero rimanente. L'attivazione macrofagica per fagocitosi e la presentazione dell'antigene rappresenta il primo passo nella cascata del sistema immunitario. La perdita di attività del precursore induce l'immunosoppressione. Un incremento dell' attività di nagalase è stato rilevato nel sangue dei pazienti con ME.

LE INDAGINI DI LABORATORIO IMMUNITARIE

- Proinflammatory cytokines
- IL-1b, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12p70, TNF, TGF-b1, MIP- 1b, MCP1
- Th1/Th2 cytokine
- IL-2, IL-4, IFNg mRNA
- Perforin expression

- NK cell activity
- Elastase expression
- Neutrophil activation CD56 & CD57 absolute count Absolute number of CD56+/CD3- and CD57+/CD3- cells
- NK cells (CD16/CD56) abs. Count Absolute number of CD16+/CD56+ cells
- Immunophenotyping
- CD4, CD8 and CD56 determination
- Soluble CD14
- C3A serum level
- C4A serum level
- Prostaglandin E2 serum level PGE2
- postaglandine e2 serum level
- Phago test magrophage activity,
- cytokine rna, infiammatori
- 25ARnase L da 37kDa
- Nagalase

Anomalie e Disfunzioni asse Ipotalamico-pituitario-adrenale (asse di HPA) L' Asse di HPA è una parte fondamentale del cervello che regola una serie di funzioni del corpo tra cui il controllo della temperatura, produzione ormonale, in particolare la produzione di cortisolo da parte delle ghiandole surrenali (Papanicolaou et al, 2004), e il sistema nervoso autonomo (Freeman , 2002); controlla i livelli di ormoni come il cortisolo nel corpo. È attivato in un ciclo circadiano (quotidiano) e modulato vicino

lo sforzo, la digestione, la malattia ed altri fattori ed è importanti nel metabolismo energetico regolante, nel sistema immune, nelle risposte di sforzo e nell'infiammazione nel corpo. L'asse di HPA molto è stato studiato nella disregolazione immunitaria post virale che ha indicato il “iperattività” con cortisolo basso non causato da insufficienza adrenale sensibilità aumentata dell'asse di HPA a risposte negative, e un ritmo giornaliero possibilmente alterato del cortisolo. Andrebbero infatti indagati gli anticorpi antiipofisi per escludere o confermare la presenza di autoimmunità ipofisaria.

I pazienti affetti da M.E. presentano Iperinsulemia, resistenza alla insulina con glicemia normale , ovaio policistico, disfunzioni asse HPA. I livelli di insulina sono stati considerati insignificanti, fintanto che i livelli di zucchero nel sangue rimangono normali. Questa convinzione è stata contestata (Allergia e immunologia, un approccio Otolaryngic.EDS: Krouse JH, Chadwick SJ, Gordon BR e Dereberry MJ.Lippincott Williams e Wilkins, Philadelphia, PA, USA 2002). Pertanto è usuale ritrovare nei pazienti affetti da M.E. livelli di glicemia normali associati a Insulina resistenza senza diabete .

Sindrome dell'ovaio policistico (PCOS) nella ME. Conseguenze di iperinsulinemia comprendono eccessiva produzione di androgeni (non sempre testosterone) dalla maggiore ipertricosi stromale ovarica, causando acne e irsutismo. Un'anomalia di particolare interesse è la ridotta “sex hormone binding globuline” Questo significa che un test per "testosterone totale" potrebbe non riuscire a rivelare che il paziente ha elevato testosterone non associato, che è la forma biologicamente attiva. Il test più accurato è per "testosterone libero". Test di laboratorio standard per progesterone ed estradiolo sono anche prove di ormone totale quindi i loro risultati possono anche essere imprecisi in pazienti PCOS. Dosare i campioni di urine di 24 ore o campioni di saliva possono essere valide alternative per gli esami

del sangue. Sebbene questi riflettono i livelli di ormone libero, si deve ricordare che sono escretore prove effettuate dalla produzione totale di ormone così come livelli ematici. Mentre il muscolo e le cellule adipose sono resistenti all'insulina, le ovaie possono avere maggior sensibilità all'insulina. La maggior parte dei pazienti hanno irregolarità mestruali, di solito inizia con il menarca. Hanno squilibrato LH e FSH (iperprolattinemia) e spesso sono sterili. Molti pazienti sono obesi, almeno in parte dovuto agli effetti della resistenza all'insulina. Il frequente ritrovamento di colesterolo elevato è anche legato all'insulina alta L'Insulina ha un effetto simile all'aldosterone sulla funzione renale e può contribuire all'ipertensione Questi effetti agiscono in sinergia per creare almeno sette volte durata maggiore di rischio di infarto del miocardio e ugualmente aumentato rischio di diabete mellito Come questa sindrome risponde bene al trattamento, è ovviamente importante fare una diagnosi precoce . L'associazione di uomini e questo disturbo collega concettualmente PCOS e ME con la sindrome di insulino-resistenza.

Approfondimento insulina resistenza, serotonina e epinefrina. Squilibri ormonali ovarici e i conseguenti sintomi sono comuni nelle donne con ME L'interrelazione tra gli ormoni ovarici e surrenalici è prontamente apparente. Recettori di insulina nelle ovaie possono essere eccessivamente attivati e complicare ulteriormente i sintomi clinici. È possibile che la patologia ovarica e lo squilibrio di ormoni steroidi sessuali possono essere un contributore primario per il quadro clinico della ME. L'Insulina resistenza in ME senza diabete e con valori normali di glicemia. Senza diabete mellito insulino-resistenza può essere di notevole importanza nei pazienti che sono cronicamente affaticati e anche con ME

Un certo numero di ricercatori hanno studiato i parametri direttamente o obliquamente associati a

insulino-resistenza. Questi studi convalidano la nostra attenzione alla resistenza di insulina sintomatica nel contesto dei pazienti ME. In studi controllati, Allain et al hanno trovato livelli elevati di insulina nei pazienti ME e Hotamisligil ha dimostrato nei topi che il TNF-alfa induce insulino-resistenza. Luo et al. segnalare gli effetti individuali e interattivi producendo iperinsulinemia e insulino-resistenza quando l'ipotalamo nell'ipotalamo di criceti è infuso con né epinefrina (NE) e la serotonina (5-HT). Entrambi NE e 5-HT giocano dei ruoli nei pazienti con Me/cfs. La serotonina è un potente stimolatore dei neuroni CRH nei nuclei laterali paraventricolare (PVN) così come il locus ceruleus-norepinefrina autonomia CRH nei nuclei laterali paraventricolare (PVN) così come il locus ceruleus-norepinefrina autonomia.

Espressione del gene. L'Espressione del gene è il processo tramite cui le informazioni in un gene, quale la sequenza del DNA, sono trasformate un prodotto funzionale del gene, quali proteina o RNA. La ricerca su ME ha trovato le anomalie nell'espressione del gene ed il CDC ha condotto oltre venti studi riferiti- È stato rilevato che i pazienti con ME hanno anomalie specifiche nell'espressione dei geni multipli che sono coinvolti nel processo biologico sia vescicola mediato che trasporto della proteina e questo è stato accentuato quando i pazienti di ME si esercitano. Un altro studio ha trovato che “i geni differenziali espressi implicano le perturbazioni metaboliche fondamentali come quelli addetti al metabolismo della pirimidina e della purina, alla glicolisi, alla fosforilazione ossidativa ed al metabolismo del glucosio. Parecchi altri studi inoltre hanno suggerito un componente genetico che coinvolge la disfunzione immune attivazione delle cellule T, perturbazione della funzione di neurone e mitocondriale, collegamenti possibili ad esposizione dell'organofosfato ed infezione del virus. Le anomalie di espressione del gene sono state trovate concernente il sistema nervoso centrale, il metabolismo ed il sistema immune;

Sforzo ossidativo. Lo Sforzo ossidativo è uno squilibrio fra la produzione di ossigeno reattivo e la capacità del sistema biologico di disintossicare prontamente gli intermediari reattivi o riparare facilmente i danni risultanti. Parecchi studi e una rassegna hanno implicato lo sforzo ossidativo nei sintomi della ME; particolarmente per quanto riguarda affaticamento, malessere post sforzo e dolore e intolleranza all' esercizio . Secondo questa ricerca, i risultati dello sforzo ossidativo e nitrosative (ossido nitrico-tossicità relativa); sono associati con una risposta infiammatoria.

Disordini metabolici. I Disordini metabolici e disordini mitocondriali possono causare i sintomi che assomigliano fortemente alla ME - Le dispersioni mitocondriali sono state scoperte in pazienti diagnosticati con sindrome postvirale di affaticamento e la disfunzione mitocondriale è considerata un fattore in PVFS e nei pazienti di ME definiti dallo CDC. La mancanza folica da omocisteina elevata e dal folato basso del siero può imitare i sintomi di ME –

Mancanze essenziali dell'acido grasso. Sui Livelli essenziali dell'acido grasso, parecchi studi hanno pubblicato fra 1990 2005 livelli ridotti d'individuazione segnalati di Omega-6 o di Omega-3 acidi grassi essenziali in membrane delle cellule o siero in pazienti diagnosticati con la ME/CFS .

Due studi di neurospettroscopia controllati del protone sistematico dei pazienti di ME hanno trovato i livelli **sollevati di colina** nelle zone del cervello costanti con **un'anomalia del metabolismo essenziale del fosfolipide e dell'acido grasso nel cervello nei pazienti con ME**. Questi cambiamenti sono stati conseguenti alle mancanze essenziali dell'acido grasso **derivando dal delta 6 desaturasi Inibizione d'enzimi (D6D) nella ME**. Alcuni ricercatori hanno suggerito che **l' inibizione di D6D è collegato ad**

una causa virale possibile. Infatti i ricercatori ad un'università australiana di Newcastle che ha segnalato l'individuazione, nei test di verifica di CDC hanno definito che i pazienti di ME/CFS abbiano **un disregolazione nei cambiamenti di attività dell'enzima di D6D e dell'acido grasso costanti con un evento mediato infiammatorio.** Altri studi hanno indicato che i rapporti alterati degli acidi grassi e della disponibilità diminuita di omega-3 EFAs svolge un ruolo nei sintomi e nella severità dei pazienti con ME/CFS o Me ed è **collegato con i risultati di zinco abbassato e di disfunzione immune, compreso l'attivazione mitogene-stimolata abbassata di alcune cellule di T.** Gli indicatori diminuiti delle cellule sono inoltre indicatori di infiammazione aumentata e dell'attivazione bassa delle natural killer. I risultati ridotti di EFA sono considerati indicative di sforzo ossidativo con condizione antiossidante ridotta.

Mancanza della carnitina. La Mancanza della carnitina può produrre i sintomi di affaticamento e di mialgia simili alla ME. Parecchi studi **hanno segnalato l'individuazione della carnitina come anomalia nei pazienti con ME. compreso la carnitina più bassa di totale del siero, livelli liberi di acetilcarnitina e della carnitina.** Risultati dell'assorbimento ridotto del cervello di acetilcarnitina suggerisce che i livelli della biosintesi di neurotrasmettitori attraverso l'acetilcarnitina è ridotto in alcune **regioni del cervello dei pazienti di ME/CFS insieme agli acidi grassi essenziali.**

Fattori eziologici tossicologici nella ME: Infine esistono possibili concause tossicologiche dovute ad agenti tossici, pertanto andrebbero indagati i metalli pesanti su sangue, urina e capelli. Ad esempio gli Insetticidi possono avere un effetto possibile sulla causa e/o sul corso della ME o ME/CFS. Anche il cadmio è uno dei possibili agenti/fattori scatenanti della ME (Could cadmium be responsible for some of the neurological signs and symptoms of Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome).

TEST MEDICI ANORMALI

Tutte le Anomalie in pazienti con ME riscontrate sono :

- numero maggiorato di cellule T citotossiche attivate (la maggior parte dei pazienti mostrano prove della attivazione delle cellule T); I profili delle citochine indicano una trasformazione del Th1 che controlla infezione intracellulare in Th2. Sono stati riscontrati linfociti attivati e un aumento delle immunoglobuline in particolare le IgG. Possono essere utili test immunitari indicanti bassi livelli delle cellule NK e un loro diminuito funzionamento, misurazione della proteina Kinase 1 e dei complessi immuni attivati. La produzione indotta dall'interferone, degli enzimi 2-50 AS può portare all'ipotiroidismo mentre i livelli dell'ormone tiroideo nel sangue risultano normali. L'esercizio fisico e situazioni di sovraccarico possono scatenare o esacerbare i sintomi immunitari.

- Bassi numeri/percentuali e funzionalità delle cellule Natural Killer (citotossicità);
- Elevati complessi immunitari;
- Conta atipica dei linfociti;
- Significativamente ridotta la popolazione della cellula soppressore CD8 e aumentata attivazione del marker (CD38, HLA-DR) sulle cellule CD8;
- proporzione anormale CD4/CD8;
- Aumento delle citokine circolanti;
- Deficienza delle immunoglobuline (più spesso IgG 1 e IgG 3).
- Disfunzione dell' RNase L 2-5 A nella via antivirale nei linfociti. La disregolazione della via RNase appoggia fortemente l'ipotesi che l'infezione virale giochi un ruolo nella patogenesi della malattia. L'iperregolazione del processo della 25° sintetasi/RNase L nei pazienti con ME indica un sistema immune iper attivato. Il grado di aumento del 37 KDa RNase L è stato riscontrato essere correlato alla severità dei sintomi.
- Quantità di sedimentazione degli Eritrociti (ESR)[Questo è un comune esame del sangue usato per rilevare e monitorare l'infiammazione, basato sulla quantità dei globuli rossi del sangue presente in una provetta]. Un insolito ESR < (minore di) 5mm/hr è comune nella ME.
- Livelli di insulina e test di tolleranza al glucosio. La curva di tolleranza del glucosio è spesso anormale e sovente vi è presenza di resistenza all'insulina con glicemia normale.
- Aumento del fattore nagalase.
- La Spect indica un diminuito flusso sanguigno cerebrale
- La Pet indica un ridotto metabolismo del glucosio nella corteccia mediofrontale destra e una generale ipoperfusione del cervello con una particolare configurazione di ridotto metabolismo neuronale nel tronco encefalico; La perfusione cerebrale è gravemente ridotta 24 ore dopo che il cervello è stato sottolineato da esercizio fisico

- La RM Indica aree subcorticali macchiettate di segnali di alta intensità conformi a edema o demielinizzazione
- Anormalità cognitiva attraverso le mappe cerebrali dell'EEG e Migrazione dei centri della attività normale dalle aree danneggiate in parti diverse del cervello.
- Aumento di livello di diversi metalli pesanti su sangue urina e capelli

CONCLUSIONE

Come per molte patologie complesse la diagnosi di encefalomielite mialgica post virale avviene in base alla valutazione dei segni e sintomi clinici, alla risposta alterata delle indagini strumentali, alla risposta di test medici anormali immunitari, infettivologici, tossicologici e nella ricerca di cause e concause eziopatologiche. Indicatori importantissimi immunitari sono l' RNASE-L e il fattore nagalase e tutta una serie di indagini immunitarie e strumentali, che consentirebbero di dimostrare la presenza di disimmunità/iperimmunità/autoimmunità conseguente ad un innesco virale che giustificherebbe la presenza sintomi anche dopo la negativizzazione del/degli esami virali come sta accadendo anche a una parte dei pazienti negativizzati al covid 19 (long covid).

Un accenno agli approcci terapeutici. La ricerca, la conoscenza e l'aggiornamento medico nei confronti di questa grave e invalidante patologia principalmente post virale, in Italia è inesistente rispetto altri paesi europei ed extrauropei, pertanto ancora si tarda ad arrivare ad una terapia definitiva e univoca e/o ad un protocollo terapeutico. Ovviamente una parte della terapia deve essere personalizzata in base alle alterazioni cliniche dei pazienti e ai sintomi relativi.

Diversi approcci terapeutici nei paesi europei ed extrauropei dove la patologia è riconosciuta, vengono utilizzati per migliorare la situazione clinica dei singoli pazienti fra cui antivirali, antibiotici, antifungali, farmaci asintomatici, terapia ormonale, ossigenozono terapia, plasmateresi, ipertermia clinica, approcci di medicina di fisica quantistica, approcci di medicina integrata, micomedicina, fleboelisi biologica e chelante, vitamina d glicosilata, vaccini desensibilizzanti ma ovviamente è

necessaria ulteriore ricerca scientifica e interessamento da parte delle istituzioni tutte, dei medici, dei ricercatori e delle case farmaceutiche ancor di più oggi in cui i sintomi post virali purtroppo interessano non solo una parte della popolazione ma tutto il mondo.

Alcuni riferimenti bibliografici Disfunzione neurologica nella ME

- ✓ **2013. Cerebral vascular control is associated with skeletal muscle pH in chronic fatigue syndrome patients both at rest and during dynamic stimulation**☆ Jiabao Hea, Kieren G. Hollingswortha, Julia L. Newtonb, 1, Andrew M. Blamirea, 1 <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2213158212000484>
- ✓ **2012.** I pazienti con sindrome da fatica cronica hanno diminuita attivazione di un'area del cervello conosciuta come i gangli della base in risposta alla ricompensa. <http://www.sciencedaily.com/releases/2012/04/120424142109.htm>
- ✓ **2011.** Distinct cerebrospinal fluid proteomes differentiate post-treatment lyme disease from chronic fatigue syndrome. Schutzer SE, Angel TE, Liu T, Schepmoes AA, Clauss TR, Adkins JN, Camp DG, Holland BK, Bergquist J, Coyle PK, Smith RD, Fallon BA, Natelson BH. Department of Medicine, University of Medicine and Dentistry of New Jersey-New Jersey Medical School, Newark, New Jersey, United States of America.
- ✓ **Abnormal Thermoregulatory Responses in Adolescents With Chronic Fatigue Syndrome: Relation to Clinical Symptoms (Full Article)** Vegard Bruun Wyller, MDa,b, Kristin Godang, BSc, Lars Mørkrid, MD, PhDd, Jerome Philip Saul, MDe, Erik Thaulow, MD, PhDa and Lars Walløe, MD, PhDb; Departments of Pediatrics, Endocrinology, Medical Biochemistry, Rikshospitalet-Radiumhospitalet Medical Center, Oslo, Norway; Department of Physiology, University of Oslo, Oslo, Norway; Department of Pediatrics, Medical University of South Carolina, Charleston, South Carolina
- ✓ **A Twin Study of Cognitive Function in Chronic Fatigue Syndrome: The Effects of Sudden Illness Onset.** Claypoole, Keith H.; Noonan, Carolyn; Mahurin, Roderick K.; Goldberg, Jack; Erickson, Tom; Buchwald, Dedra; Department of Psychology, University of Hawaii, Honolulu, HI, US; University of Washington School of Medicine, Seattle, WA, US
- ✓ **2007.** Sympathetic cardiovascular control during orthostatic stress and isometric exercise in adolescent chronic fatigue syndrome. Wyller VB, Saul JP, Walloe L, Thaulow E "...
- ✓ **2006.** Patients with chronic fatigue syndrome have reduced absolute cortical blood flow.(Abstract) Yoshiuchi K, Farkas J, Natelson BH. Department of Neurosciences, Fatigue Research Center, UMDNJ-New Jersey Medical School, Newark, USA
- ✓ **Reduced responsiveness is an essential feature of chronic fatigue syndrome: A fMRI study.** Masaaki Tanaka,1 Norihiro Sadato,2,3 Tomohisa Okada,2 Kei Mizuno,1 Tetsuya Sasabe,1,4
- ✓ Hiroki C Tanabe,2 Daisuke N Saito,2 Hirotaka Onoe,5 Hirohiko Kuratsune,6 and Yasuyoshi Watanabe1,3 1Department of Physiology, Osaka City University Graduate School of Medicine, 1-4-3 Asahimachi, Abeno-ku, Osaka 545-8585, Japan 2Division of Cerebral Integration, Department of Cerebral Research, National Institute for Physiological Sciences, 38 Nishigonaka, Myodaiji, Okazaki, Aichi 444-8585, Japan 3Japan Science and Technology Corporation (JST)/Research Institute of Science and

Technology for Society (RISTEX), 4-1-8 Honcho, Kawaguchi, Saitama 332-0012, Japan 4Department of Oral Physiology, Osaka University Graduate School of Dentistry, 1-8 Yamadaoka, Suita, Osaka 565-0871, Japan 5Department of Psychology, Tokyo Metropolitan Institute for Neuroscience, 2-6 Musashidai, Fuchu, Tokyo 183-8526, Japan 6Department of Health Science, Faculty of Health Science for Welfare, Kansai University of Welfare Sciences, 3-11-1 Asahigaoka, Kashihara, Osaka 582-0026, Japan (Abstract only)

- ✓ **2005.** Spinal fluid abnormalities in patients with chronic fatigue syndrome. Natelson BH, Weaver SA, Tseng CL, Ottenweller JE. CFS Cooperative Research Center and Department of Neurosciences, University of Medicine and Dentistry of New Jersey-New Jersey Medical School, Newark, New Jersey, USA
- ✓ **Gray matter volume reduction in the chronic fatigue syndrome.** (Abstract) de Lange FP, Kalkman JS, Bleijenberg G, Hagoort P, van der Meer JW, Toni I.F.C. Donders Centre for Cognitive Neuroimaging, Radboud University Nijmegen, NL-6500 HB Nijmegen, The Netherlands.
- ✓ **Objective evidence of cognitive complaints in Chronic Fatigue Syndrome: a BOLD fMRI study of verbal working memory.** Lange G, Steffener J, Cook DB, Bly BM, Christodoulou C, Liu WC, DeLuca J, Natelson BH. Department of Radiology, University of Medicine and Dentistry of New Jersey-New Jersey Medical School, Newark, 07103, USA
- ✓ **2004.** Mechanisms underlying fatigue: a voxel-based morphometric study of chronic fatigue syndrome. Okada T, Tanaka M, Kuratsune H, Watanabe Y, Sadato N
- ✓ **2003.** Chronic fatigue syndrome: new evidence for a central fatigue disorder. Georgiades E, Behan WM, Kilduff LP, Hadjicharalambous M, Mackie EE, Wilson J, Ward SA, Pitsiladis YP. Centre for Exercise Science and Medicine, Institute of Biomedical & Life Sciences, University of Glasgow, Glasgow G12 8QQ, Scotland, UK.
- ✓ **2003.** Observer independent analysis of cerebral glucose metabolism in patients with chronic fatigue syndrome T Siessmeier, W A Nix, J Hardt, M Schreckenberger, U T Egle, P Bartenstein J Neurol Neurosurg Psychiatry 2003;74:922-928
- ✓ **2001.** Prevalence in the Cerebrospinal Fluid of the Following Infectious Agents in a Cohort of 12 CFS Subjects: Human Herpes Virus-6 and 8; Chlamydia Species; Mycoplasma Species; EBV; CMV; and Coxsackievirus (Abstract) Susan Levine, MD; affiliated with the New Jersey Chronic Fatigue Syndrome Association.
- ✓ **2000.** The roles of orthostatic hypotension, orthostatic tachycardia, and subnormal erythrocyte volume in the pathogenesis of the chronic fatigue syndrome. (Abstract) Streeten DH, Thomas D, Bell DS. Department of Medicine, State University of New York Health Science Center, Syracuse 13210, USA.
- ✓ **1999.** Orthostatic Intolerance in Adolescent Chronic Fatigue Syndrome. (Abstract) Julian M. Stewart*, Michael H. Gewitz*, Amy Weldon*, Nina Arlievsky, Karl Li, and Jose Munoz From the Department of Pediatrics, * Divisions of Cardiology, and Immunology and Infectious Disease, New York Medical College, Valhalla, New York.
- ✓ **Cortical motor potential alterations in chronic fatigue syndrome.** (Abstract) Gordon R, Michalewski HJ, Nguyen T, Gupta S, Starr A. Department of Neurology, University of California, Irvine, Med. Surge I, Room 154, Irvine, CA 92697-4290, USA. "
- ✓ **1998.** Influence of exhaustive treadmill exercise on cognitive functioning in chronic fatigue syndrome. (Abstract) LaManca JJ, Sisto SA, DeLuca J, Johnson SK, Lange G, Pareja J, Cook S, Natelson BH. Chronic Fatigue Syndrome Cooperative Research Center, University of Medicine and Dentistry of New Jersey-New Jersey Medical

School, Newark, USA. "We conclude that after physically demanding exercise, CFS subjects demonstrated impaired cognitive processing compared with healthy individuals."

- ✓ **1998.** Brain positron emission tomography (PET) in chronic fatigue syndrome: preliminary data. Tirelli U, Chierichetti F, Tavio M, Simonelli C, Bianchin G, Zanco P, Ferlin G. Division of Medical Oncology and Acquired Immunodeficiency Syndrome, Centro di Riferimento Oncologico, Aviano, Italy. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9790483>
- ✓ **Impaired associative learning in chronic fatigue syndrome.** (Abstract) Servatius RJ, Tapp WN, Bergen MT, Pollet CA, Drastal SD, Tiersky LA, Desai P, Natelson BH. New Jersey Medical School, Department of Neuroscience, East Orange 07019, USA "These data suggest organic brain dysfunction within a defined neural substrate in CFS patients."
- ✓ **1997.** Neuropsychology of chronic fatigue syndrome: a critical review. (Abstract) Tiersky LA, Johnson SK, Lange G, Natelson BH, DeLuca J. Department of Physical Medicine and Rehabilitation, UMDNJ-New Jersey Medical School, Kessler Institute for Rehabilitation, West Orange 07052, USA. "Although the neuropathological processes underlying cognitive dysfunction in CFS are not yet known, preliminary evidence suggests the involvement of cerebral white matter. Directions for future research are outlined."
- ✓ **Chronic fatigue syndrome--aetiological aspects.** (Abstract) Dickinson CJ. Wolfson Institute of Preventive Medicine, St. Bartholomew's & Royal London School of Medicine & Dentistry, London, UK.
- ✓ **NeuroSPECT findings in children with chronic fatigue syndrome.** (abstract) Goldberg MD, Mena I, Darcourt J NeuroSPECT studies have described specific abnormalities in cerebral perfusion in adults with criteria for Chronic Fatigue Syndrome.
- ✓ **1996.** Decreased vagal power during treadmill walking in patients with chronic fatigue syndrome. (Abstract) Cordero DL, Sisto SA, Tapp WN, LaManca JJ, Pareja JG, Natelson BH. Fatigue Research Center, DVA Medical Center, East Orange, NJ 07018, USA. **Selective impairment of auditory processing in chronic fatigue syndrome: a comparison with multiple sclerosis and healthy controls.** (Abstract) Johnson SK, DeLuca J, Diamond BJ, Natelson BH. Chronic Fatigue Syndrome Research Center, Research Department, Kessler Institute for Rehabilitation, West Orange, NJ 07052, USA.
- ✓ **"The group with Chronic Fatigue Syndrome was differentially impaired on the auditory relative to the visual processing task.** The group with Multiple Sclerosis was equally impaired on both versions of the task. The results are discussed within the framework of Baddeley's model of working memory."
- ✓ **1995.** Brainstem perfusion is impaired in chronic fatigue syndrome. (Abstract) Costa DC, Tannock C, Brostoff J. Department of Psychiatry, UCL Medical School, London, UK. "Patients with ME/CFS have a generalized reduction of brain perfusion, with a particular pattern of hypoperfusion of the brainstem."
- ✓ **1994.** SPECT imaging of the brain: comparison of findings in patients with chronic fatigue syndrome, AIDS dementia complex, and major unipolar depression. (Abstract) Schwartz RB, Komaroff AL, Garada BM, Gleit M, Doolittle TH, Bates DW, Vasile RG, Holman BL. Department of Radiology, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA 02215
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=RB+Schwartz%2C+BM+Garada+et+al.+AJR%3A1994%3A162%3A935-941> .

- ✓ **Detection of intracranial abnormalities in patients with chronic fatigue syndrome:** comparison of MR imaging and SPECT. (Abstract) Schwartz RB, Garada BM, Komaroff AL, Tice HM, Gleit M, Jolesz FA, Holman BL. Department of Radiology, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA 02115.
- ✓ **1993.** Information processing efficiency in chronic fatigue syndrome and multiple sclerosis. (Abstract) DeLuca J, Johnson SK, Natelson BH. Department of Physical Medicine and Rehabilitation, University of Medicine and Dentistry of New Jersey-New Jersey Medical School, Newark.
- ✓ **1992.** Assessment of regional cerebral perfusion by 99Tcm-HMPAO SPECT in chronic fatigue syndrome. (Abstract) Ichise M, Salit IE, Abbey SE, Chung DG, Gray B, Kirsh JC, Freedman M. Department of Radiology (Division of Nuclear Medicine), University of Toronto, Canada.

Alcuni riferimenti bibliografici scientifici dei marcatori immunitari nella ME

- ✓ **2012.Plasmacytoid Dendritic Cells in the Duodenum of Individuals Diagnosed with Myalgic Encephalomyelitis Are Uniquely Immunoreactive to Antibodies to Human Endogenous Retroviral Proteins** KENNY L. DE MEIRLEIR^{3,*}, SVETLANA F. KHAIBOULLINA^{1,*}, MARC FRÉMONT⁴, JAN HULSTAERT⁵, ALBERT A. RIZVANOV⁶, ANDRÁS PALOTÁS⁷ and VINCENT C. LOMBARDI^{1,2} <http://iv.iiarjournals.org/content/27/2/177.full>
- ✓ **2012.Adv Virol. 2012;2012:205085. Epub 2012 Aug 13. Association of active humanherpesvirus-6, -7 and parvovirus b19 infection with clinical outcomes in patients with myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome.** Chapenko S, Krumina A, Logina I, Rasa S, Chistjakovs M, Sultanova A, Viksna L, Murovska M.
- ✓ **2012.Antibody to Epstein-Barr Virus Deoxyuridine Triphosphate Nucleotidohydrolase and Deoxyribonucleotide Polymerase in a Chronic Fatigue Syndrome Subset** A. Martin Lerner mail, Maria E. Ariza, Marshall Williams, Leonard Jason, Safedin Beqaj, James T. Fitzgerald, Stanley Lemeshow, Ronald Glaser <http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0047891>
- ✓ **2012.Discovery Could Lead to Faster Diagnosis For Some Chronic Fatigue Syndrome Cases** Maria Ariza of the Department of Molecular Virology, Immunology and Medical Genetics and Stanley Lemeshow, dean of the College of Public Health, both at Ohio State; Leonard Jason of DePaul University; Safedin Beqaj of Pathology Inc., in Torrance, Calif.; and James Fitzgerald of the University of Michigan School of Medicine. Contacts: Ron Glaser, Ron Glaser, (614) 293-0178; Ronald.Glaser@osumc.edu Marshall Williams, (614) 293-6175; Williams.70@osu.edu A. Martin Lerner, (248) 540-9866; amartinlerner@yahoo.com <http://researchnews.osu.edu/archive/chronfatigue.htm>
- ✓ **2007. Chronic Fatigue Syndrome: Inflammation, Immune Function, and Neuroendocrine Interactions.** Nancy G. Klimas, MD, Anne O'Brien Koneru, MSN"
- ✓ **Immunoassay with cytomegalovirus early antigens from gene products p52 and CM2 (UL44 and UL57) detect active infection in patients with chronic fatigue syndrome.** Beqaj SH, Lerner AM, Fitzgerald JT. "Immunoassays that use Early Antigen recombinant HCMV CM2 and p52 are five time more sensitive than HCMV ELISA assay using viral lysate and are specific in the detection and differentiation of active HCMV infection in a subset of CFS patients."

- ✓ **Chronic fatigue syndrome is associated with chronic enterovirus infection of the stomach.** John K S Chia, Andrew Y Chia; J Clin Pathol 2007 "A total of 135/165 (82%) biopsy specimens stained positive for VP1 [an enteroviral protein] within parietal cells
- ✓ **2006. 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.** Kogelnik AM, Loomis K, Hoegh-Petersen M, Rosso F, Hischer C, Montoya JG. "Nine out of 12 (75%) patients experienced near resolution of their symptoms, allowing them all to return to the workforce or full time activities."
- ✓ **A first study of cytokine genomic polymorphisms in CFS: Positive association of TNF-857 and IFNgamma 874 rare alleles.**(Abstract) N. Carlo-Stella [1], C. Badulli [2], A. De Silvestri [2], L. Bazzichi [3], M. Martinetti [2], L. Lorusso [4], S. Bombardieri [3], L.Salvaneschi [2], M. Cuccia [1] Affiliations: [1] University of Pavia, [2] San Matteo Polyclinic Hospital, Pavia; [3] S. Chiara Hospital, Pisa; [4] M. Mellini Hospital, Chiari, (BS), Italy.
- ✓ **2005. The role of enterovirus in chronic fatigue syndrome.** Journal: J of Clinical Pathology 2005;58:1126-1132, Author: J K S Chia (Summary) "This review summarises the available experimental and clinical evidence that supports the role of enterovirus in chronic fatigue syndrome."
- ✓ **Chronic fatigue syndrome is associated with diminished intracellular perforin.** Maher KJ, Klimas NG, Fletcher MA. Department of Medicine, University of Miami Miller School of Medicine, Miami, FL 33176, USA.
- ✓ **Cytokine production and modulation: Comparison of patients with chronic fatigue syndrome and normal controls.** (Abstract) Akemi Tomoda, Takako Joudoi, El- Mezayen Rabab, Tomoaki Matsumoto, T.H. Park and Teruhisa Miike Department of Child Development, School of Medicine, Kumamoto University, Kumamoto, Japan
- ✓ **Chronic Fatigue Syndrome: Exercise Performance Related to Immune Dysfunction** (Abstract & Intro) Jo Nijs; Mira Meeus; Neil R. McGregor; Romain Meeusen; Guy De Schutter; Elke Van Hoof; Kenny De Meirleir
- ✓ **2',5'-Oligoadenylate size is critical to protect RNase L against proteolytic cleavage in chronic fatigue syndrome.** (Abstract) Fremont M, El Bakkouri K, Vaeyens F, Herst CV, De Meirleir K, Englebienne P. RED Laboratories, Pontbeek 61, B-1731 Zellik, Belgium. "The presence of the truncated 37-kDa RNase L in PBMC extracts is therefore likely to result, not only from the abnormal activation of inflammatory proteases, but also from a dysregulation in 2-5A synthetase induction or activation towards the preferential production of 2-5A dimers.
- ✓ **2004. Increased neutrophil apoptosis in chronic fatigue syndrome.** Kennedy G, Spence VA, Underwood C and Belch JFF. Institution: Vascular Diseases Research Unit, The Institute of Cardiovascular Research, Ninewells Hospital & Medical School, Dundee DD1 9SY, UK.
- ✓ **Clinical and biochemical characteristics differentiating chronic fatigue syndrome from major depression and healthy control populations: relation to dysfunction and RNase L pathway.** Suhadolnik, RJ., Peterson, DL., Reichenbach, NL., Roen, G., Metzger, M., McCahan, J., O'Brien, K., Welsch, S., Gabriel, J., Gaughan, JP and McGregor NR.
- ✓ **High levels of type 2 cytokine-producing cells in chronic fatigue syndrome.** (Abstract) Skowera A, Cleare A, Blair D, Bevis L, Wessely SC, Peakman M. Department of Immunology, Guy's, King's & St Thomas's School of Medicine, King's

College London, London, UK. "Concluding, we show evidence for an effector memory cell bias towards type 2 responsiveness in patients with CFS, as well as ongoing type 0 immune activation in unstimulated cultures of peripheral blood cells."

- ✓ **2003. RNase L in Health and Disease -- What Did We Learn Recently? Author: Patrick Englebienne, Affiliation:** Patrick Englebienne is affiliated with the Department of Nuclear Medicine, Free University of Brussels, Brugmann University Hospital, Place van Gehuchten 4, B-1020 Brussels, Belgium, and RED Laboratories N. V., Pontbeek 61, B-1731 Zellik, Belgium
- ✓ **Enterovirus related metabolic myopathy: a postviral fatigue syndrome.** R J M Lane, B A Soteriou, H Zhang, L C Archard
- ✓ **Deregulation of the 2.5A synthetase RNase L antiviral pathway by Mycoplasma spp. in subsets of Chronic Fatigue Syndrome.** Jo Nijs¹, MSc; Kenny De Meirleir^{1,2}, MD, PhD; Danny Coomans³, PhD; Pascale De Becker¹, PhD; Garth L. Nicolson⁴, PhD¹. Department of Human Physiology – Faculty of Physical Education and Physiotherapy – Vrije Universiteit Brussel (V.U.B.), Belgium². Chronic Fatigue Clinic –Vrije Universiteit Brussel (V.U.B.)³. School of Mathematical and Physical Sciences- James Cook University, Australia⁴. Institute for Molecular Medicine, Huntington Beach, California, USA
- ✓ **RNase L Levels in Peripheral Blood Mononuclear Cells: 37-Kilodalton/83-Kilodalton Isoform Ratio Is a Potential Test for Chronic Fatigue Syndrome.** Kiet Phong Tiev,^{1*} Edith Demettré,² Philippe Ercolano,¹ Lionel Bastide,² Bernard Lebleu,² and Jean Cabane¹ Service de Médecine Interne, Hôpital Saint Antoine, 75571 Paris Cedex 12,¹ and UMR 5124 CNRS, Université Montpellier 2, 34293 Montpellier Cedex 5,² France
- ✓ **2001. Prevalence in the Cerebrospinal Fluid of the Following Infectious Agents in a Cohort of 12 CFS Subjects:** Human Herpes Virus-6 and 8; Chlamydia Species; Mycoplasma Species; EBV; CMV; and Coxsackievirus (Abstract) Susan Levine, MD; affiliated with the New Jersey Chronic Fatigue Syndrome Association.
- ✓ **Cytokines and chronic fatigue syndrome.** (Abstract) Patarca R. Department of Medicine, University of Miami School of Medicine, Florida 33101, USA.
- ✓ **Immunotherapy of chronic fatigue syndrome: therapeutic interventions aimed at modulating the Th1/Th2 cytokine expression balance.** Patarca-Monero, R, Klimas, NG and Fletcher, MA.
- ✓ **Characterization of a 2',5'-oligoadenylate (2-5A)-dependent 37-kDa RNase L: azidophotoaffinity labeling and 2-5A-dependent activation.** (Abstract) Shetzline SE, Suhadolnik RJ. Department of Biochemistry and the Fels Institute for Cancer Research and Molecular Biology, Temple University School of Medicine, Philadelphia, Pennsylvania 19140, USA.
- ✓ **2000. A 37 kDa 2-5A binding protein as a potential biochemical marker for chronic fatigue syndrome.** (Abstract) De Meirleir K, Bisbal C, Campine I, De Becker P, Salehzada T, Demettré E, Lebleu B. Department of Human Physiology and Medicine, Vrije Universiteit Brussels, Belgium.
- ✓ **Review: Immunology of Chronic Fatigue Syndrome.** Roberto Patarca, Timothy Mark, Mary Ann Fletcher and Nancy Klimas E. M. Papper Laboratory of Clinical Immunology Department of Medicine (R-42) University of Miami School of Medicine.
- ✓ **1999. Interferon-induced proteins are elevated in blood samples of patients with chemically or virally induced chronic fatigue syndrome.** (Abstract) Vojdani A, Lapp CW. Immunosciences Laboratory Inc., Beverly Hills, California, USA.
- ✓ **Comparative Analysis of Lymphocytes in Lymph Nodes and Peripheral Blood of Patients with Chronic Fatigue Syndrome** (Abstract) Contributors: MaryAnn

Fletcher PhD, Department of Medicine, University of Miami, Miami, FL, 33101, Kevin Maher, Department of Medicine, University of Miami, Roberto Patarca-Montero MD, PhD, Miami Beach, FL, 33160, Nancy Klimas MD, VA Medical Center, Miami, FL, 33125

- ✓ **1997. Enterovirus infections in new disguise.** (Abstract. Article in Swedish) Fohlman J, Friman G, Tuvemo T. Infektionskliniken, Akademiska sjukhuset, Uppsala.
- ✓ **Biochemical evidence for a novel low molecular weight 2-5A-dependent RNase L in chronic fatigue syndrome.** (Abstract) Suhadolnik RJ, Peterson DL, O'Brien K, Cheney PR, Herst CV, Reichenbach NL, Kon N, Horvath SE, Iacono KT, Adelson ME, De Meirleir K, De Becker P, Charubala R, Pfeleiderer W. Department of Biochemistry, Temple University School of Medicine, Philadelphia, PA, USA.
- ✓ **1994. Dysregulated expression of tumor necrosis factor in chronic fatigue syndrome: interrelations with cellular sources and patterns of soluble immune mediator expression.** (Abstract) Patarca R, Klimas NG, Lugtendorf S, Antoni M, Fletcher MA. E. M. Papper Laboratory of Clinical Immunology, University of Miami School of Medicine, Florida.

."

Alcuni riferimenti bibliografici scientifici nelle anomalie cardiache e cardiovascolari nella ME

- ✓ **2012.** Brief Report Shortened QTc interval in chronic fatigue syndrome cott A, Norton M, H Mabillard, JI. Newton Fonte: Bollettino della IACFS / ME, 2012; 19 (3/4): 202-211.
- ✓ **2012.** Reduced Cardiac Vagal Modulation Impacts on Cognitive Performance in Chronic Fatigue Syndrome Alison Beaumont,¹ Alexander R. Burton,¹ Jim Lemon,¹ Barbara K. Bennett,^{2,3} Andrew Lloyd,⁴ and Uté Vollmer-Connal,^{*} <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3498107/>
- ✓ **2007.** Diminished Cardiopulmonary Capacity During Post-Exertional Malaise (Abstract) J. Mark VanNess PhD, Christopher R. Snell PhD, Staci R. Stevens
- ✓ Sympathetic cardiovascular control during orthostatic stress and isometric exercise in adolescent chronic fatigue syndrome. Wyller VB, Saul JP, Walloe L, Thaulow E
- ✓ **2006.** Patients with chronic fatigue syndrome have reduced absolute cortical blood flow. (Abstract) Yoshiuchi K, Farkas J, Natelson BH. Department of Neurosciences, Fatigue Research Center, UMDNJ-New Jersey Medical School, Newark, USA.
- ✓ Plasma endothelin-1 levels in chronic fatigue syndrome. (Abstract) Publication: Kennedy G, Spence V, Khan F, Belch JFF. Institution: Dr Gwen Kennedy et al, Department of Medicine, University of Dundee.
- ✓ **2004.** Prevalence of abnormal cardiac wall motion in the cardiomyopathy associated with incomplete multiplication of Epstein-barr Virus and/or cytomegalovirus in patients with chronic fatigue syndrome. (Abstract) Lerner AM, Dworkin HJ, Sayyed T, Chang CH, Fitzgerald JT, Beqaj S, Deeter RG, Goldstein J, Gottipolu P, O'Neill W. Department of Medicine, William Beaumont Hospital, Royal Oak, Michigan, USA.
- ✓ Acetylcholine mediated vasodilatation in the microcirculation of patients with chronic fatigue syndrome. (Full Article) V.A. Spence, F. Khan*, G. Kennedy, N.C. Abbot, J.J.F. Belch; Vascular Diseases Research Unit, University Department of Medicine, Ninewells Hospital & Medical School, Dundee DD1 9SY, UK
- ✓ Peripheral cholinergic function in humans with chronic fatigue syndrome, Gulf War syndrome and with illness following organophosphate exposure. (Full Article)

Authors: Khan F, Kennedy G, Spence VA, Newton DJ and Belch JF; Institution: Vascular Diseases Research Unit, The Institute of Cardiovascular Research, University of Dundee

- ✓ **2003.** Abnormal impedance cardiography predicts symptom severity in chronic fatigue syndrome. (Full Article) Peckerman A, LaManca JJ, Dahl KA, Chemitiganti R, Qureishi B, Natelson BH. Department of Neurosciences, CFS Cooperative Research Center, University of Medicine and Dentistry of New Jersey, Newark, NJ, USA.
- ✓ Prolonged acetylcholine-induced vasodilatation in the peripheral microcirculation of patients with chronic fatigue syndrome. (Full Article) Faisal Khan, Vance Spence, Gwen Kennedy and Jill J. F. Belch Vascular Diseases Research Unit, University Department of Medicine, Ninewells Hospital and Medical School, Dundee, UK.
- ✓ Assessment of cardiovascular reactivity by fractal and recurrence quantification analysis of heart rate and pulse transit time. JE Naschitz, R Itzhak, N Shaviv, I Khorshidi, S Sundick, H Isseroff, M Fields, RM Priselac, D Yeshurun and E Sabo, Department of Internal Medicine A, Bnai-Zion Medical Center and Bruce Rappaport Faculty of Medicine, Technion-Israel Institute of Technology, Haifa, Israel; Rheumatology, Bnai-Zion Medical Center and Bruce Rappaport Faculty of Medicine, Technion-Israel Institute of Technology, Haifa, Israel
- ✓ **2002.** Hemodynamics instability score in chronic fatigue syndrome and in non-chronic fatigue syndrome. (Abstract) Naschitz JE, Sabo E, Naschitz S, Rosner I, Rozenbaum M, Fields M, Isseroff H, Priselac RM, Gaitini L, Eldar S, Zukerman E, Yeshurun D. Departments of Internal Medicine A, Rheumatology, Anesthesiology, and Surgery, Bnai Zion Medical Center and Bruce Rappaport Faculty of Medicine, Technion-Israel Institute of Technology, Haifa, Israel.
- ✓ **2000.** The roles of orthostatic hypotension, orthostatic tachycardia, and subnormal erythrocyte volume in the pathogenesis of the chronic fatigue syndrome. (Abstract) Streeten DH, Thomas D, Bell DS. Department of Medicine, State University of New York Health Science Center, Syracuse 13210, USA.
- ✓ **1999.** Orthostatic Intolerance in Adolescent Chronic Fatigue Syndrome. (Abstract) Julian M. Stewart*, Michael H. Gewitz*, Amy Weldon*, Nina Arlievsky, Karl Li, and Jose Munoz From the Department of Pediatrics, * Divisions of Cardiology, and Immunology and Infectious Disease, New York Medical College, Valhalla, New York.
- ✓ **1998.** Circulating Blood Volume in Chronic Fatigue Syndrome. (Full Article) David H. P. Streeten, MB, DPhil, FRCP, FACP; David S. Bell, MD, FAAP
- ✓ **1997.** Myagic Encephalomyelitis (ME): A Haemorheological Disorder Manifested as Impaired Capillary blood Flow. Leslie O. Simpson, Ph.D., Journal of Orthomolecular Medicine Vol. 12, No. 2, 1997.
- ✓ Cardiac Involvement in Patients with Chronic Fatigue Syndrome as Documented with Holter and Biopsy Data in Birmingham, Michigan, 1991-1993 (Abstract) A. Martin Lerner, James Goldstein, Chug-ho Chang, Marcus Zervos, James T. Fitzgerald, Howard J. Dworkin, Claudine Lawrie-Hoppen, Steven M. Korotkin, Marc Brodsky, and William O'Neil."

Alcuni riferimenti bibliografici scientifici sulla resistenza insulina nella ME

- ✓ Harlow BL, Signorello LB, Hall JE et al. Reproductive correlates of chronic fatigue syndrome. Am J Med. 1998 Sep 28; 105(3A): 94S-99S.
- ✓ Saifer PL, Becker N. Allergy and autoimmune endocrinopathy: APICH syndrome. In:

- Food Allergy and Intolerance. Eds: Brostoff J, Challacombe SJ. Op Cit. 781-93.
- ✓ 301. Dalton K. Once a Month: Understanding and treating PMS. Hunter House Inc., Alameda, California. 1999. Panay N, Studd JW. The psychotherapeutic effects of estrogens. *Gynecol Endocrinol*. 1998 Oct; 12(5): 353-65.
 - ✓ Lee JR, Hanley MD, Hopkins V. What Your Doctor May Not Tell You About Premenopause. Warner Books, Inc. New York, NY. 1999.
 - ✓ Whitaker J. Dr. Whitaker's Guide to Natural Hormone Replacement. Phillips Publishing, Inc. Potomac, Maryland. 1996.
 - ✓ Wright JV, Morgenthaler J. Natural Hormone Replacement for Women Over 45. Smart Publications. Petaluma, California. 1997.
 - ✓ Lemonick MD. Teens before their time. *Time Magazine* 2000 Oct 30; 156(18).
 - ✓ Hopkinson ZEC, Sattar N, Fleming R, Greer IA. Polycystic ovarian syndrome: The metabolic syndrome comes to gynaecology. *Brit Med J*. 1998 Aug; 317: 329-32.
 - ✓ Challem J, Berkson B, Smith MD. Syndrome X: The complete nutritional program to prevent and reverse insulin resistance. John Wiley & Sons, Inc. New York, NY. 2000
 - ✓ Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: Mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr Rev*. 1997 Dec; 18(6): 774-800.
 - ✓ Chaudhuri A, Watson WS, Pearn J, Behan PO. The symptoms of chronic fatigue syndrome are related to abnormal ion channel function. *Med Hypotheses*. 2000 Jan; 54(1): 59-63.
 - ✓ Prelevic GM, Wurzbarger MI, Balint-Peric L, Ginsburg J. Twenty-four-hour serum growth hormone, insulin, C-peptide and blood glucose profiles and serum insulin-like growth factor-1 concentrations in women with polycystic ovaries. *Horm Res*. 1992; 37(4-5): 125- 31.
 - ✓ Haenni A, Lind L, Reneland R, Lithell H. Blood pressure changes in relation to sodium and calcium status in induced hyperinsulinemia. *Blood Press*. 2000; 9(2-3): 116-20.
 - ✓ Allain TJ, Bearn JA, Coskeran P et al. Changes in growth hormone, insulin, insulinlike growth factors (IGFs), and IGF-binding protein-1 in chronic fatigue syndrome. *Biol Psychiatry*. 1997 Mar 1; 41(5): 567-73.
 - ✓ Hotamisilgil GS. Mechanisms of TNF-alpha-induced insulin resistance. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 1999; 107(2): 119-25.
 - ✓ Luo S, Luo J, Cincotta AH. Chronic ventromedial hypothalamic infusion of norepinephrine and serotonin promotes insulin resistance and glucose intolerance. *Neuroendocrinology* 1999 Dec; 70(6): 460-5.
 - ✓ .Demitrack MA, Crofford LJ. Evidence for and pathophysiologic implications of hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysregulation in fibromyalgia and chronic fatigue syndrome. *Ann N Y Acad Sci*. 1998 May 1; 840: 684-97.
 - ✓ Dinan TG, Majeed T, Lavelle E et al. Blunted serotonin-mediated activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in chronic fatigue syndrome. *Psychoneuroendocrinology* 1997 May; 22(4): 261-7.
 - ✓ Cleare AJ, Bearn J, Allain T et al. Contrasting neuroendocrine responses in depression and chronic fatigue syndrome. *J Affect Disord*. 1995 Aug 18; 34(4): 283-9.
 - ✓ Fitzgerald PA. Diabetes mellitus. In: *Handbook of Clinical Endocrinology*, 2nd Edition. A Lange medical book. Prentice Hall International, London, UK. 1992. 464-73.
 - ✓ Moorkens G, Berwaerts J, Wynants H, Abs R. Characterization of pituitary function with emphasis on GH secretion in the chronic fatigue syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2000 Jul; 53(1): 99-106.
 - ✓ Cleare AJ, Sookdeo SS, Jones J et al. Integrity of the growth hormone/insulin-like growth factor system is maintained in patients with chronic fatigue syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000 Apr; 85(4): 1433-9.
 - ✓ Buchwald D, Umali J, Stene M. Insulin-like growth factor-1 (somatomedin C)

- levels in chronic fatigue syndrome and fibromyalgia. *J Rheumatol.* 1996 Apr; 23(4): 739-42.
- ✓ Gammeltoft S, Kahn CR. Hormone signaling via membrane receptors. In: *Endocrinology*, 3rd Edition. Ed: DeGroot LJ. WB Saunders Co. Philadelphia 1995. 56-58.
 - ✓ Olefsky JM. Diabetes mellitus (type II): Etiology and pathogenesis. In: *Endocrinology*, 3rd Edition. Ibid. 436-63.
 - ✓ Mackowiak P, Ginalska E, Nowak-Strojec E, Szkudelski T. The influence of hypo- and hyperthyreosis on insulin receptors and metabolism. *Arch Physiol Biochem.* 1999 Oct; 107(4): 273-9.
 - ✓ Pullen FW. Hyperinsulinism associated with migraine and Meniere's disease. In: *New dimensions in otorhinolaryngology – head and neck surgery*, Volume 2. Proceedings of the XIIIth World Congress. Ed: Myers E. Elsevier Science Publishers BV. Excerpta Medica, Amsterdam. 1985.
 - ✓ Hollenbeck C, Reaven GM. Variations in insulin-stimulated glucose uptake in healthy individuals with normal glucose tolerance. *J Clin Endocrinol Metab.* 1987; 64(6): 1169-73.
 - ✓ Kelly GS. Insulin Resistance: Lifestyle and nutritional interventions. *Altern Med Rev.* 2000;5(2): 109-32.

Alcuni riferimenti scientifici nelle disfunzioni asse Ipotalamico-pituitario-adrenale

- ✓ *Neuropsychobiology.* 2007; 55 (2) :112-20. Epub 2007 27 giugno Ipofisi-surrene asse ipotalamo funzione nella sindrome da stanchezza cronica. Van den Eede F, Moorkens G, et alia. Dipartimento di Psichiatria dell'Università clinica di Anversa, Edegem, Belgio. filip.van.den.eede@uza.be
- ✓ *Psiconeuroendocrinologia.* 1999 Ottobre, 24 (7) :759-68 Piccole ghiandole surrenali nella sindrome da stanchezza cronica: uno studio preliminare di tomografia computerizzata. Scott LV, TG Dinan. Dipartimento di Psichiatria, Scuola di Dublin Trinity College Medical, St. James's Hospital, in Irlanda
- ✓ *Lancet.* 6 febbraio 1999, 353 (9151) :455-8 Low-dose di idrocortisone nella sindrome da stanchezza cronica: uno studio randomizzato crossover. Cleare AJ, Heap E, GS Malhi, Wessely S, V O'Keane, Miell J. Department of Psychological Medicine, Guy's King's e St Thomas School of Medicine e dell'Istituto di Psichiatria di Londra, UK. a.cleare@iop.bpmf.ac.uk
- ✓ *JAMA.* 23-30 settembre 1998, 280 (12) :1061-6 Dosi di idrocortisone bassi per il trattamento della sindrome da stanchezza cronica: un trial randomizzato controllato. McKenzie R, O'Fallon A, Dale J, M Demitrack, Sharma G, et alia Laboratorio di indagini cliniche, Istituto Nazionale di Malattie Infettive e Allergy, National Institutes of Health, Bethesda, MD 20892-1888, USA.
- ✓ *J Affect Disord.* Agosto 2005, 87 (2-3) :299-304 andamenti diurni del cortisolo salivare e la produzione di cortisone nella sindrome da stanchezza cronica. WK Jerjes, Cleare AJ, Wessely S, Legno PJ, NF Taylor. Dipartimento di Biochimica Clinica, King's College Hospital, Denmark Hill, London SE5 9RX, Regno Unito. w_jerjes@yahoo.co.uk
- ✓ *J Int Med Mol.* 1998 Jan; 1 (1) :143-6 Deidroepiandrosterone solfato carenza nella sindrome da stanchezza cronica. Kuratsune H, K Yamaguti, Sawada M, et alia Dipartimento di Ematologia e Oncologia, Osaka University Medical School, città Suita, Osaka 565, in Giappone.
- ✓ *Horm Res crescita IGF.* 1998 Aprile, 8 B Suppl :131-3 Effetto del trattamento con ormone

- della crescita nei pazienti con sindrome da stanchezza cronica: uno studio preliminare. Moorkens G, H Wynants, Abs R.
- ✓ Rheum Dis Clin North Am. 2000 Novembre, 26 (4) :989-1002 perturbazioni neuroendocrini nella fibromialgia e sindrome da stanchezza cronica. G Neeck, Crofford LJ. Dipartimento di Reumatologia, Università di Giessen, Bad Nauheim, Germania. gunther.neeck @ kerckhoff.med.uni-giessen.de
 - ✓ Int J Pharmacol Immunopathol. 2001 Jan-Apr; 14 (1) :11-15 Sindrome da Stanchezza Cronica: il ritmo circadiano e ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA) compromissione asse. Racciatti D, Guagnano MT, Vecchiet J, et alia. Clinica di Malattie Infettive, Università di Chieti, Chieti, Italia
 - ✓ Endocr Rev. 2003 Apr; 24 (2) :236-52 La neuroendocrinologia della sindrome da fatica cronica. Cleare AJ. Sezione di Neurobiologia dei disturbi dell'umore, Divisione di Medicina Psicologica, Istituto di Psichiatria di Londra SE5 8AZ, Regno Unito. a.cleare @ iop.kcl.ac.uk
 - ✓ Ann NY Acad Sci. 1998 Maggio 1; 840:684-97 Prove e implicazioni fisiopatologiche dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene disregolazione dell'asse nella fibromialgia e sindrome da stanchezza cronica. MA Demitrack, Crofford LJ. Laboratori di Ricerca Lilly, Lilly Corporate Center, Indianapolis, Indiana 46285, USA.
 - ✓ J Clin Endocrinol Metab. 1991 Dec; 73 (6) :1224-34 Prove per l'attivazione alterata dell'ipofisi-surrene asse ipotalamo nei pazienti con sindrome da stanchezza cronica. Demitrack MA, Dale JK, Straus SE, et alia. Neuroendocrinologia Clinica Branch, National Institute of Mental Health, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland.
 - ✓ Neuropsychobiology. 2007; 55 (2) :112-20. Epub 2007 27 giugno -Ipofisi-surrene asse ipotalamo funzione nella sindrome da stanchezza cronica. Van den Eede F, Moorkens G, et alia. Dipartimento di Psichiatria dell'Università clinica di Anversa, Edegem, Belgio. filip.van.den.eede @ uza.be

Alcuni riferimenti scientifici nelle disfunzioni genetiche

- ✓ **2006. Un primo studio di polimorfismi genomici citochina in CFS:** associazione positiva di alleli rari 857 TNF e IFN 874. (Abstract) N. Carlo-Stella, Badulli C., A. De Silvestri, Bazzichi L., Martinetti M., L. Lorusso, S. Bombardieri, L. Salvaneschi, M. Cuccia; Affiliazioni: Università degli studi di Pavia, ospedale Policlinico di San Matteo, Pavia; S. ospedale Chiara, Pisa; M. ospedale Mellini, Chiari (BS), Italia."
- ✓ **Prove preliminari di disfunzione mitocondriale associata stanchezza post dopo infezione acuta da Virus di Epstein Barr.** Suzanne D Vernon, Toni Whistler, Barbara Cameron, Ian B Hickie, William C Reeves e Andrew Lloyd; Centers for Disease Control and Prevention, USA, University of New South Wales, Sydney
- ✓ **2005. Espressione genica in peripheral blood cellule mononucleate da pazienti con sindrome da stanchezza cronica.** Kaushik N, D paura, S C M Richards, C R McDermott, E F Nuwaysir, P Kellam, Harrison J T, R J Wilkinson, D A J Tyrrell, Holgate T S e J R Kerr(UK)
- ✓ **Intero genoma (33.000 geni) Affymetrix DNA Microarray analisi di espressione genica nella sindrome da stanchezza cronica.** (Abstract) JW Gow, Cannone C, Behan WMH, Herzyk P, Keir S, Riboldi-Tunnicliffe G, Behan PO & Chaudhuri A.; Università di Glasgow, dipartimento di neurologia, ospedale generale meridionale, Scozia, Regno Unito"Risultati:
- ✓ **2003. Identificazione del romanzo espresso sequenze, up-regolate nei leucociti dei pazienti di sindrome di stanchezza cronica.** R. Ren Powell J., G. Lewith, W. Barclay,

Holgate S. e J. mandorla; Ospedale dell'Università di Southampton, Southampton, Regno Unito, Università di Reading, Reading, UK e Aventis, Strasburgo, Francia

Alcuni riferimenti bibliografici scientifici sullo stress ossidativo nella ME

- ✓ **2012.** Clinical research Lipid and protein oxidation in female patients with chronic fatigue syndrome Slavica Tomic, Snezana Brkic, Daniela Maric, Aleksandra Novakov Mikic Arch Med Sci 2012; 8, 5: 886-891
- ✓ **2012** Brief Report Shortened QTc interval in chronic fatigue syndrome Ashley Scott MBBS, Michael Norton MBBS, Holly Mabillard MBBS, Julia L Newton MD PhD.
- ✓ Differential heat shock protein responses to strenuous standardized exercise in chronic fatigue syndrome patients and matched healthy controls Anita A. Thambirajah BSc, Kenna Sleigh RN, MSN, PhD, H. Grant Stiver MD, FRCPC, Anthony W. Chow MD, FACP, FRCPC, University of Victoria, Victoria, Canada, Vancouver General Hospital and University of British Columbia, Vancouver, Canada
- ✓ **2007.** Antiviral Pathway Deregulation of Chronic Fatigue Syndrome Induces Nitric Oxide Production in Immune Cells That Precludes a Resolution of the Inflammatory Response. (Abstract) Journal of Chronic Fatigue Syndrome Volume: 13 Issue: 4 2007 Marc Frémont PhD, RED Laboratories, Brussels, B-1731, Belgium Freya Vaeyens MS, RED Laboratories N.V., Brussels, B-1731, Belgium C. Vincent Herst PhD, RED Laboratories N.V., Brussels, B-1731, Belgium Kenny De Meirleir MD, PhD, Department of Human Physiology and Medicine, Vrije Universiteit Brussel, Brussels, B-1051, Belgium Patrick Englebienne PhD, Department of Nuclear Medicine, Free University of Brussels, Brugmann Hospital, Brussels, B-1020, Belgium
- ✓ **2006.** Chronic musculoskeletal pain in chronic fatigue syndrome: Recent developments and therapeutic implications. (Abstract) Nijs J, Meeus M, De Meirleir K. Department of Human Physiology, Faculty of Physical Education and Physiotherapy, Vrije Universiteit Brussel, Belgium; Department of Health Sciences, Division of Musculoskeletal Physiotherapy, Higher Institute of Physiotherapy, Hogeschool Antwerpen, Belgium.
- ✓ Lower serum zinc in Chronic Fatigue Syndrome (CFS): relationships to immune dysfunctions and relevance for the oxidative stress status in CFS. (Abstract) Maes M, Mihaylova I, De Ruyter M. M-Care4U Outpatient Clinics, Olmenlaan 9, 2610 Antwerp- Wilrijk, Belgium.
- ✓ **2005.** Chronic fatigue syndrome: assessment of increased oxidative stress and altered muscle excitability in response to incremental exercise. (Abstract) Jammes Y, Steinberg JG, Mambrini O, Bregeon F, Delliaux S.; Laboratoire de Physiopathologie Respiratoire (UPRES EA 2201), Faculte de Medecine, Institut Federatif de Recherche Jean Roche, Marseille, France
- ✓ Exercise capacity and immune function in male and female patients with chronic fatigue syndrome (CFS). (Abstract) Snell CR, Vanness JM, Strayer DR, Stevens SR. University of the Pacific, Department of Sport Sciences, Stockton, CA 95211-0197, USA.
- ✓ Oxidative stress levels are raised in chronic fatigue syndrome and are associated with clinical symptoms. (Abstract) Gwen Kennedy, Vance A Spence, Margaret McLaren, Alexander Hill, Christine Underwood and Jill JF Belch Institution: Vascular Diseases Research Unit, The Institute of Cardiovascular Research, Ninewells Hospital and Medical School, Dundee, Scotland, UK
- ✓ **2004.** In vivo magnetic resonance spectroscopy in chronic fatigue syndrome. Chaudhuri A, Behan PO. Division of Clinical Neurosciences, Institute of Neurological Sciences, Southern General Hospital, University of Glasgow

- ✓ **2003.** Relationship between musculoskeletal symptoms and blood markers of oxidative stress in patients with chronic fatigue syndrome. (Abstract) Vecchiet J, Cipollone F, Falasca K, Mezzetti A, Pizzigallo E, Bucciarelli T, De Laurentis S, Affaitati G, De Cesare D, Giamberardino MA. Department of Medicine and Science of Aging, G.D'Annunzio University of Chieti, Italy.
- ✓ Elevated levels of protein carbonyls in sera of chronic fatigue syndrome patients. Smirnova IV, Pall ML. Department of Medicine, Division of Nephrology, New York Medical College, Valhalla, NY, USA.
- ✓ **2001.** Elevated nitric oxide/peroxynitrite mechanism for the common etiology of multiple chemical sensitivity, chronic fatigue syndrome, and posttraumatic stress disorder. Pall ML, Satterlee JD. School of Molecular Biosciences, Washington State University, Pullman 99164-4660, USA
- ✓ Antioxidant status and lipoprotein peroxidation in chronic fatigue syndrome. (Abstract) Manuel y Keenoy B, Moorkens G, Vertommen J, De Leeuw I. University Hospital, University of Antwerp, Belgium.
- ✓ **2000.** Blood parameters indicative of oxidative stress are associated with symptom expression in chronic fatigue syndrome. (Abstract) Richards RS, Roberts TK, McGregor NR, Dunstan RH, Butt HL. Department of Biological Sciences, University of Newcastle, Australia.
- ✓ Specific oxidative alterations in vastus lateralis muscle of patients with the diagnosis of chronic fatigue syndrome. (Abstract) Fulle S, Mecocci P, Fano G, Vecchiet I, Vecchini A, Racciotti D, Cherubini A, Pizzigallo E, Vecchiet L, Senin U, Beal MF. Lab. Interuniversitario di Miologia, Dip. Biologia Cellulare e Molecolare, Università di Perugia, Perugia, Italy
- ✓ **2012.** Clinical research Lipid and protein oxidation in female patients with chronic fatigue syndrome Slavica Tomic, Snezana Brkic, Daniela Maric, Aleksandra Novakov Mikic Arch Med Sci 2012; 8, 5: 886-891
- ✓ **2012** Brief Report Shortened QTc interval in chronic fatigue syndrome Ashley Scott MBBS, Michael Norton MBBS, Holly Mabillard MBBS, Julia L Newton MD PhD.
- ✓ Differential heat shock protein responses to strenuous standardized exercise in chronic fatigue syndrome patients and matched healthy controls Anita A. Thambirajah BSc, Kenna Sleigh RN, MSN, PhD, H. Grant Stiver MD, FRCPC, Anthony W. Chow MD, FACP, FRCPC, University of Victoria, Victoria, Canada, Vancouver General Hospital and University of British Columbia, Vancouver, Canada
- ✓ **2007.** Antiviral Pathway Deregulation of Chronic Fatigue Syndrome Induces Nitric Oxide Production in Immune Cells That Precludes a Resolution of the Inflammatory Response. (Abstract) Journal of Chronic Fatigue Syndrome Volume: 13 Issue: 4 2007 Marc Frémont PhD, RED Laboratories, Brussels, B-1731, Belgium Freya Vaeyens MS, RED Laboratories N.V., Brussels, B-1731, Belgium C. Vincent Herst PhD, RED Laboratories N.V., Brussels, B-1731, Belgium Kenny De Meirleir MD, PhD, Department of Human Physiology and Medicine, Vrije Universiteit Brussel, Brussels, B-1051, Belgium Patrick Englebienne PhD, Department of Nuclear Medicine, Free University of Brussels, Brugmann Hospital, Brussels, B-1020, Belgium
- ✓ **2006.** Chronic musculoskeletal pain in chronic fatigue syndrome: Recent developments and therapeutic implications. (Abstract) Nijs J, Meeus M, De Meirleir K. Department of Human Physiology, Faculty of Physical Education and Physiotherapy, Vrije Universiteit Brussel, Belgium; Department of Health Sciences, Division of Musculoskeletal Physiotherapy, Higher Institute of Physiotherapy, Hogeschool Antwerpen, Belgium.
- ✓ Lower serum zinc in Chronic Fatigue Syndrome (CFS): relationships to immune

- dysfunctions and relevance for the oxidative stress status in CFS. (Abstract) Maes M, Mihaylova I, De Ruyter M. M-Care4U Outpatient Clinics, Olmenlaan 9, 2610 Antwerp- Wilrijk, Belgium.
- ✓ **2005.** Chronic fatigue syndrome: assessment of increased oxidative stress and altered muscle excitability in response to incremental exercise. (Abstract) Jammes Y, Steinberg JG, Mambrini O, Bregeon F, Delliaux S.; Laboratoire de Physiopathologie Respiratoire (UPRES EA 2201), Faculte de Medecine, Institut Federatif de Recherche Jean Roche, Marseille, France
 - ✓ Exercise capacity and immune function in male and female patients with chronic fatigue syndrome (CFS). (Abstract) Snell CR, Vanness JM, Strayer DR, Stevens SR. University of the Pacific, Department of Sport Sciences, Stockton, CA 95211-0197, USA.
 - ✓ Oxidative stress levels are raised in chronic fatigue syndrome and are associated with clinical symptoms. (Abstract) Gwen Kennedy, Vance A Spence, Margaret McLaren, Alexander Hill, Christine Underwood and Jill JF Belch Institution: Vascular Diseases Research Unit, The Institute of Cardiovascular Research, Ninewells Hospital and Medical School, Dundee, Scotland, UK
 - ✓ **2004.** In vivo magnetic resonance spectroscopy in chronic fatigue syndrome. Chaudhuri A, Behan PO. Division of Clinical Neurosciences, Institute of Neurological Sciences, Southern General Hospital, University of Glasgow
 - ✓ **2003.** Relationship between musculoskeletal symptoms and blood markers of oxidative stress in patients with chronic fatigue syndrome. (Abstract) Vecchiet J, Cipollone F, Falasca K, Mezzetti A, Pizzigallo E, Bucciarelli T, De Laurentis S, Affaitati G, De Cesare D, Giamberardino MA. Department of Medicine and Science of Aging, G.D'Annunzio University of Chieti, Italy.
 - ✓ Elevated levels of protein carbonyls in sera of chronic fatigue syndrome patients. Smirnova IV, Pall ML. Department of Medicine, Division of Nephrology, New York Medical College, Valhalla, NY, USA.
 - ✓ **2001.** Elevated nitric oxide/peroxynitrite mechanism for the common etiology of multiple chemical sensitivity, chronic fatigue syndrome, and posttraumatic stress disorder. Pall ML, Satterlee JD. School of Molecular Biosciences, Washington State University, Pullman 99164-4660, USA
 - ✓ Antioxidant status and lipoprotein peroxidation in chronic fatigue syndrome. (Abstract) Manuel y Keenoy B, Moorkens G, Vertommen J, De Leeuw I. University Hospital, University of Antwerp, Belgium.
 - ✓ **2000.** Blood parameters indicative of oxidative stress are associated with symptom expression in chronic fatigue syndrome. (Abstract) Richards RS, Roberts TK, McGregor NR, Dunstan RH, Butt HL. Department of Biological Sciences, University of Newcastle, Australia.
 - ✓ Specific oxidative alterations in vastus lateralis muscle of patients with the diagnosis of chronic fatigue syndrome. (Abstract) Fulle S, Mecocci P, Fano G, Vecchiet I, Vecchini A, Racciotti D, Cherubini A, Pizzigallo E, Vecchiet L, Senin U, Beal MF. Lab. Interuniversitario di Miologia, Dip. Biologia Cellulare e Molecolare, Universita di Perugia, Perugia, Italy

Alcuni riferimenti bibliografici nelle disfunzioni mitocondriali nella ME

- ✓ **2013 20 novembre Antioxid Redox Signal. 2013 20 Nov, 19 (15) :1855-60. doi:**

10.1089/ars.2013.5346. Epub Potrebbe disfunzione mitocondriale essere un marker di differenziazione tra la sindrome da stanchezza cronica e la fibromialgia? Castro-Marrero J 1

, Cordero MD , Sáez-Francas N , Jimenez Gutierrez-C , Aguilar-Montilla FJ , Aliste L ,Alegre-Martin J .

- ✓ **Post-exertional Symptomology In Chronic Fatigue Syndrome (Abstract)**Stiles, Travis L.; Snell, Christopher R.; Stevens, Staci R.; Moran, Megan; VanNess, J. Mark (CFS Medicine & Science in Sports & Exercise: Volume 39(5) Supplement, May 2007
- ✓ **2005.** Exercise capacity and immune function in male and female patients with chronic fatigue syndrome (CFS). (Abstract) Snell CR, Vanness JM, Strayer DR, Stevens SR. University of the Pacific, Department of Sport Sciences, Stockton, CA 95211-0197, USA.
- ✓ **2002.** Brain regions involved in fatigue sensation: reduced acetylcarnitine uptake into the brain. (Abstract) Kuratsune H, Yamaguti K, Lindh G, Evengard B, Hagberg G, Matsumura K, Iwase M, Onoe H, Takahashi M, Machii T, Kanakura Y, Kitani T, Langstrom B, Watanabe Y. Department of Molecular Medicine, Hematology and Oncology, Osaka University Graduate School of Medicine, C9, 2-2 Yamada-oka, Suita, Osaka 565-0871, Japan.
- ✓ **1999** Demonstration of delayed recovery from fatiguing exercise in chronic fatigue syndrome. (Abstract) Paul L, Wood L, Behan WM, Maclaren WM. (1999) Department of Physiotherapy, Glasgow Caledonian University, Glasgow, Scotland. "In vitro Study of Muscle Aerobic Metabolism in Chronic Fatigue Syndrome (Abstract) Wilhelmina M.H. Behan, Senior Lecturer, Pathology, Glasgow University, Glasgow, Scotland, U.K.; Ian J. Holt, Royal Society University Research Fellow, Department of Biochemical Medicine, Ninewells Medical School, Dundee, Scotland, U.K.; David H. Kay, House Officer, Western Infirmary, Glasgow, Scotland, U.K. Pamela Moonie, Research Assistant, Department of Biochemical Medicine, Ninewells Medical School , Dundee, Scotland, U.K.
- ✓ **1998.** Influence of exhaustive treadmill exercise on cognitive functioning in chronic fatigue syndrome. (Abstract) LaManca JJ, Sisto SA, DeLuca J, Johnson SK, Lange G, Pareja J, Cook S, Natelson BH. Chronic Fatigue Syndrome Cooperative Research Center, University of Medicine and Dentistry of New Jersey-New Jersey Medical School, Newark, USA.
- ✓ **1996.** Reduced oxidative muscle metabolism in chronic fatigue syndrome. (Abstract) McCully KK, Natelson BH, Iotti S, Sisto S, Leigh JS Jr. Department of Medicine, Medical College of Pennsylvania, Philadelphia 19131, USA. "In conclusion, oxidative metabolism is reduced in CFS patients compared to sedentary controls."
- ✓ **1995.** Unusual pattern of mitochondrial DNA deletions in skeletal muscle of an adult human with chronic fatigue syndrome. Zhang C, Baumer A, Mackay IR, Linnane AW, Nagley P. Human Molecular Genetics 1995; 4(4): 751-4. (Abstract not available)
- ✓ **1994.** Acetylcarnitine deficiency in chronic fatigue syndrome. (Abstract) Kuratsune H, Yamaguti K, Takahashi M, Misaki H, Tagawa S, Kitani T. Osaka University Medical School, Japan.
- ✓ **1992.** Skeletal muscle metabolism in the chronic fatigue syndrome. In vivo assessment by ³¹P nuclear magnetic resonance spectroscopy. (Abstract) Wong R, Lopaschuk G, Zhu G, Walker D, Catellier D, Burton D, Teo K, Collins-Nakai R, Montague T. Department of Medicine, University of Alberta, Edmonton, Canada.
- ✓ **1991.** Mitochondrial abnormalities in the postviral fatigue syndrome. (Abstract) Behan WM, More IA, Behan PO. Department of Pathology, University of Glasgow, Scotland.
- ✓ **2009.** Infezioni microbiche in otto sottotipi genomic della sindrome da affaticamento cronico / encefalomielite mialgica (CFS / ME) Lihan Zhang, John Goudh, David Natale, Derek Matthey, Selwyn Richards, Janice Main, Derek Enlander, David Honeybourne, Jon Ayres, David J Nutt e Jonathan Kerr.
- ✓ **2007.** Sette sottotipi genomic della sindrome da affaticamento cronico / encefalomielite

mialgica (CFS / ME): un'analisi dettagliata delle reti genetiche e fenotipi clinici. Jonathan Kerr, Beverly Burke, Robert Petty, John Gough, David Fear, David Matthey, John Axford, Angus Dagleish e David Nutt.