



*Revisione Bibliografia della encefalomielite mialgica/ sindrome da fatica cronica
(ME/CFS) A cura della Associazione M.A.R.A.*

Premessa sulla terminologia. È importante essere consapevoli che l'encefalomielite mialgica (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 medico legali, 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. Il tutto è confermato da ricerca recente pubblicata su Pubmed <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24510231> del 7 febbraio 2014 dove gli autori (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 cioè Encefalomielite mialgica (M.E.), codice OMS (ICD 10 G93.3) termine adottato dalla Comunità Scientifica Internazionale e dal ONU e, che non venga più accettato e designato nella denominazione della patologie il termine sindrome da fatica cronica (CFS) in quanto indica una diagnosi ad esclusione già inclusa nella M.E.

Costo sociale. Da sottolineare anche che, la mancanza di direttive e/o linee guida sulla encefalomielite mialgica dove la diagnosi ad esclusione di CFS sia inclusa nel iter clinico ha provocato e continuerà a provocare un aumento dei costi da parte SSN in quanto i pazienti sono costretti a richiedere il trasferimento all' estero per cure di altissima specializzazione a carico del SSN per ottenere una diagnosi oggettiva di ME e relativo trattamento terapeutico. Queste considerazioni sono state già evidenziate in numerose pubblicazioni mediche estere pubblicata su BMJ (british medical journal)(ho qui i riferimenti) “Disease impact – quality of life equivalent to

late stage AIDS , chronic obstructive lung and heart disease and end stage renal failure ; Ed BMJ 1978;(3 June):1436-7 ---. Van Heck GL, et al. JCFS 2002;10(1): www.cdc.gov/cfs (US Centre for Disease Control)- Archard LC, et al. JRSM 1988;81:325-31

”Studi e documenti esistenti accertano che, la mancanza di una struttura adeguata destinata alla diagnosi e al trattamento della encefalomielite mialgica e la mancanza di divulgazione delle linee guida diagnostiche adeguate destinate ai medici hanno causato un aumento spropositato di spese a carico del SSN, documento pubblicato su dynamic medicine (ho qui i riferimenti) “The Economic impact of ME/CFS: Individual and societal costs” - Leonard A Jason, Mary C Benton, Lisa Valentine, Abra Johnson and Susan Torres-Harding, <http://archive.biomedcentral.com/1476-5918/7/6/> : “For Study 1, the annual direct total cost per ME/CFS patient was estimated to be \$2,342, with the total annual direct cost of ME/CFS to society being approximately \$2 billion. In Study 2, the annual direct was estimated to be \$8,675 per ME/CFS patient, with the total annual direct cost of ME/CFS to society being approximately \$7 billion. Using ME/CFS prevalence data of 0.42 and indirect costs estimates from Reynolds et al. (2004), the direct and indirect cost of ME/CFS to society was estimated to be \$18,677,912,000 for the community sample and \$23,972,300,000 for the tertiary sample. These findings indicate that whether or not individuals are recruited from a community or tertiary sample, ME/CFS imposes substantial economic costs.”)

Una serie di esami strumentali possono (in combinazione) confermare la M.E.

Marcatori neurologici

•***Scansione SPECT e xeno SPECT del cervello** Le 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/ICD-CFS avranno scansioni SPECT anormali. E’ stato dimostrato che queste anomalie sono correlate con lo stato clinico. Il Dr. Hyde, (uno dei massimi esperti mondiali della patologia) aggiunge che: ”Io sostengo che un paziente abbia la ME quando ci sia una SPECT anormale. Se la SPECT è normale, spesso la ripeto con la xeno SPECT. Se le scansioni del cervello rimangono normali, concludo che non si tratta di ME”. Anormalità SPECT si verificano più frequentemente e in numero maggiore rispetto le anomalie presentate nella MRI (risonanza magnetica). La SPECT può rivelarsi utile nel seguire l’andamento clinico dei pazienti affetti dalla ME/CFS.

•***Scansione MRI (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/ICD-CFS (simili a quelle viste nella Sclerosi multipla). Le ricerche hanno riscontrato che dal 50 all’80 per cento dei pazienti di ME avranno scansioni della risonanza anormali. E’ stato accertato che i pazienti di Me con anomalie alla risonanza hanno minorazioni più gravi di quelli senza tali anomalie.

•***Scansione PET del cervello** Le scansioni PET hanno mostrato 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. 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. 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 a- e arrivare da- cervello e corpo. Questa teoria è supportata da una correlazione inversa.

•***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/ICD-CFS. Ci si deve focalizzare sulle anomalie conosciute per distinguere la ME da altre cause di disfunzioni organiche del cervello.

•***Mappe cerebrali con Elettroencefalogramma (EEG) e mappe cerebrali con EEG quantitativo (QEEG).** Al 95 per cento dei pazienti ME/ICD-CFS è stata riscontrata una anomalia cognitiva attraverso le mappe cerebrali dell'EEG. Ma il Dr. Hyde spiega che le mappe ottenute con il QEEG sono di gran lunga più accurate e che esse: “sono state in grado di dimostrare non soltanto una mancanza della attività normale nei pazienti di ME, ma la migrazione dei centri della attività normale dalle aree danneggiate a parti diverse del cervello”. Possono venire identificate elevate attività EEG nelle frequenze Theta e beta e sorgenti elettriche intracerebrali aumentate nella regione frontale sinistra, frequenze delta e beta stando a occhi chiusi. Ridotte sorgenti nell'emisfero destro (beta) possono essere rilevate durante il processo cognitivo verbale.

•***L'esame del Tilt table.** L'intolleranza ortostatica è molto comune nei pazienti di ME/ICD-CFS e può manifestarsi come uno o una combinazione dei seguenti: “neurally mediated hypotension”, sindrome di tachicardia da postura ortostatica (POTS) o ritardata ipotensione posturale. Sindromi di intolleranza ortostatica, in particolare “hypotension neurally” mediato (NMH) e sindrome ortostatica posturale di tachicardia (POT), sono stati indicati per essere associati con la sindrome cronica di affaticamento.[122][123].

•***Visita Neurologica e Romberg o tandem Romberg test.**La maggior parte dei pazienti di ME hanno un anormale esame neurologico. 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.]

***Revisione bibliografica Disfunzione neurologica nella ME (ordine temporale decrescente)**

- ✓ **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, <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, PhD, Jerome Philip Saul, MDe, Erik Thaulow, MD, PhDa and Lars Walløe, MD, PhD; 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 Watanabe^{1,3} 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. Siessmeier T, Nix W A, Hardt J, Schreckenberger M, 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.

Infezioni e biomarcatori immunitari

Premessa (*tratto da Consenso Canadese redatte da B.M. Carruthers et All anno 2003*)

Molti agenti infettivi possono scatenare la ME/CFS. Un sottogruppo di pazienti sembra avere infezione cardiaca da citomegalovirus umano o da Epstein-Barr herpes virus, e infezioni virali nel cervello sono state scoperte durante le autopsie. Dato che l'herpes virus umano 6 (HHV-6) è considerato un importante patogeno, i pazienti che risultino positivi si indirizzano verso lo specialista infettivo. 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 ovunque disponibile ma in futuro sarà uno dei test più utili nella diagnosi della ME/ICD-CfS. [Vedere anche il relativo articolo "La Ricerca di Svolta del Dr. Kenny de Meirleir e segnalazioni per testare e trattare la M.E./CFS". Il laboratorio del Dr. De Meirleir, nel sito www.redlabsusa.com offre informazioni sul test dell'RNase L.

I disordini Autoimmuni, rappresentano un sistema immune iperattivo. Nel luglio 2005, i ricercatori nel Regno Unito hanno segnalato cambiamenti significativi dei geni 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.

Le scoperte specifiche comprendono (ma non sono limitate a):

1. Numero maggiorato di cellule T citotossiche attivate (la maggior parte dei pazienti mostrano prove della attivazione delle cellule T);
2. livelli delle cellule NK e funzionalità - Bassi numeri/percentuali e funzionalità delle cellule Natural Killer (citotossicità) per bassa citotossicità cellule NK;
3. Elevati complessi immunitari;
4. Conta atipica dei linfociti;
5. ridotta popolazione della cellula soppressore CD8 e aumentata attivazione del marker (CD38, HLA-DR) sulle cellule CD8;
6. proporzione anormale CD4/CD8;
7. Aumento delle citokine circolanti;
8. Deficienza delle immunoglobuline (più spesso IgG 1 e IgG 3).

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 1e 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 le situazioni di sovraccarico possono scatenare o esacerbare i sintomi immunitari. 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 [54][55]. Le revisioni recenti considerano EBV un fattore causale [59] [60] o di riattivazione in un sottoinsieme di pazienti [61]. Altri virus implicati includono Virus del fiume Ross, [62][63] Malattia di Borna, [64][65] Parvovirus B19 [66][60] Citomegalovirus (HHV-5), [67][68][69] Herpesvirus umano sei (HHV-6) e HHV-7, [70][71][72] le revisioni più recenti suggeriscono che questi virus possono svolgere un ruolo nell'innescare o nel perpetuare la ME. [74][75]

Le infezioni batteriche associate alla ME/CFS includono:

- Febbre Q (Burnetii della coxiella), [76][60][77] . [63][78][79][80][81];
- Pneumoniae di Chlamydia . [82][60];
- Micoplasma di parecchi tipi e perfino tipo multiplo sono stati trovati in pazienti con ME/CFS. [83] [84][85][86]. [87] non è chiaro se i mycoplasmas sono associati con CFS/FMS come agenti causali, cofattori, o infezioni opportunistiche . [88][89] Anche se le co-infezioni batteriche e/o virali multiple (micoplasma, Chlamydia, HHV-6) nei pazienti ME/CFS sono state associate con la maggiore severità di segni e sintomi. [82];
- Enterobatteri, per la presenza di una permeabilità intestinale aumentata connessa con la severità dei sintomi. [90];

Nella Quantità di sedimentazione degli Eritrociti (ESR) Un insolito ESR < (minore di) 5mm/hr è comune nella ME/ICD-CFS.

***Alfa-N-acetilgalattosaminidasi (nagalase)**

Un test fondamentale per la ME/CFS è 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 affetti da vari tipi di patologie autoimmuni fra cui la ME/. Nessun incremento di attività di nagalase è stato riscontrato nel sangue dei soggetti sani .

***Revisione bibliografica marcatori immunitari infettivi/post infettivi (ordine decrescente temporale)**

Ulteriore Bibliografia del alfa-N-acetilgalattosaminidasi e 2-5° sintesi/RNase L allegata (a cura del Dr. Salvatore Martuscelli, specialista Malattie Infettive e Tropicali, Epatologia)

- ✓ **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 human herpesvirus-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 IFN γ 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 JJF. 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 Cabanel¹ 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: azido photoaffinity 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, Demettre 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, Pflieger 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.
- ✓ **1990. Myalgic encephalomyelitis--a persistent enteroviral infection?** (Abstract) Dowsett EG, Ramsay AM, McCartney RA, Bell EJ. Basildon Hospital, Essex, UK.

Anomalie cardiologiche e cardiovascolari nella ME

Premessa (tratto da *Consenso Canadese redatte da B.M. Carruthers et All anno 2003*)

- ***L'Holter delle 24 hr.** 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/ICD-CFS. 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 inabilità a raggiungere il massimo previsto per l'età di frequenza cardiaca. Quindi i test di esercizio non sono molto appropriati per molti dei pazienti ME, il Dr. Byron Hyde, scrive: "I pazienti di ME spesso non possono fare i test di esercizio e così io faccio, come seconda opzione, i test chimici".

***Revisione bibliografica scientifica delle anomalie cardiache e cardiovascolari nella ME**
(*ordine temporale decrescente*)

- ✓ **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-Conna1,*<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 J.J.F. 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 J.J.F; 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."

Anomalie endocrine nella ME/CFS

Premessa (*tratto da Consenso Canadese redatte da B.M. Carruthers et All anno 2003*)

***I pazienti affetti da M.E. presentano Iperinsulemia, resistenza alla insulina , 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)** è sempre più di interesse per i clinici (307). La sindrome è straordinariamente comune, con un'incidenza di fino a 5-10% di tutte le donne. È stato pubblicizzato dalla stampa come "Sindrome X" (308). La revisione più completa è da Dunaif (309). Questi pazienti spesso sono cronicamente affaticati. Sovrapposizione di funzioni sono stati notati in CFS e sindrome dell'ovaio Policistico (299, 310). Tipicamente, sono elevati livelli di insulina nel siero (311). Questo è il principale disturbo sottostante causando la sindrome (307). Conseguenze di iperinsulinemia comprendono eccessiva produzione di androgeni (non sempre testosterone) dal maggiore ipertecosi stromale ovarica, causando acne e irsutismo. Un'anomalia di particolare interesse è ridotta sex hormone binding globuline (307). Questo significa che un test per "testosterone totale" potrebbe non riuscire a rivelare che il paziente 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. Prova i campioni di urine di 24 ore o campioni di saliva possa 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 (307). Insulina ha un effetto simile all'aldosterone sulla funzione renale e può contribuire all'ipertensione (312). Questi effetti agiscono in sinergia per creare almeno sette volte durata maggiore rischio di infarto del miocardio e ugualmente aumentato rischio di diabete mellito (307). Come questa sindrome risponde bene al trattamento, è ovviamente importante fare una diagnosi precoce. Dunaif commenta astutamente che il pregiudizio insito negli studi della PCOS è l'uso di policistiche come un criterio diagnostico (solitamente con l'ecografia). Non tutti i pazienti di sindrome si esprimono tutte le caratteristiche del disturbo, tra cui policistico. Studi familiari hanno dimostrato che di là di un'aumentata incidenza di sindrome dell'ovaio Policistico nelle donne parenti di pazienti, alcuni fratelli sono anche resistenti all'insulina (308). L'associazione di uomini e questo disturbo collega concettualmente PCOS e CFS con la sindrome di insulino-resistenza.

Riassunto. Squilibri ormonali ovarici e i conseguenti sintomi sono comuni nelle donne con CFS. Questi possono essere secondari allo stesso stress che sembra precipitare CFS o semplicemente allo stress di essere malato di CFS. L'interrelazione tra gli ormoni ovarici e surrenalici è prontamente apparente. Recettori di insulina nelle ovaie possono essere eccessivamente attivati 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 CFS.

***Insulina resistenza in ME/CFS senza diabete e con valori normali di glicemia.** Senza diabete mellito insulino-resistenza può essere di notevole importanza nei pazienti che sono cronicamente affaticata e anche con CFS. La resistenza all'insulina provoca CFS? Accademicamente la risposta è no, allora il paziente avrebbe insulino-resistenza, non CFS. I medici, però, possono essere avvisati bene la possibilità che iperinsulinemia e insulino-resistenza sono associati soprattutto con CFS. 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 del CFS.

In studi controllati, Allain et al. ha trovato livelli elevati di insulina nei pazienti CFS e Hotamisligil ha dimostrato nei topi che il TNF-alfa (elevato in un grande gruppo di pazienti CFS citata) induce insulino-resistenza (313, 314). 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)(315). Entrambi NE e 5-HT giocare ruoli in CFS. L'importanza di NE dello stress, l'HPA, mediata neurally ipotensione e funzione surrenale è evidente come precedentemente discusso. 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.

***Revisione bibliografica scientifica sulla resistenza insulina nella ME/CFS**

- ✓ 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.

***Anomalie e Disfunzioni asse Ipotalamico-pituitario-adrenale (asse di HPA) nella ME/CFS.**

Premessa. (tratto da Consenso Canadese redatte da B.M. Carruthers et All anno 2003)

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 nel CFS che ha indicato il "underactivation" con cortisolo basso non causato da insufficienza adrenale.[141][142][143][144][145] sensibilità aumentata dell'asse di HPA a risposte negative, [146][147] e un ritmo giornaliero possibilmente alterato del cortisolo. [148] Questi risultati non sono stati ripiegati in tutti i pazienti di CFS, in modo da non è chiaro se questo è giusto un sottoinsieme dei pazienti. [149][150] Non è inoltre chiaro se le anomalie di asse di HPA sono una causa o un risultato della malattia. Tuttavia, una revisione ha concluso, quello anche se le disfunzioni di asse di HPA sono secondarie ad altri fattori; sono un fattore probabile nella propagazione di sintomo nel CFS.[143]

***Revisione bibliografica scientifica nelle disfunzioni asse Ipotalamico-pituitario-adrenale (asse di HPA) nella ME/CFS.**

- ✓ **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 del-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

Anomalie genetiche nella ME/CFS

Premessa. (tratto da *Consenso Canadese redatte da B.M. Carruthers et All anno 2003*)

***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 CFS ha trovato le anomalie nell'espressione del gene ed il CDC ha condotto oltre venti studi riferiti in se.[151] [131] È stato trovato che i pazienti con CFS 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 CFS si esercitano.[152] Un altro studio ha trovato che "i geni differenziale 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.[153] Parecchi altri studi inoltre hanno suggerito un componente genetico che coinvolge la disfunzione immune;[154] attivazione delle cellule T, perturbazione della funzione di neurone e mitocondriale, collegamenti possibili ad esposizione dell'organofosfato ed infezione del virus;[155] risposta immunitaria, apoptosi, attività di scanalatura dello ione, trasduzione del segnale, cellula-cellula che segnalano, regolazione di sviluppo delle cellule ed attività di un neurone;[156] alcuni di cui possa essere trattabile con le droghe che sono già disponibili.[157] Le anomalie di espressione del gene sono state trovate concernente il sistema nervoso centrale, il metabolismo ed il sistema immune; ed è stato associato dal CDC con la risposta alterata agli stress psicologici fisici e nella gente con CFS. [131] Sta collegando i geni ai sintomi specifici è stato difficile, anche se probabile essere mezzi importanti per delucidare la patogenesi di CFS.[158] Sette sottotipi dei pazienti di CFS/ME con le chiare differenze cliniche sono stati identificati in parecchi studi di espressione del gene.[159] [160]

Polimorfismi genetici. studi preliminari hanno suggerito che il rischio di sviluppare il CFC può essere influenzato dai polimorfismi in geni che interessano il nervoso centrale,[140][161] endocrino,[162][163][164] immune,[165][166] e/o sistemi cardiovascolari.[167]

***Revisione bibliografica scientifica delle Anomalie genetiche nella ME/CFS**

- ✓ **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, Cannon C, Behan WMH, Herzyk P, Keir S, Riboldi-Tunncliffe 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

Anomalie dello stress ossidativo nella M.E./CFS

Premessa. (tratto da *Consenso Canadese redatte da B.M. Carruthers et All anno 2003*)

***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 [169][170][171][172][173][174] e una rassegna [175] hanno implicato lo sforzo ossidativo nei sintomi della CFS; particolarmente per quanto riguarda affaticamento, malessere post sforzo e dolore e intolleranza di esercizio. Secondo questa ricerca, i risultati dello sforzo ossidativo e nitrosative (ossido nitrico-tossicità relativa); sono associati con una risposta infiammatoria.

***Revisione bibliografica scientifica dello stress ossidativo**

(Ordine temporale decrescente)

- ✓ **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

Disfunzioni mitocondriali nella ME

Premessa. (*tratto da Consenso Canadese redatte da B.M. Carruthers et All anno 2003*)

***Disordini metabolici.** I Disordini metabolici e disordini mitocondriali possono causare i sintomi che assomigliano fortemente alla CFS.[179] Le dispersioni mitocondriali sono state scoperte in pazienti diagnosticati con sindrome postvirale di affaticamento.[180] e la disfunzione mitocondriale è considerata un fattore in PVFS e nei pazienti di CFS definiti CDC.[181][61][182][183]

***La mancanza folica** (sospetto da omocisteina elevata e dal folato basso del siero può imitare i sintomi di CFS.[184][185]

***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 sindrome di affaticamento o il CDC post/viral ha definito il CFS.[186][187][188][189][190] Uno studio intrapreso in 1999 sui pazienti definiti test di verifica de Oxford CFS (Warren ed altri.) non ha trovato differenze significative nei livelli dell'acido grasso fra il trattamento ed i gruppi del placebo.[191] inoltre sono stati effettuati due studi di neurospettroscopia controllati del protone sistematico dei pazienti di CFS che 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 di CFS.[192][193] Questi cambiamenti sono stati conseguenti alle mancanze essenziali dell'acido grasso derivando dal delta 6 desaturasi Inibizione d'enzimi (D6D) nel CFS. Alcuni ricercatori hanno suggerito che inibizione di D6D è collegato ad una causa virale possibile.[25][192][193][194] Tuttavia, 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 CFS abbiano un disregolazione nei cambiamenti di attività dell'enzima di D6D e dell'acido grasso costanti con un evento mediato infiammatorio. E' stato trovato che sia in uno stato di inizio graduale che improvviso ha avuto la stessa anomalia dell'acido grasso , i cambiamenti primari del lipido erano potenzialmente non-virale indotti. Mentre i pazienti di CFS di inizio potrebbero essere differenziati tramite una modifica alberino-virale chiave agli acidi grassi.[195][196] 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 di CFS 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 cellule di assassino naturali.[190][197] I risultati ridotti di EFA sono considerati indicative di; sforzo ossidativo con condizione antiossidante ridotta, [189] [198] [199][200]

***Mancanza della carnitina.** La Mancanza della carnitina si dice produrre i sintomi di affaticamento e di mialgia simili a PVFS, ME ed a CFS.[25][201][202] Parecchi studi hanno segnalato l'individuazione carnitina come anomalia nei pazienti di CFS. compreso la carnitina più bassa di totale del siero, livelli liberi di acetilcarnitina e della carnitina.[203][204][202][205]I risultati dell'assorbimento ridotto del cervello di acetilcarnitina suggerisca che i livelli della biosintesi di neurotrasmettitori attraverso l'acetilcarnitina ha potuto essere ridotto in alcune regioni del cervello dei pazienti di CFS.[109][206] Ci è stato uno studio contraddittorio che i test di verifica inclusi de Oxford hanno definito i pazienti. Altri rapporti di individuazione dei livelli ridotti di carnitina insieme agli acidi grassi essenziali ridotti in pazienti con il CDC hanno definito il CFS.[207][208] La carnitina ed i relativi esteri sono considerati regolare le reti e l'infiammazione immuni, con carnitina-dipendente; trasferimento degli acidi grassi nelle cellule e produzione di energia mitocondriale da beta-ossidazione degli acidi grassi a catena lunga. Uno studio di espressione del gene indica alterato; funzione della carnitina, funzione mitocondriale e metabolismo dell'acido grasso in PVFS. Inoltre quello profili dei lipidi del plasma nei sottogruppi di pazienti di CFS definiti CDC suggerisce le anomalie compreso beta-ossidazione degli acidi grassi.[181][209][210][211] Mentre la carnitina è considerata un antiossidante, il più basso livello dell'acetilcarnitina del plasma può indicare, consumo dallo sforzo ossidativo aumentato nel CFS.[212]

***Revisione bibliografica scientifica delle disfunzioni mitocondriali**
(Ordine temporale decrescente)

- ✓ **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 Dalgleish e David Nutt.

*Fattori eziologici tossicologici nella ME

Infine bisogna sottolineare che sono da prendere in considerazioni nei fattori eziologici della ME/CFS possibili concause tossicologiche dovute ad agenti tossici. Ad esempio gli Insetticidi possono avere un effetto possibile sulla causa e/o sul corso della CFS.[213][214][215][182][60].Recenti ricerche evidenziano che anche il **cadmio** è uno dei possibili agenti/fattori scatenanti della ME/CFS (**Could cadmium be responsible for some of the neurological signs and symptoms of Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome**)

Stefania Pacini a,†, Maria G. Fiore b, Stefano Magherini a, Gabriele Morucci a, Jacopo J.V. Branca a, Massimo Gulisano a, Marco Ruggiero b a Department of Anatomy, Histology and Forensic Medicine, University of Firenze, Viale Morgagni 85, 50134 Firenze, Italy b Department of Experimental Pathology and Oncology, University of Firenze, Viale Morgagni 50, 50134 Firenze, Italy)

***Riferimenti/note tratte da: Criteri di Consenso Canadesi (Carruthers et All 2003)**

- 1 Carruthers BM, Jain AK, De Meirleir KL, Peterson DL, Klimas NG, Lerner AM, Bested AC, FlorHenry P, Joshi P, Powles ACP, Sherkey JA, van de Sande MI. Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: Clinical Working Case Definition, Diagnostic and Treatment Protocols. J CFS 11(1):7115,2003.
- 2 PatarcaMontero R, Mark T, Fletcher M, Klimas NG. The immunology of chronic fatigue syndrome. J CFS 6(3/4):59107,2000.
- 3 De Meirleir K, Bisbal C, Campine I, et al. A 37 kDa 25A binding protein as a potential biochemical marker for chronic fatigue syndrome. Am J Med 108(2):99105,2000.
- 4 Vojdani A, Choppa PC, Lapp CS. Downregulation of RNase L inhibitor correlates with upregulation of interferon induced proteins (25A synthetase and RNase L) in patients with chronic fatigue immune dysfunction syndrome. J Clin Lab Immunol 50(1):116, 1998.
- 5 Kaushik N, Fear D, Richards SCM, et al. Gene expression in peripheral blood mononuclear cells from patients with chronic fatigue syndrome. J Clin Pathol 58:826832, 2005.
- 6 Jason LA, Richman JA, Rademaker AW, et al. A community based study of Chronic Fatigue Syndrome. Arch Intern Med 159:21292137, Oct. 1999.
- 7 Joyce J, Hotopf M, Wessely S. The prognosis of chronic fatigue and chronic fatigue syndromes: a systematic review. QJ Med 90:223233, 1997.
- 8 Jason LA, TorresHarding SR, Jurgens A, Helgersson J. Comparing the Fukuda et al. Criteria and the Canadian Case Definition for Chronic Fatigue Syndrome. J CFS 12(1):3752,2004.
- 9 Jason L, in Munson P, editor. Stricken: Voices from the Hidden Epidemic of Chronic Fatigue Syndrome. Haworth Press, New York 2000, p 4.
- 10 Snell CF, Vanness JM, Stayer DR, Stevens SR. Exercise capacity and immune function in male and female patients with chronic fatigue syndrome (CFS). In Vivo 19(2):38790, MarApr. 2005.

- 11 van de Sande MI. ME/CFS and postexertional malaise and exercise. Quest #60, National ME/FM Action Network, 2003.
- 12 Fukuda K, Straus SE, Hickie I, et al. Chronic Fatigue Syndrome: a comprehensive approach to its definition and study. *Annals Med* 121:953959,1994.
- 13 De Becker P, Roeykens J, Reynders M, et al. Exercise capacity in chronic fatigue syndrome. *Arch Intern Med* 160(21):32703277,Nov. 27, 2000.
- 14 Inbar O, Dlin R, Rotstein A, et al. Physiological responses to incremental exercise in patients with chronic fatigue syndrome. *Med Sci Sports Exer* 33(9):14631470, Sept. 2001.
- 15 Goldstein J. A. *Chronic Fatigue Syndrome: The Limbic Hypothesis*. Haworth Medical Press, Binghampton NY 1993, pg. 116.
- 16 Streeten DH. Role of impaired lowerlimb venous innervation in the pathogenesis of the chronic fatigue syndrome. *Amer J Med Sci* 321:163167, Mar. 2001.
- 17 Goldstein JA. CFS and FMS: Dysregulation of the limbic system. *FM Network* Oct 1993, pp 1011
- 18 La Manca JJ, Sisto SA, DeLuca J, et al. Influence of exhaustive treadmill exercise on cognitive functioning in chronic fatigue syndrome. *Am J Med* 105(3A):59S65S, Sept 27, 1998.
- 19 De Becker P, McGregor N, De Meirleir K. A definitionbased analysis of symptoms in a large cohort of patients with chronic fatigue syndrome. *J Inter Med* 250:234240, 2001.
- 20 Boda WL, Natelson BH, Sisto SA, Tapp WN. Gait abnormalities in patients with the chronic fatigue syndrome. *J Neurol Sci* 131(2):156161, Aug. 1995.
- 21 Fischer B, Le Bon O, Hoffmann G, et al. Sleep anomalies in the chronic fatigue syndrome. A comorbidity study. *Neuropsychobiol* 35(3): 115122, 1997.
- 22 Moldofsky H. Fibromyalgia, sleep disorder and chronic fatigue syndrome. *CIBA Foundation Symp* 173:262279, 1993
- 23 Bennett RM. Fibromyalgia, chronic fatigue syndrome, and myofascial pain. *Cur Opin Rheum* 10(2):95103, 1998.

- 24 Tirelli U, Chierichetti F, Tavio M, et al. Brain positron emission tomography (PET) in chronic fatigue syndrome: preliminary data [in process citation]. *Amer J Med* 105(3A):trSt8S, Sept. 28, 1998.
- 25 Costa DC, Tannock C, Brostoff J. Brainstem perfusion is impaired in chronic fatigue syndrome. *Q J Med* 88:767773,1995.
- 26 Ichise M, Salit I, Abbey S, et al. Assessment of regional cerebral perfusion by TcHMPAO SPECT in Chronic Fatigue Syndrome. *Nuclear Med Commun* 13:767772,1992
- 27 Lange G, Wang S, DeLuca J, Natelson BH. Neuroimaging in chronic fatigue syndrome. *Am J Med* 105(3A):50S53S, 1998.
- 28 Buchwald D, Cheney PR, Peterson DL, et al. A chronic illness characterized by fatigue, neurologic and immunologic disorders, and active human herpes virus type 6 infection. *Ann Intern Med* 116(2):103113,1992. Encefalomielite Mialgica/Sindrome della Fatica Cronica 20 Carruthers, van de Sande
- 29 de Lange F, Kalkman J, Bleijenberg G, et al. Gray matter volume reduction in the chronic fatigue syndrome. *NeuroImage* 26:777781, 2005.
- 30 Okada T, Tanaka M, Kuratsune H, et al. Mechanisms underlying fatigue: A voxelbased morphometric study of chronic fatigue syndrome. *BMC Neurol* 4: 14, 2004.
- 31 Mahurin RK, Buchwald DS, et al. AACFS 5th International Research & Clinical Confer., Seattle, Jan. 2001, 088.
- 32 Lange G, Stefferner J, Cook DB, et al. Objective evidence of cognitive complaints in Chronic Fatigue Syndrome: ABOLD fMRI study of verbal working memory. *Neuroimage* 26(2):51324, Jun 1, 2005.
- 33 FlorHenryP, Lind J, Morrison J, et al. Psychophysiological and EEG findings in chronic fatigue syndrome. [Abstract] Presented at IPEG International PharmacoeEG Society 11th Biennial Congress on PharmacoeEG, Vienna, Austria 2000 Sept 13. Published in *Klinische Neurophysiologie* 32(1):4665, 2001.
- 34 Lange G, Holodny AI, Lee HJ, et al. Quantitative assessment of cerebral ventricular volumes in chronic fatigue syndrome. *Appl Neuropsychol* 8(1):2330, 2001.
- 35 Bruno RL, et al. Polio Encephalitis and brain generator model of Post Viral Fatigue. *3CFS* 2(2,3):527, 1996

- 36 Streeten DH, Tomas D, Bell DS. The Roles of orthostatic hypotension, orthostatic tachycardia and subnormal erythrocyte volume in the pathogenesis of the chronic fatigue syndrome. *Am J Med* 320(1):18, Jul 2000.
- 37 Peckerman A, LaManca JJ, Dahl KA, et al. Abnormal impedance cardiography predicts symptom severity in Chronic Fatigue Syndrome. *Amer Med Science* 326(2):5560, Aug 2003.
- 38 Codero DL, Sisto SA, Tapp WN, et al. Decreased vagal power during treadmill walking in patients with chronic fatigue syndrome. *Clin Auton Res* 6(6):329-333, 1994.
- 39 Demitrak 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* 840:684-697, May 1, 1998.
- 40 Lerner AM, Zervos M, Dworkin HJ, et al. New cardiomyopathy: pilot study of intravenous Ganciclovir in a subset of the chronic fatigue syndrome. *Infect Dis in Clin Pract* 6:110-117, 1997.
- 41 Ablashi DV, Eastman HB, Owen CB, et al. Frequent HHV-6 antibody and HHV-6 reactivation in multiple sclerosis (MS) and Chronic fatigue syndrome (CFS) patients. *J Clin Virol* 16(3):179-191, May 1 2000.
- 42 Roelens S, Herst CV, D'Haese A, et al. Gactin cleavage parallels 25A-dependent RNase L cleavage in peripheral blood mononuclear cells: relevance to a possible serum-based screening test. *J CFS* 8(3/4):638-2, 2001.
- 43 Maher K, Klimas N, Fletcher MA. Flow cytometric measurement of perforin and natural killer cell activity. AACFS Fifth International Research & Clinical Conference, Seattle, Jan. 2001, #47
- 44 TEACHME Task Force. TEACHME: A Sourcebook for Teachers of Young People with Myalgic Encephalomyelitis/ Chronic Fatigue Syndrome and Fibromyalgia Syndrome. Second Edition. National ME/FM Action Network, 2005. www.mefmaction.net
- 45 Dowsett EG, Colby J. Long-term sickness absence due to ME/CFS in UK schools: an epidemiological study with medical and educational implications. *J CFS* 3(2):294-2, 1997.
- 46 Sharpe MC, in Demitrak MA, Abbey SE (editors). *Chronic Fatigue Syndrome*. Guilford Press, NY 1996, pp. 248.
- 47 Wessley S, Nimnuan C, Sharp M. Functional somatic syndromes: one or many? *Lancet* 354(9182):936-939, Sept 11, 1999.

48 Komaroff AL. The biology of the Chronic Fatigue Syndrome. Amer Med 108:99105, Feb 2000.

49 Sheperd C. Pacing and exercise in chronic fatigue syndrome. Physiother 87(8):395396, Aug. 2001.

50 De Meirleir K, De Becker P, Campine I. Blood transfusion and chronic fatigue syndrome. (Abstract) Presented at the CFS Conference, Sydney, Australia, 1999.

Associazione Maria