

Encefalomielite Mialgica

Criteria Internazionali di Consenso

■ B. M. Carruthers¹, M. I. van de Sande², K. L. DeMeirleir³, N. G. Klimas⁴, G. Broderick⁵, T. Mitchell⁶, D. Staines^{7,8}, A. C. P. Powles⁹, N. Speight¹⁰, R. Vallings¹¹, L. Bateman^{12,13}, B. Baumgarten-Austrheim¹⁴, D.S. Bell¹⁵, N. Carlo-Stella¹⁶, J. Chia^{17,18}, A. Darragh¹⁹, D. Jo²⁰, D. Lewis²¹, A. R. Light²², S. Marshall-Gradisbik⁸, I. Mena²³, J. A. Mikovits²⁴, K. Miwa²⁵, M. Murovska²⁶, M. L. Pall²⁷ & S. Stevens²⁸

From the ¹Independent, Vancouver, BC, Canada; ²Independent, Calgary, AB, Canada; ³Department of Physiology and Medicine, Vrije University of Brussels, Himmunitas Foundation, Brussels, Belgium; ⁴Department of Medicine, University of Miami Miller School of Medicine and Miami Veterans Affairs Medical Center, Miami, FL, USA; ⁵Department of Medicine, University of Alberta, Edmonton, AB, Canada; ⁶Honorary Consultant for NHS at Peterborough/ Cambridge, Lowestoft, Suffolk, UK; ⁷Gold Coast Public Health Unit, Southport, Queensland; ⁸Health Sciences and Medicine, Bond University, Robina, Queensland, Australia; ⁹Faculty of Health Sciences, McMaster University and St. Joseph's Healthcare Hamilton, Hamilton, ON, Canada; ¹⁰Independent, Durham, UK; ¹¹Howick Health and Medical Centre, Howick, New Zealand; ¹²Fatigue Consultation Clinic, Salt Lake Regional Medical Center; ¹³Internal Medicine, Family Practice, University of Utah, Salt Lake City, UT, USA; ¹⁴ME/ CFS Center, Oslo University Hospital HF, Norway; ¹⁵Department of Paediatrics, State University of New York, Buffalo, NY, USA; ¹⁶Independent, Pavia, Italy; ¹⁷Harbor-UCLA Medical Center, University of California, Los Angeles, CA; ¹⁸EV Med Research, Lomita, CA, USA; ¹⁹University of Limerick, Limerick, Ireland; ²⁰Pain Clinic, Konyang University Hospital, Daejeon, Korea; ²¹Donvale Specialist Medical Centre, Donvale, Victoria, Australia; ²²Departments of Anesthesiology, Neurobiology and Anatomy, University of Utah, Salt Lake City, UT, USA; ²³Department of Medicina Nuclear, Clinica Las Condes, Santiago, Chile; ²⁴Whittemore Peterson Institute, University of Nevada, Reno, NV, USA; ²⁵Miwa Naika Clinic, Toyama, Japan; ²⁶A. Kirchenstein Institute of Microbiology and Virology, Riga Stradins University, Riga, Latvia; ²⁷Department of Biochemistry & Basic Medical Sciences, Washington State University, Portland, OR; and ²⁸Department of Sports Sciences, University of the Pacific, Stockton, CA USA

Estratto. Carruthers BM, van de Sande MI, De Meirleir KL, Klimas NG, Broderick G, Mitchell T, Staines D, Powles ACP, Speight N, Vallings R, Bateman L, Baumgarten-Austrheim B, Bell DS, Carlo-Stella N, Chia J, Darragh A, Jo D, Lewis D, Light AR, Marshall-Gradisbik S, Mena I, Mikovits JA, Murovska M, Pall ML, Stevens S (Independent, Vancouver, BC, Canada; Independent, Calgary, AB, Canada; Department of Physiology and Medicine, Vrije University of Brussels, Himmunitas Foundation, Brussels, Belgium; Department of Medicine, University of Miami Miller School of Medicine and Miami Veterans Affairs Medical Center, Miami, FL, USA; Department of Medicine, University of Alberta, Edmonton, AB, Canada; Honorary Consultant for NHS at Peterborough/ Cambridge, Lowestoft, Suffolk, UK; Gold Coast Public Health Unit, Southport, Queensland; Health Sciences and Medicine, Bond University, Robina, Queensland, Australia; Faculty of Health Sciences, McMaster University and St Joseph's Healthcare Hamilton, Hamilton, ON, Canada; Independent, Durham, UK; Howick Health and Medical Centre, Howick, New Zealand; Fatigue Consultation Clinic, Salt Lake Regional Medical Center; Internal Medicine, Family Practice, University of Utah, Salt Lake City, UT USA;

ME/CFS Center, Oslo University Hospital HF, Norway; Department of Paediatrics, State University of New York, Buffalo, NY; Independent, Pavia, Italy; Harbor-UCLA Medical Center, University of California, Los Angeles, CA; EV Med Research, Lomita, CA, USA; University of Limerick, Limerick, Ireland; Pain Clinic, Konyang University Hospital, Daejeon, ; Donvale Specialist Medical Centre, Donvale, Victoria, Australia; Departments or Anesthesiology, Neurobiology and Anatomy, University of Utah, Salt Lake City, Utah, USA; Health Sciences and Medicine, Bond University, Robina, Queensland, Australia; Department of Medicina Nuclear, Clinica Las Condes, Santiago, Chile; Whittemore Peterson Institute, University of Nevada, Reno, NV, USA; Miwa Naika Clinic, Toyama, Japan; A. Kirchenstein Institute of Microbiology and Virology, Riga Stradins University, Riga, Latvia; Department of Biochemistry & Basic Medical Sciences, Washington State University, Portland, OR; Department of Sports Sciences, University of the Pacific, Stockton, CA USA).

Myalgic encephalomyelitis: International Consensus Criteria (Review). *J Intern Med* 2011; **270**: 327-338.

Il nome “Sindrome della Fatica Cronica” (CFS) persisteva da molti anni a causa della mancanza di conoscenza degli agenti eziologici e del processo patologico in causa. In considerazione di più recenti scoperte e esperienze cliniche, che rilevano solidamente una diffusa infiammazione e una neuropatologia multi sistemica, è più appropriato e corretto usare il termine “Encefalomielite Mialgica” (ME) perché esso indica una fisiopatologia di base.

Ciò è anche coerente con la classificazione neurologica della ME nella Classificazione Internazionale delle malattie (ICD G93.3) dell’Organizzazione Mondiale della Sanità.

Di conseguenza è stata costituita una commissione internazionale di Consenso composta da clinici, ricercatori, docenti di facoltà e un sostenitore indipendente dei pazienti, allo scopo di sviluppare criteri basati sulle conoscenze attuali.

Erano rappresentati tredici paesi e un ampio spettro di specializzazioni.

Complessivamente i membri collezionavano più di 400 anni di esperienza clinica e d’insegnamento, erano autori di centinaia di pubblicazioni peer review, avevano diagnosticato e trattato circa 50.000 pazienti con ME e diversi membri sono anche coautori di criteri precedenti.

La competenza e l’esperienza dei membri della commissione, così come quella di PubMed e di altre fonti di ricerca medica sono state utilizzate in un lavoro progressivo di proposte/bozze/riesami/revisioni. Gli autori, estranei a qualsiasi sponsorizzazione, hanno raggiunto il 100% del consenso attraverso il metodo Delphi.

Lo scopo di questo documento è limitato ai criteri della ME e alla loro applicazione, di conseguenza i criteri riflettono la complessa sintomatologia.

Note operative aumentano la chiarezza e la specificità fornendo assistenza nell’espressione ed interpretazione dei sintomi.

Le linee guida di applicazione clinica e di ricerca favoriscono un riconoscimento ottimale della ME da parte dei medici e di altri operatori di assistenza medica, migliorano a livello internazionale la coerenza della diagnosi in pazienti adulti e pediatrici e facilitano una più chiara identificazione dei pazienti ai fini degli studi di ricerca.

Parole chiave: *sindrome della fatica cronica, criteri, definizione, diagnosi, encefalomielite mialgica.*

Introduzione

L’Encefalomielite Mialgica (ME), in letteratura chiamata anche Sindrome della Fatica Cronica (CFS) è una patologia complessa che implica una profonda disregolazione del sistema nervoso centrale (CNS) [1-3] e del sistema immunitario [4-8], una disfunzione del metabolismo energetico cellulare e del trasporto di ioni [9-11] e anomalie cardiovascolari [12-14]. La fisiopatologia di fondo produce anomalie valutabili notevoli nelle funzioni fisiche e cognitive e offre una base per la comprensione della sintomatologia.

Di conseguenza, lo sviluppo di criteri internazionali di consenso che incorporino l’attuale conoscenza aumenterà la comprensione della ME da parte del personale medico e avvantaggerà sia i medici e i pazienti nella collocazione clinica, sia i ricercatori clinici.

Il problema con criteri inclusivi generici [15-16] è che non selezionano un insieme omogeneo di pazienti. Le stime di prevalenza del Centro per il Controllo delle Malattie aumentarono di dieci volte, dallo 0,24% utilizzando i criteri Fukuda [17] al 2,54% con l’utilizzo dei criteri empirici Reeves. Jason e altri [18] sostengono che ci sono vizi nella metodologia Reeves perché è possibile soddisfare i criteri empirici per ME senza avere alcun sintomo fisico, e ciò non distingue i pazienti con ME/CFS da quelli con Disordine da Depressione Maggiore.

Usare sottogruppi di pazienti che includono persone che non hanno la patologia portano a risultati di ricerca non obiettivi, a trattamenti inappropriati e allo spreco dei scarsi fondi per la ricerca [19].

Alcuni sintomi dei criteri Fukuda si sovrappongono con la depressione laddove i Criteri Canadesi di Consenso [20] differenziano i pazienti ME da quelli che sono depressi e identificano i pazienti che sono fisicamente più debilitati e che presentano maggiori problemi nelle funzioni fisiche e cognitive [21].

Criteri Internazionali di Consenso

I criteri di Consenso Canadesi sono stati usati come punto di partenza ma sono stati apportati cambiamenti significativi. Non è più necessario attendere 6 mesi per diagnosticare la malattia. Per nessun’altra malattia i criteri richiedono che sia negata la diagnosi sinché il paziente non abbia sofferto del disturbo per un periodo di sei mesi.

A prescindere dal fatto che i tempi di diagnosi clinica varino e possano essere lunghi, la diagnosi dovrebbe essere fatta quando il medico ritiene che il paziente abbia la ME e non limitare la diagnosi ad un fattore di tempo specifico.

Da diagnosi precoci si possono ottenere nuove conoscenze sui primi stadi della patogenesi; trattamenti rapidi possono diminuire la gravità dei sintomi e l'impatto di essi.

Usare "fatica" come nome di una malattia gli conferisce una enfasi unica ed è stato il criterio più ambiguo e inappropriato. Nessun'altra malattia affaticante ha l'espressione "fatica cronica" nel proprio nome, per esempio tumore/fatica cronica; sclerosi multipla/fatica cronica, eccetto la ME/CFS. La fatica in altre condizioni cliniche è normalmente proporzionale allo sforzo o alla durata di questo con un veloce recupero, e si ripeterà nella stessa entità per lo

stesso sforzo o per la stessa durata lo stesso giorno o quello successivo.

La patologica bassa soglia di affaticamento della ME descritta nei criteri seguenti spesso è prodotta da uno sforzo fisico o mentale minimo e presenta una ridotta capacità di sopportare la stessa attività nello stesso o per diversi giorni.

I Criteri Internazionali di Consenso (Tavola 1) identificano gli univoci e distintivi schemi caratteristici dei gruppi di sintomi della ME. L'ampio spettro di sintomi sensibilizza i medici generici sulle aree coinvolte dalla patologia e si possono così identificare sintomi critici più accuratamente [18-20]. Le note operative che seguono ogni criterio forniscono una guida sull'aspetto dei sintomi e la contestuale interpretazione.

Tavola 1 *Encefalomielite Mialgica: Criteri internazionali di consenso*

Adulti e Bambini – Clinica e Ricerca

L'Encefalomielite Mialgica è una malattia neurologica acquisita con disfunzioni globali complesse. La disregolazione patologica dei sistemi nervoso, immunitario e endocrino con problemi nel metabolismo energetico cellulare e nel trasporto degli ioni sono caratteristiche pronunciate. Nonostante i segni ed i sintomi siano dinamicamente interattivi e causalmente connessi, i criteri sono raggruppati per regioni di fisiopatologia per fornire un focus generale.

Un paziente soddisferà i criteri dello sfinimento neuro immunitario post sforzo (A), almeno uno dei sintomi delle tre categorie di problemi neurologici (B), almeno uno dei problemi nelle tre categorie immunitaria/gastro-intestinale/genitourinaria (C), almeno uno dei sintomi tra quelli legati ai deficit di metabolismo / trasporto dell'energia (D).

A. Sfinimento neuroimmune post-sforzo (PENE pen'-e): Obbligatorio.

Questo elemento fondamentale è di fatto un'incapacità patologica a produrre sufficiente energia al bisogno con sintomi evidenti principalmente nelle regioni neuro immuni. Le caratteristiche sono le seguenti:

1. **Marcato, rapido affaticamento fisico e/o cognitivo in risposta allo sforzo**, che può essere minimo, come attività del vivere quotidiano o semplici compiti mentali, e che può essere debilitante, e causare una recidiva.
2. **Inasprimento del sintomo post sforzo**: per esempio, sintomi acuti simil-influenzali, dolore e peggioramento di altri sintomi.
3. **Lo sfinimento post sforzo** può presentarsi immediatamente dopo l'attività o essere ritardato di ore o giorni.
4. **Il periodo di recupero è prolungato**, generalmente dura 24 ore o di più. Una ricaduta può durare giorni, settimane o più.
5. **La bassa soglia di affaticamento fisico o mentale (carenza di stamina) si risolve in una sostanziale riduzione del livello di attività pre-patologico.**

Note operative: Per una diagnosi di ME, la gravità dei sintomi deve portare ad una significativa riduzione del livello di attività del paziente nel periodo precedente la malattia. **Lieve** (una riduzione approssimativa del 50% nel livello di attività precedente alla malattia), **moderato** (principalmente costretti a casa), **grave** (principalmente costretto a letto) o **molto grave** (completamente allettato e bisognoso di aiuto per le funzioni primarie). Si possono presentare marcate fluttuazioni della gravità e della priorità dei sintomi di giorno in giorno o di ora in ora. Considerate l'attività, il contesto e gli effetti interattivi.

Tavola 1 Continua

Tempo di recupero: per esempio indipendentemente dal tempo di recupero del paziente dopo una lettura di mezz'ora, ci vorrà molto più tempo per recuperare dopo aver fatto la spesa per mezz'ora e ancora di più se ripetuto il giorno dopo – se capace di rifarlo. Coloro i quali riposano prima di una attività o hanno adeguato il loro livello di attività alle loro limitate energie potrebbero avere periodi di recupero più brevi di coloro i quali non ritmano le loro attività adeguatamente. **Impatto:** per esempio un atleta eccezionale potrebbe avere una riduzione del 50% nel suo livello di attività precedente alla malattia ed essere ancora più attivo di una persona sedentaria.

B. Problemi neurologici

Almeno un sintomo fra tre delle seguenti 4 categorie di sintomi

1. Problemi neuro cognitivi

- a. **Difficoltà nel processo di informazione:** pensiero rallentato, concentrazione difficile per esempio confusione, disorientamento, sovraccarico cognitivo, difficoltà nel prendere decisioni, linguaggio rallentato, dislessia acquisita o da sforzo.
- b. **Perdita della memoria a breve termine:** per esempio difficoltà a ricordare ciò che si voleva dire, ciò che si stava dicendo, nel recuperare parole nella memoria, nel richiamare informazioni; ridotto processo mnemonico.

2. Dolore

- a. **Cefalee:** per esempio cefalee croniche generalizzate che spesso comprendono dolore agli occhi, dietro gli occhi o dietro la testa che possono essere associati alla tensione del muscolo cervicale: emicranie; cefalea tensiva.
- b. **Dolore significativo** che può essere sperimentato nei muscoli, nelle giunzioni muscolo-tendinee, nelle articolazioni, nell'addome o nel torace. Non ha natura infiammatoria ed è spesso migrante. Per esempio iperalgesia generalizzata, dolore diffuso (può soddisfare i criteri della Fibromialgia), dolore mio fasciale o radiante.

3. Disturbi del sonno:

- a. **Schemi di sonno disturbato:** per esempio insonnia, sonno prolungato che comprende sonnellini, dormire per la maggior parte del giorno e rimanere svegli per la maggior parte della notte, risvegli frequenti, risvegliarsi molto più presto che prima della insorgenza della malattia, sogni e incubi vividi.
- b. **Sonno non ristoratore:** per esempio svegliarsi sentendosi esausti indipendentemente dalla durata del sonno, sonnolenza diurna.

4. Disturbi neurosensoriali, percettivi e motori

- a. **Neurosensoriali e percettivi:** per esempio incapacità di mettere a fuoco, sensibilità alla luce, al suono, alle vibrazioni, agli odori, al gusto e al tatto; ridotta percezione della distanza
- b. **Motori:** per esempio debolezza muscolare, contrazioni muscolari, scarsa coordinazione, sentirsi malfermi sui piedi, atassia.

Note: problemi neuro cognitivi, riportati o osservati, diventano più pronunciati con l'affaticamento.

I fenomeni di sovraccarico possono essere evidenti quando vengono affrontati due incarichi contemporaneamente. **Anomale reazioni alla luce** – variazione o riduzione dell'adattamento delle pupille con ritenzione della reazione. **I disturbi del sonno** si esprimono tipicamente attraverso sonno prolungato, qualche volta estremo, nella fase acuta e spesso evolve in inversione del ciclo del sonno nella fase cronica. **I disturbi motori** possono non essere evidenti in casi lievi o moderati ma nei casi gravi possono essere riscontrati un test tandem gait anomalo e un test di Romberg positivo.

C. Problemi immunitari, gastrointestinali e genitourinari

Almeno un sintomo di tre delle seguenti cinque categorie di sintomi.

- 1. **Sintomi simil-influenzali possono essere ricorrenti o cronici e tipicamente attivati o peggiorati con lo sforzo.** Per esempio mal di gola, sinusite, linfonodi cervicali e/o ascellari possono ingrandirsi o essere dolenti alla palpazione.

Tavola 1 *Continua*

2. **Suscettibilità alle infezioni virali con periodi di recupero prolungati.**
3. **Tratto gastrointestinale:** per esempio nausea, dolore addominale, gonfiore, sindrome dell'intestino irritabile
4. **Genitourinari:** per esempio urgenza della minzione o elevata frequenza, nicturia
5. **Sensibilità a cibi, farmaci, odori o sostanze chimiche**

Note: mal di gola, linfonodi dolenti e sintomi simil-influenzali ovviamente non sono specifici della ME ma la loro attivazione in reazione allo sforzo è anomala. La gola può risultare dolente, secca e ruvida. Infiammazione del palato e arrossamenti a mezzaluna possono essere riscontrati nella fossa tonsillare e ciò è indicativo di una attivazione immunitaria

D. Disturbi in produzione/trasporto dell'energia: Almeno un sintomo

1. **Cardiovascolare:** per esempio incapacità a tollerare la posizione eretta – intolleranza ortostatica, ipotensione neuro-mediata, sindrome di tachicardia ortostatica posturale, palpitazioni con o senza aritmia cardiaca, stordimento/confusione
2. **Respiratori:** per esempio fame d'aria, respiro difficoltoso, affaticamento dei muscoli della cassa toracica
3. **Perdita della stabilità termostatica:** per esempio temperatura corporea al di sotto del normale, marcate fluttuazioni diurne, sudorazioni, sensazione febbrile ricorrente con o senza febbre, estremità fredde
4. **Intolleranza alle temperature estreme**

Note: l'intolleranza ortostatica può essere ritardata di diversi minuti. I pazienti che soffrono di intolleranza ortostatica possono mostrare estremità chiazze, pallore estremo o fenomeno di Raynaud. Nella fase cronica, le lunule delle unghie delle mani possono ritrarsi.

Considerazioni pediatriche

I sintomi possono progredire più lentamente nei bambini che negli adolescenti o negli adulti. Oltre lo sfinitimento neuroimmune post-sforzo i sintomi principali tendono ad essere neurologici: cefalee, problemi cognitivi e disturbi del sonno.

1. **Cefalee:** cefalee croniche o gravi possono essere spesso debilitanti. L'emigrania può essere accompagnata da un rapido calo della temperatura, tremori, vomiti, diarrea e grave debolezza.
2. **Problemi neuro cognitivi:** difficoltà nella focalizzazione oculare e nella lettura sono frequenti. I bambini possono diventare dislessici, la qual cosa può essere evidente solo quando affaticati. Il processo di elaborazione dell'informazione rallentato può rendere difficile seguire istruzioni uditive o prendere nota. Tutti i problemi cognitivi peggiorano con lo sforzo fisico o mentale. I giovani potrebbero non essere capaci di seguire un programma scolastico completo.
3. **Il dolore può apparire irregolare e migrare velocemente. E' frequente l'ipermobilità delle articolazioni.**

Note: La fluttuazione e la gravità nella gerarchia dei numerosi sintomi principali tendono a variare più rapidamente e radicalmente che negli adulti.

Classificazione

-----**Encefalomielite Mialgica**

-----**Encefalomielite mialgica atipica:** soddisfa i criteri dello sfinitimento neuro immune post sforzo ma presenta due o meno dei rimanenti sintomi di diagnosi . Il dolore o i disturbi del sonno, in rari casi, possono essere assenti.

Esclusioni: Come in tutte le diagnosi, l'esclusione di diagnosi alternative esplicative dei sintomi viene raggiunta attraverso la anamnesi del paziente, l'esame fisico e gli esami di laboratorio e dei biomarker come indicato. E' possibile soffrire di più di una patologia ma è importante che ognuna sia identificata e trattata.

Sono esclusi i disordini psichiatrici primari, il disordine somatoforme e l'abuso di sostanze. In pediatria: la fobia "primaria" della scuola.

Patologie co-morbide: Fibromialgia, Sindrome del dolore miofasciale, sindrome dell'articolazione temperomandibolare, sindrome dell'intestino irritabile, cistite interstiziale, fenomeno di Raynaud, prolasso della valvola mitralica, emicranie, allergie, sensibilità chimica multipla, tiroidite di Hashimoto, sindrome secca, depressione reattiva. *Emicranie e sindrome dell'intestino irritabile possono precedere la ME ma diventano co-morbide. La Fibromialgia si sovrappone.*

I Criteri sono supportati dalla ricerca

I sintomi identificati nei criteri di diagnosi sono supportati da uno studio di più di 2.500 pazienti che ha determinato quali sintomi hanno la maggior efficacia nell'identificazione dei pazienti ME [22]. Le indagini sull'espressione e la struttura geniche [23-27], inoltre, sostengono i criteri a livello molecolare comprese anomalie dovute all'aumento di stress ossidativo [4,28], alterate segnalazioni immunitarie e adrenergiche [29,30], e alterata espressione del recettore estrogenico [31]. Inoltre, l'evidenza che supporta una predisposizione genetica alla ME indica modifiche nei geni trasportatori di serotonina [32,33], nel gene recettore dei glucocorticoidi [34] così come nell'antigene umano leucocitario (HLA) di classe II [35]. I potenziali effetti combinatori di queste modifiche non hanno ricevuto grande attenzione [33,36]. Alcuni precedenti studi generali hanno mostrato una carenza di scoperte obiettive come l'assenza di associazione con il genotipo HLA [37]. Uno studio di pazienti scelti da un registro di gemelli indica che i fattori ambientali possono avere un maggior peso di qualsiasi predisposizione genetica nelle popolazioni di pazienti più allargate [38].

Sono stati identificati problemi di base di scoperte inconsistenti negli studi di ricerca [39,40] e includono la necessità che gli studi siano basati su campioni più ampi con un fenotipo più chiaramente identificato, in particolare uno che riconosca la probabile esistenza di sottogruppi significativi all'interno della popolazione di pazienti. In uno studio dei criteri empirici di Reeves [16], Jason *e altri* [18] hanno riferito che il 38% dei pazienti con diagnosi di depressione maggiore erano stati mal classificati come se avessero la CFS e soltanto il 10% dei pazienti identificati come pazienti CFS avevano realmente la ME. Di conseguenza il primo obiettivo di questo consenso è di stabilire un più selettivo set di criteri clinici che identificherebbero i pazienti che hanno sfinimento neuro immune con una soglia patologicamente bassa di affaticamento e acutizzarsi dei sintomi in risposta allo sforzo. Ciò permetterà ai pazienti di avere una diagnosi e di essere arruolati in studi di ricerca internazionalmente sotto una definizione di caso che sia accettabile per medici e ricercatori in tutto il mondo.

Sfinimento Neuroimmune post sforzo (PENE pen'e)

“Malessere” – una vaga sensazione di disagio o fatica [41] – è una parola impropria ed inadeguata per la patologica bassa soglia di affaticamento e l'acutizzarsi post-sforzo dei sintomi. Dolore e fatica sono segnali di allarme biologici cruciali che impongono ai pazienti di modificare ciò che fanno in modo da proteggere il corpo e prevenire ulteriori danni. Lo sfinimento neuro immune postsforzo è parte della risposta complessiva di protezione del corpo ed è associato con la disfunzione nell'equilibrio regolatore all'interno e tra i sistemi nervoso, immunitario e endocrino, e il metabolismo cellulare e il trasporto di ioni. Il normale ciclo attività/riposo, che comprende eseguire un'attività, affaticarsi e riposare sinché l'energia è tornata, diventa disfunzionale.

Molto materiale documenta risposte biologiche anomale allo sforzo, come la perdita degli effetti rinvigorenti dell'esercizio, la diminuzione della soglia del dolore, la diminuzione dell'ossigeno cerebrale e del volume/flusso sanguigno, la diminuzione del battito cardiaco massimo, ridotto rilascio di ossigeno ai muscoli, elevati livelli di metaboliti dell'ossido nitrico e peggioramento di altri sintomi.

I pazienti raggiungono la soglia anaerobica e il massimo esercizio ad un livello di consumo di ossigeno molto più basso. Prolungati effetti degli esercizi riportati dai pazienti comprendono elevate segnalazioni sensoriali al cervello che vengono interpretate come dolore e fatica, elevata attività delle citochine, ritardo nell'attivazione dei sintomi e un periodo di recupero di almeno 48 ore.

Quando un test di esercizio viene ripetuto per due giorni consecutivi alcuni pazienti sperimentano più del 50% del calo nella capacità di produrre energia nella seconda valutazione. Sia esercizi inferiori al massimo sia limitati da un ritmo auto imposto psicologicamente portano ad un malessere post sforzo.

Problemi neurologici

Alcuni virus e batteri possono infettare le cellule immunitarie e neurali e causare infiammazione cronica.

Anomalie patologiche strutturali e funzionali all'interno del cervello e del midollo spinale indicano una disregolazione del sistema di controllo e del sistema di comunicazione del sistema nervoso centrale che giocano ruoli cruciali nei problemi cognitivi e nei sintomi neurologici. In autopsie spinali sono state osservate neuro infiammazione dei gangli della radice dorsale, guardiani del trasporto dell'informazione sensoriale periferica verso il cervello. (Chaudhuri A. Meeting della Royal Society di medicina 2009). Proteomi del fluido cerebrospinale ben identificati distinguono i pazienti dai controlli sani e da quelli affetti dalla sindrome di post-trattamento della Malattia di Lyme. Studi di neuro immagini riportano lesioni punteggiate irreversibili, una riduzione approssimativa del 10% del volume della materia grigia, ipoperfusione e ipometabolismo del tronco encefalico. Livelli elevati di lattato ventricolare laterale sono coerenti con una diminuzione del flusso sanguigno corticale, disfunzione mitocondriale e stress ossidativo. La ricerca indica che la disregolazione del sistema nervoso centrale e del sistema nervoso autonomo altera il processo dell'input del dolore e sensoriale. La percezione dei pazienti che semplici compiti mentali richiedano uno sforzo notevole è supportata dagli studi di scannerizzazione cerebrale che indicano che durante il processo di informazione uditiva e cognitivo-spaziale vengono utilizzate maggiori fonti di attività e più regioni del cervello. Una scarsa capacità di attenzione e del processo mnemonico sono sintomi disabilitanti evidenti.

Problemi immunitari

La maggior parte dei pazienti hanno un'insorgenza acuta infettiva con sintomi para-influenzali e/o respiratori. Un ampio spettro di agenti infettivi sono stati osservati in sotto gruppi di pazienti compreso lo Xenotropic murine leukemia virus-related virus (XMRV) , ed altri virus correlati alla leucemia murina virale (MLV), enterovirus, Epstein Barr virus, Herpes virus umano 6 e 7, Clamidia, citomegalovirus, parvovirus B19 e Coxiella burnetti. Sono stati osservati infezione cronica enterovirale nello stomaco e livelli alterati di acido lattico D che producono batteri nel tratto gastrointestinale

E' possibile che l'infezione iniziale danneggi parte del sistema nervoso centrale e del sistema immunitario causando una profonda sregolazione e risposte anomale alle infezioni. Le pubblicazioni descrivono una riduzione del numero, della traduzione del segnale e della funzionalità delle cellule natural killer, anomali profili dei fattori di crescita, diminuzione dei burst respiratori dei neutrofili e dei Th1, con uno spostamento verso il profilo Th2. L'attivazione immunitaria cronica, gli aumenti delle citochine infiammatorie, degli alleli pro-infiammatori, delle chemochine e dei linfociti T, e la disregolazione delle vie della ribonucleasi antivirale L (RNase L), possono giocare un ruolo causando sintomi para-influenzali, con riacutizzazione aberrante in risposta allo sforzo.

Disturbi in produzione/trasporto dell'energia

Il quadro clinico ripetuto di disturbi nell'energia profonda indica la disregolazione del metabolismo dei mitocondri e dell'energia cellulare, e nel trasporto di ioni e canalopatia. Un ciclo biochimico di risposta positiva, chiamato "ciclo NO/ONOO" potrebbe giocare un ruolo nel mantenimento della natura cronica della ME, la presenza dello stress ossidativo, l'aumento delle citochine infiammatorie e la disfunzione mitocondriale e si risolve in un ridotto flusso sanguigno e in vasculopatia.

La scoperta di un "cuore piccolo" con piccola camera ventricolare sinistra e scarse performance cardiache in sottogruppi di pazienti supportano precedenti rapporti di disfunzione cardiaca e disfunzione ventricolare sinistra, che predispone all'intolleranza ortostatica. La bassa pressione sanguigna e esagerate variazioni diurne possono essere dovute ad una regolazione anomala della pressione sanguigna. Possono essere coinvolti controlli alterati e ridotta produzione di cortisolo durante e dopo l'esercizio. L'intolleranza ortostatica è associata al disturbo funzionale e alla severità dei sintomi. Anomalie vascolari valutabili indicano che il cervello non riceve un volume sanguigno sufficiente in posizione eretta cosa che è intensificata quando si sta in piedi in un luogo come ad esempio la fila al supermercato. Una significativa riduzione nella variabilità del battito cardiaco durante il sonno è associata ad una scarsa qualità del sonno e suggerisce un penetrante stato di ipervigilanza notturna a livello del sistema simpatico.

Applicazione dei criteri

I criteri diagnostici soddisfano due necessarie ma divergenti funzioni: la prima è quella di fare la diagnosi agli individui in un gruppo clinico e la seconda è quella di identificare i gruppi di pazienti per gli studi di ricerca.

Applicazione clinica

Considerazioni generali

1 *Determinare se le caratteristiche dell'insieme dei sintomi sia congruo* con quelli che ci si aspetta dalla disfunzione di un sistema causale di base.

2 *I sintomi interagiscono dinamicamente all'interno di un insieme stabile perché condividono le stesse radici causali profonde.* Le osservazioni contestuali di pazienti sono essenziali per determinare la manifestazione dell'interazione degli schemi dei sintomi e la gravità del loro impatto

3 *L'impatto della gravità dei sintomi deve risultare in una riduzione del 50% o più rispetto all'attività del paziente prima della malattia perché si possa fare una diagnosi di ME.*

Lieve: approssimativamente riduzione del 50% dell'attività.

Moderato: principalmente costretto to in casa.

Grave: principalmente costretto a letto.

Molto grave: allettato e bisognoso di aiuto per le funzioni fisiche.

4 *La gerarchia della gravità dei sintomi dovrebbe essere definita periodicamente in modo da poter orientare e monitorare il trattamento.*

5 *Sottogruppi di criteri:* lo sfinimento neuro immune postsforzo è la caratteristica tipica. Potrebbe essere d'aiuto per classificare sottogruppi

6 *Separare i sintomi primari dai sintomi secondari e gli aggravatori.* Distinguere gli insiemi del sintomo primario sviluppatosi da un processo patologico dagli effetti secondari dell'affrontare la malattia, come l'ansia economica. Determinare gli effetti e l'onere degli aggravatori e dei fattori stressanti come ambiente frenetico e esposizione alle tossine.

7 *Determinare il peso totale della malattia attraverso la valutazione della gravità dei sintomi, la loro interazione e l'impatto complessivo.* Considerare tutti gli aspetti della vita del paziente – le attività fisiche, occupazionali, educative, sociali e personali della vita quotidiana. I pazienti che ritengono prioritarie alcune loro attività potrebbero riuscire a continuare un'importante attività eliminando o riducendo drasticamente le attività in altri aspetti della loro vita.

8 *La Scala Internazionale (di valutazione) dei Sintomi potrebbe non essere parte delle indagini cliniche iniziali perché potrebbe disturbare la valutazione e il significato dei risultati ottenuti per ogni paziente.* Se usata periodicamente può aiutare a posizionare il paziente all'interno del gruppo, orientare il programma di trattamento e monitorare la sua efficacia.

Considerazioni pediatriche

1 Se possibile, intervistate un paziente giovane con entrambi i genitori perché ognuno potrebbe ricordare sintomi differenti o eventi interagenti che possono aiutare a determinare l'insorgenza e quando la malattia abbia cominciato ad interferire con le funzioni quotidiane.

2 Non ci si può aspettare che i bambini confrontino la funzionalità precedente alla malattia e la funzionalità attuale. Valutare l'impatto confrontando le attività di tempo libero, educative, sociale e sportive alle quali il bambino partecipava prima di ammalarsi.

3 I bambini possono apparire irritabili se gli viene chiesto di fare qualcosa quando si sentono esausti. D'altra parte, sono spesso capaci di adattarsi alla fatica riposando, cosa che potrebbe essere inappropriatamente interpretato come essere pigro.

4 *Fobia della scuola:* i giovani pazienti trascorrono molto tempo del loro tempo libero dalla scuola riposando, mentre i ragazzi che soffrono di fobia della scuola socializzeranno e parteciperanno alle attività. Tuttavia, è possibile che la fobia della scuola possa diventare un sintomo secondario a causa del bullismo o delle difficoltà accademiche subite a causa della patologia.

5 Decorso naturale: I bambini possono essere gravemente colpiti ma quelli i cui sintomi sono di lieve o moderata entità generalmente hanno molte più probabilità di andare in remissione degli adulti. La prognosi non potrà essere predetta con certezza.

Applicazione alla Ricerca

Una diagnosi clinica deve essere confermata prima che un paziente possa fornire un'utile conoscenza generale circa la malattia. I dati ottenuti dai pazienti permettono osservazioni controllate e significative e suggeriscono ipotesi che devono essere testate e confermate o escluse.

Considerazioni generali

1 Per gli studi epidemiologici i pazienti devono soddisfare in pieno i criteri. Se specifici sottogruppi o ME atipiche sono incluse negli studi di ricerca, ciò deve essere chiaramente indicato.

2 Specificità: Poiché i sintomi critici sono obbligatori, ciò assicura una selezione appropriata dei pazienti. Le principali linee guida operative aumentano la chiarezza e la specificità. Valutare la gerarchia dei sintomi più problematici potrebbe aiutare in alcuni studi.

3 Esattezza: I sintomi non devono essere visti come una lista di controllo. I Criteri Internazionali di Consenso si focalizzano sugli schemi dei sintomi, e ciò aumenta l'attendibilità. La Scala Internazionale (di valutazione) dei Sintomi, assicura coerenza nel modo in cui le domande vengono formulate e aumenta inoltre l'affidabilità dei dati raccolti in differenti localizzazioni.

I pazienti completeranno la Scala Internazionale dei Sintomi prima di entrare in uno studio di ricerca.

Considerazioni discrezionali

Classificare i pazienti in sottogruppi per permettere la comparazione dei pazienti all'interno della diagnosi di ME può essere utile in alcuni studi.

1 Insorgenza: acuta infettiva o graduale

2 Gravità dell'insorgenza: può essere un buon fattore predittivo della gravità della fase cronica.

3 Gravità dei sintomi: lieve, moderata, grave, molto grave.

4 Sottogruppi di criteri: neurologici, immunitari, di metabolismo/trasporto energetico o eclettici.

(Vedere l'applicazione clinica per la gravità dei sintomi e i criteri dei sottogruppi)

Conclusioni

I Criteri Internazionali di Consenso forniscono una cornice per la diagnosi di ME che è coerente con gli schemi di disfunzione fisiopatologica emergente dai risultati delle ricerche pubblicate e dall'esperienza clinica. I modelli di sintomi interagiscono dinamicamente perché sono causalmente connessi. Sono stati precedentemente affrontati da alcuni ricercatori che hanno usato tecniche statistiche multivariate ben consolidate, come analisi del fattore comune o del principale componente per identificare i costrutti dei sintomi. Altri hanno esteso l'uso di tali metodi per guidare l'analisi dei profili dell'espressione genica e per delineare i sottogruppi di pazienti. In coerenza con questo approccio, la commissione di esperti sta sviluppando una Scala Internazionale dei Sintomi di Consenso (ICSS) che sarà costruita con queste interazioni latenti. Tuttavia, un primo passo necessario nello stabilire un punteggio quantitativo per ogni strumento diagnostico è la determinazione dei fattori misurabili che sono più pertinenti alla malattia. Stabilire tali criteri era l'obiettivo primario di questo lavoro, e noi crediamo che i Criteri Internazionali di Consenso aiuteranno a chiarire la caratteristica unica della ME.

E' importante notare che l'intento attuale deve rimanere principalmente una valutazione clinica, poiché la selezione dei soggetti della ricerca avverrà successivamente. Per questa ragione la commissione internazionale sta sviluppando le Linee Guida per Medici che includeranno un protocollo diagnostico basato sui Criteri Internazionali di Consenso e linee guida per il trattamento che riflettono le conoscenze attuali.

Gli individui che soddisfano i Criteri Internazionali di Consenso sono affetti da encefalomielite mialgica e devono essere rimossi dai criteri empirici Reeves e i criteri del National Institute for Clinical Excellence (NICE) per la sindrome della fatica cronica.

Queste linee guida sono destinate specificatamente all'uso da parte dei medici di assistenza primaria nella speranza di migliorare la rapidità di diagnosi e trattamento. Ciò potrebbe portare allo sviluppo di una ulteriore versione ridotta che verrebbe costruita sulla relazione che lega i sintomi per formulare un protocollo di selezione abbreviato. Per la prima volta vengono forniti questionari clinici, pediatrici e di ricerca che aumenteranno la comprensione dell'encefalomielite mialgica e miglioreranno internazionalmente la coerenza delle diagnosi. I criteri critici obbligatori permettono la raccolta, in diversi contesti, di dati comparabili e può aiutare lo sviluppo di biomarker e ulteriori conoscenze nel meccanismo e nell'eziologia dell'encefalomielite mialgica.

Finanziamenti

Questo documento di Consenso è libero da sponsorizzazioni. Tutti gli autori hanno contribuito con il loro lavoro e la loro esperienza su base volontaria e senza ricevere alcun pagamento o onorario.

Dichiarazione di conflitto di interessi

Tutti gli autori hanno reso noti potenziali conflitti di interesse, e tutti i membri hanno dichiarato che non hanno alcun interesse in conflitto.

Ringraziamenti

La commissione vorrebbe ringraziare sentitamente i pazienti e i loro familiari per la partecipazione e il supporto nella ricerca descritta qui sotto, e sulla quale queste linee guida sono basate.

Contributi degli autori

Coordinamento - progettazione, stesura del documento e revisioni: BM Carruthers, MI van de Sande. Suggestioni iniziali e successive revisioni critiche: KL DeMeirleir, NG Klimas, G Broderick, T Mitchell, D Staines, ACP Powles, N Speight, R Vallings, L Bateman, B Baumgarten-Austrheim, DS Bell, N Carlo-Stella, J Chia, A Darragh, D Jo, D Lewis, AR Light, S Marshall-Gradisbik, I Mena, JA Mikovits, K Miwa, M Murovska, ML Pall, S Stevens.

Approvazione finale e consenso

Si è raggiunto il 100% dell'approvazione sul documento finale di consenso da parte degli autori. BM Carruthers, MI van de Sande, KL De Meirleir, NG Klimas, G Broderick, T Mitchell, D Staines, ACP Powles, N Speight, R Vallings, L Bateman, B Baumgarten-Austrheim, DS Bell, N Carlo-Stella, J Chia, A Darragh, D Jo, D Lewis, AR Light, S Marshall-Gradisbik, I Mena, JA Mikovits, K Miwa, M Murovska, ML Pall, S Stevens.

Coordinatrice della Commissione di Consenso

M van de Sande.

Traduzione Italiana "Encefalomielite Mialgica, Criteri Internazionali di Consenso"

Traduttrice

Daniela Salaris

Revisione Medico Scientifica

dr.ssa Nicoletta Carlo Stella
(collaboratrice italiana alla stesura dell'originale)

Coordinatore

Gualtiero Zucconi (cfsitalia.it)

References

- 1 Tirelli U, Chierichetti F, Tavio M *et al.* Brain positron emission tomography (PET) in chronic fatigue syndrome: preliminary data. *AmJMed* 1998; 105:54S-8S.
- 2 Cook DB, Lange G, DeLuca J, Natelson BH. Relationship of brain MRI abnormalities and physical functional status in chronicfatiguesyndrome. *IntJNeurosci*2001; 107:1-6.
- 3 Chen R, Liang FX, Moriya J *et al.* Chronic fatigue syndrome and thecentral nervous system. *JIntMedRes*2008; 36:867-74.
- 4 Broderick G, Fuite J, Kreitz A, Vernon SD, Klimas N, Fletcher MA. A formal analysis of cytokine networks in chronic fatigue syndrome. *BrainBehavImmun* 2010; 24: 1209-17.
- 5 Lorusso L, Mikhaylova SW, Capelli E, Ferrari D, Ngonga GK, Ricevuti G. Immunological aspects ofchronic fatigue syndrome. *AutoimmunRev*2009; 8:287-91.
- 6 Fletcher MA, ZengXR, MaherK *et al.* Biomarkers in chronic fatigue syndrome: evaluation ofnatural killer cell function and dip- eptidyl peptidase IV. *PLoS ONE*2010; 5: e10817.
- 7 Mihaylova I, DeRuyter M, Rummens JL, Basmans E, Maes M. Decreased expression of CD69 in chronic fatigue syndrome in relation to inflammatorymarkers: evidence forasevere disorder in the early activation of lymphocytes and natural killer cells. *NeuroEndocrinolLett*2007; 28:477-83.
- 8 Klimas NG, Salvato FR, Morgan R, Fletcher MA. Immunologic abnormalities in chronic fatigue syndrome. *J Clin Microbiol* 1990; 28: 1403-10.
- 9 Myhill S, Booth NE, McLaren-Howard J. Chronic fatigue syndrome and mitochondrial dysfunction. *IntJ Clin Exp Med*2009; 2: 1-16.
- 10 Pieczenik SR, Neustadt J. Mitochondrial dysfunction and molecular pathways of disease. *Exp Mol Pathol* 2007; 83:84-92.
- 11 Behan WM, More IA, Behan PO. Mitochondrial abnormalities in the postviral fatigue syndrome. *Acta Neuropathol* 1991; 83:61-5.
- 12 Streeten DH, Thomas D, Bell DS. The roles oforthostatic hypotension, orthostatic tachycardia and subnormal erythrocyte volume in the pathogenesis ofthe chronic fatigue syndrome. *Am JMed*2000; 320:1-8.
- 13 Peckerman A, LaManca JJ, Dahl KA, Chemitiganti R, Qureishi B, Natelson BH. Abnormal impedance cardiography predicts symptom severity in Chronic Fatigue Syndrome. *Am JMed Sci* 2003; 326: 55-60.
- 14 Hollingsworth KG, Jones DE, Taylor R, Blamire AM, Newton JL. Impaired cardiovascular response to standing in chronic fati- guesyndrome. *EurJClinInvest*2010; 40: 608-15.
- 15 Sharpe MC, Archard LC, Banatvala JE *et al.* A report - chronic fatigue syndrome: guidelines for research. *JR Soc Med* 1991; 84:118-21.
- 16 ReevesWC, WagnerD, NisenbaumR *et al.* Chronic fatigue syndrome - a clinically empirical approach to its definition and study. *BMCMed*2005; 3:19.
- 17 Fukuda K, Straus SE, Hickie I *et al.* Chronic Fatigue Syndrome: a comprehensive approach to its definition and study. *Ann InternMed* 1994; 121:953-9.
- 18 Jason LA, Najar N, Porter N, Reh C. Evaluating the Centers for Disease Control's empirical chronic fatigue syndrome case definition. *J Disabil Pol Studies* 2009; 20: 91-100. doi: 10.1177/ 1044207308325995. Accessed on 10 February2011 athttp:// dps.sagepub.com/content/20/2.toc.
- 19 Jason LA, Choi M. Dimensions and assessment of fatigue. In: WatanabeY, Evengard B, Natelson BH, Jason LA, Kuratsune H, eds. *Fatigue Science Human Health*. Tokyo: Springer, 2008; 1-16.
- 20 Carruthers BM, Jain AK, De Meirleir KL *et al.* Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: clinical working case definition, diagnostic and treatment protocols. *J Chronic Fatigue Syndr.* 2003; 11: 7-116. Accessedon20March2011 athttp:// www.mefmaction.com/images/stories/Medical/ME-CFS- Consensus-Document.pdf.
- 21 Jason LA, Torres-Harding SR, Jurgens A, Helgerson J. Comparing the Fukuda *et al.* Criteria and the Canadian case definition for chronic fatigue syndrome. *J Chronic Fatigue Syndr.* 2004; 12: 37-52. Accessed on 10 February 2011 at <http://www.cfids-cab.org/cfs-inform/CFS.case.def/jason.etal04.pdf>.
- 22 De Becker P, McGregor N, De Meirleir K. A definition-based analysis of symptoms in a large cohort of patients with chronic fatigue syndrome. *JInternMed*2001; 250:234^0.
- 23 Rowe KS, Rowe KJ. Symptom patterns of children and adolescents with chronic fatigue syndrome. In: Singh NN, Ollendick TH, Singh AN, eds. *Intern Perspective Child Adolescence Mental Health*. Oxford: Elsevier Science Ltd, 2002; 2.
- 24 Kaushik N, Fear D, Richards SC *et al* Gene expression in peripheral blood mononuclear cells from patients with chronic fatiguesyndrome. *JClinPathol*2005; 58:826-32.
- 25 Kerr JR, Burke B, Petty R *et al* Seven genomic subtypes of chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis; a detailed analysis of gene network and clinical phenotypes. *J Clin Pathol*2008; 61: 730-9.
- 26 KerrJR, PettyR, BurkeB *et al* Geneexpressionsubtypesinpatients with chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis. *JInfectDis*2008; 197:1171-84.
- 27 Aspler AL, Bolshin C, Vernon SD, Broderick G. Evidence of inflammatory immune signalling in chronic fatigue syndrome: a pilot studyofgene expression in peripheral blood. *BehavBrain Funct*2008; 4:44. doi:10.1186/1744-9081-4-44.
- 28 Broderick G, Craddock RC, Whistler T, Taylor R, Klimas N, Unger ER. Identifying illness parameters in fatiguing syndromes using classical projection methods. *Pharmacogenomics* 2006; 7:407-19.
- 29 Light AR, White AT, Hughen RW, Light KC. Moderate exercise increases expression for sensory, adrenergic, and immune genes in chronic fatigue syndrome patients but not in normal subjects. *JPain*2009; 10:1099-112.
- 30 Light AR, Bateman L, Jo D *et al* Gene expression alterations at baseline and following moderate exercise in patients with Chronic Fatigue Syndrome, and Fibromyalgia Syndrome. *J Intern Med* 2011; ???: ???, May 26. doi: 10.1111/j.1365-2796.2011.02405.x. [Epubaheadofprint].
- 31 Grans H, Nilsson M, Dahlman-Wright K, Evengard B. Reduced levels of oestrogen receptor beta mRNA in Swedish patients with chronicfatiguesyndrome. *JClinPathol*2007; 60:195-8.
- 32 NaritaM, NishigamiN, NaritaN *et al.* Association between serotonin transporter gene polymorphism and chronic fatigue syndrome. *BiochemBiophysRes Commun*2003; 311:264-6.
- 33 Falkenberg VR, Gurbaxani BM, Unger ER, Rajeevan MS. Functional genomics ofserotonin receptor2A(HTR2A): interaction of polymorphism, methylation, expression and disease association. *NeuromolecularMed*2011; 13: 66-76.
- 34 Rajeevan MS, Smith AK, Dimulescu I *et al.* Glucocorticoid receptor polymorphisms and haplotypes associated with chronicfatiguesyndrome. *GenesBrainBehav*2007;6:167-76.
- 35 Carlo-StellaN, Bozzini S, De Silvestria *et al.* Molecularstudyof receptor for advanced glycation endproduct gene promoter and identification of specific HLA haplotypes possibly involved in chronic fatigue syndrome. *IntJImmunopatholPharmacol*2009; 22: 745-54.
- 36 Goertzel BN, Pennachin C, de SouzaCoelho L, Gurbaxani B, MaloneyEM, JonesJF. Combinations ofsingle nucleotide polymorphisms in neuroendocrine effector and receptor genes predict chronic fatigue syndrome. *Pharmacogenomics* 2006; 7: 475-83.
- 37 Underhill JA, Mahalingam M, Peakman M, Wessely S. Lack of association between HLA genotype and chronic fatigue syndrome. *EurJImmunogenet*2001; 28:425-8.
- 38 Sullivan PF, Evengard B, Jacks A, Pedersen NL. Twin analyses of chronic fatigue in a Swedish national sample. *Psychol Med* 2005; 35: 1327-36.

- 39 Landmark-Hoyvik H, Reinertsen KV, Loge JH *et al.* The genetics and epigenetics of fatigue. *PMR* 2010; 2:456-65.
- 40 Maher K, Klimas NG, Fletcher MA. Immunology. In: Jason LA, Fennell PA, Taylor RR, eds. *Handbook of Chronic Fatigues*. Hoboken, New Jersey & Canada: John Wiley & Sons, 2003; 124-51.
- 41 W.B. Saunders Company. *Dorland's Illustrated Medical Dictionary*, 29th edn. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2000: 1049.
- 42 Jason LA, Helgerson J, Torres-Harding SR, Carrico AW, Taylor RR. Variability in diagnostic criteria for chronic fatigue syndrome may result in substantial differences in patterns of symptoms and disability. *Eval Health Prof* 2003; 26:3-22.
- 43 Jason LA, Taylor RR, Kennedy CL *et al.* A factor analysis of chronic fatigue symptoms in a community-based sample. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2002; 37:183-9.
- 44 Dowssett EG, Ramsay AM, McCartney RA, Bell EJ. Myalgic encephalomyelitis - a persistent enteroviral infection? *Postgrad Med J* 1990; 66:526-30.
- 45 Lloyd AR, Hickie I, Boughton CF, Spencer O, Wakefield D. Prevalence of chronic fatigue syndrome in an Australian population. *Med J Aust* 1990; 153:522-8.
- 46 Nijs J, Meeus M, McGregor NR *et al.* Chronic fatigue syndrome: exercise performance related to immune dysfunction. *Med Sci Sports Exerc* 2005; 37:1647-54.
- 47 Meeus M, Roussel NA, Truijien S, Nijs J. Reduced pressure pain thresholds in response to exercise in chronic fatigue syndrome but not in chronic low back pain: an experimental study. *J Rehabil Med* 2010; 42:884-90.
- 48 Van Oosterwijk J, Nijs J, Meeus M *et al.* Pain inhibition and postexertional malaise in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome; an experimental study. *J Intern Med* 2010; 268:265-78.
- 49 Whiteside A, Hansen S, Chaudhuri A. Exercise lowers pain threshold in chronic fatigue syndrome. *Pain* 2004; 109:497-9.
- 50 Yoshiuchi K, Farkas I, Natelson BH. Patients with chronic fatigue syndrome have reduced absolute cortical blood flow. *Clin Physiol Funct Imaging* 2006; 26: 83-6.
- 51 Goldstein JA. *Chronic Fatigue Syndrome: The Limbic Hypothesis*. Binghampton, New York: Haworth Medical Press, 1993: 19, 116.
- 52 Streeten DH. Role of impaired lower-limb venous innervation in the pathogenesis of the chronic fatigue syndrome. *Am J Med Sci* 2001; 321:163-7.
- 53 Neary PJ, Roberts AD, Leavins N, Harrison MF, Croll JC, Sexsmith JR. Prefrontal cortex oxygenation during incremental exercise in chronic fatigue syndrome. *Clin Physiol Funct Imaging* 2008; 28:364-72.
- 54 VanNess JM, Snell CR, Dempsey WL, Strayer DR, Stevens SR. Subclassifying chronic fatigue syndrome using exercise testing. *Med Sci Sports Exerc* 2003; 35:908-13.
- 55 De Becker P, Roeykens J, Reynders M, McGregor N, De Meirleir K. Exercise capacity in chronic fatigue syndrome. *Arch Intern Med* 2000; 170:3270-7.
- 56 Suarez A, Guillamo E, Roig T *et al.* Nitric oxide metabolite production during exercise in chronic fatigue syndrome: a case-control study. *J Womens Health (Larchmt)* 2010; 19: 1073-7.
- 57 VanNess JM, Stevens SR, Bateman L, Stiles TL, Snell CR. Post-exertional malaise in women with chronic fatigue syndrome. *J Womens Health (Larchmt)* 2010; 19:239-4.
- 58 Vermeulen RCW, Kurk RM, Visser FC, Sluiter W, Scholte HR. Patients with chronic fatigue syndrome performed worse than controls in a controlled repeated exercise study despite a normal oxidative phosphorylation capacity. *J Transl Med* 2010; 8: 93. doi:10.1186/1479-5876-8-93.
- 59 Demitrack MA, Crofford LJ. Evidence for and pathophysiologic implication of hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysregulation in fibromyalgia and chronic fatigue syndrome. *Ann NY Acad Sci* 1998; 840:684-97.
- 60 White AT, Light AR, Hughen RW *et al.* Severity of symptom flare after moderate exercise is linked to cytokine activity in chronic fatigue syndrome. *Psychophysiol* 2010; 47:615-24.
- 61 Yoshiuchi K, Cook DB, Ohashi K *et al.* Areal-time assessment of the effect of exercise in chronic fatigue syndrome. *Physiol Behav* 2007; 92:963-8.
- 62 Snell CF, VanNess JM, Stayer DF, Stevens SR. Exercise capacity and immune function in male and female patients with chronic fatigue syndrome (CFS). *In Vivo* 2005; 19:387-90.
- 63 Schutzer SE, Angel TE, Liu T *et al.* Distinct cerebrospinal fluid proteomes differentiate post-treatment Lyme disease from chronic fatigue syndrome. *PLoS ONE* 2011; 6: e17287.
- 64 Lange G, Wang S, DeLuca J, Natelson BH. Neuroimaging in chronic fatigue syndrome. *Am J Med* 1998; 105:50S-3S.
- 65 de Lange FP, Kalkman JS, Bleijenberg G, Hagoort P, van der Meer JW, Toni I. Gray matter volume reduction in the chronic fatigue syndrome. *Neuroimage* 2005; 26: 777-81.
- 66 Okada T, Tanaka M, Kuratsune H, Watanabe Y, Sadato N. Mechanisms underlying fatigue: a voxel-based morphometric study of chronic fatigue syndrome. *BMC Neurol* 2004; 4:14.
- 67 Costa DC, Tannock C, Brostoff J. Brainstem perfusion is impaired in chronic fatigue syndrome. *QJM* 1995; 88: 767-73.
- 68 Menal Villanueva-Meyer J. Study of cerebral perfusion by NeuroSPECT in patients with chronic fatigue syndrome. In: Hyde BM, Goldstein J, Levine P, eds. *The Clinical and Scientific Basis of Myalgic Encephalomyelitis, Chronic Fatigue Syndrome*. Ottawa, Ontario & Ogdensburg, New York State: The Nightingale Research Foundation, 1992; 432-8.
- 69 Goldberg MJ, Mena I, Darcourt J. NeuroSPECT findings in children with chronic fatigue syndrome. *J Chronic Fatigue Syndr.* 1997; 3: 61-6. Accessed on 22 March 2011 at <http://publ.ac.uk/archive/journals/jcfs/v03n0197.htm#5neurospect>.
- 70 Ichise M, Salit I, Abbey S *et al.* Assessment of regional cerebral perfusion by Tc-HMPAO SPECT in Chronic Fatigue Syndrome. *Nucl Med Commun* 1995; 13: 767-72.
- 71 Biswal B, Kunwar P, Natelson BH. Cerebral blood flow is reduced in chronic fatigue syndrome as assessed by arterial spin labeling. *J Neurol Sci* 2001; 301:9-11.
- 72 Mathew SJ, Mao X, Keegan KA *et al.* Ventricular cerebrospinal fluid lactate is increased in chronic fatigue syndrome compared with generalized anxiety disorder: an in vivo 3.0 T (q)H MRS imaging study. *NMR Biomed* 2009; 22:251-8.
- 73 Meeus M, Nijs J, Huybrechts S, Truijien S. Evidence for generalized hyperalgesia in chronic fatigue syndrome: case control study. *Clin Rheumatol* 2010; 29: 393-8.
- 74 Siemionow V, Fang Y, Calabrese L, Sahgal V, Yue GH. Altered central nervous system signal during motor performance in chronic fatigue syndrome. *Clin Neurophysiol* 2004; 115:2372-81.
- 75 Lange G, Steffner J, Cook DB *et al.* Objective evidence of cognitive complaints in chronic fatigue syndrome: a BOLD fMRI study of verbal working memory. *Neuroimage* 2005; 26: 513-4.
- 76 Flor-Henry P, Lind JC, Koles ZJ. EEG source analysis of chronic fatigue syndrome. *Psychiatry Res* 2010; 181:155-65.
- 77 Cook DB, O'Connor PJ, Lange G, Steffner J. Functional neuroimaging correlates of mental fatigue induced by cognition among fatigue syndrome patients and controls. *Neuroimage* 2007; 36: 108-22.
- 78 Michiels V, Cluydts R, Fischler B. Attention and verbal learning in patients with chronic fatigue syndrome. *J Int Neuropsychol Soc* 1998; 4:456-66.
- 79 Lombardi VC, Ruscetti FW, Das Gupta J *et al.* Detection of an infectious retrovirus, XMRV, in blood cells of patients with chronic fatigue syndrome. *Science* 2009; 326:585-9.
- 80 Lo SC, Pripuzova N, Li B *et al.* Detection of MLV-related virus gene sequences in blood of patients with chronic fatigue syndrome and healthy blood donors. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107:15874-9.

- 81 Chia J, Chia A, Voeller M, Lee T, Chang R. Acute enterovirus infection followed by myalgia encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome and viral persistence. *J Clin Pathol* 2010; 63: 163-8.
- 82 Chia J, Chia A. Chronic fatigue syndrome is associated with chronic enterovirus infection of the stomach. *J Clin Pathol* 2008; 61:43-8.
- 83 Chia JK. The role of enterovirus in chronic fatigue syndrome. *J Clin Pathol* 2005; 58:112-32.
- 84 Zang L, Gough J, Christmas D *et al.* Microbial infections in eight genomic subtypes of chronic fatigue syndrome myalgic encephalomyelitis. *J Clin Pathol* 2010; 63: 156-64.
- 85 Ablashi DV, Eastman HB, Owen CB. Frequent HHV-6 antibody and HHV-6 reactivation in multiple sclerosis (MS) and chronic fatigue syndrome (CFS) patients. *J Clin Virol* 2000; 16:179-91.
- 86 Chapenko S, Krumina A, Koziereva S *et al.* Activation of human herpesviruses 6 and 7 in patients with chronic fatigue syndrome. *J Clin Virol* 2006; 37(Suppl 1): S47-51.
- 87 Nicolson GL, Gan R, Haiser J. Multiple co-infections (Mycoplasma, Chlamydia, human herpes virus-6) in blood of chronic fatigue syndrome patients: association with signs and symptoms. *APMIS* 2003; 111:557-66.
- 88 Chia JK, Chia LY. Chronic Chlamydia pneumonia infection: a treatable cause of chronic fatigue syndrome. *Clin Infect Dis* 1999; 29:452-3.
- 89 Beqaj SH, Lerner AM, Fitzgerald JD. Immunoassay with cytomegalovirus early antigens from gene products P52 and CM 2 (UL44 and UL 57) detects active infection in patients with chronic fatigue syndrome. *J Clin Pathol* 2008; 61: 623-6.
- 90 Kerr JR, Cunniffe VS, Kelleher P, Bernstein RM, Bruce IN. Successful intravenous immunoglobulin therapy in 3 cases of parvovirus B19-associated chronic fatigue syndrome. *Clin Infect Dis* 2003; 36: e100-6.
- 91 Sheedy JR, Richards EH, Wettenhall REH *et al.* Increased D-lactic acid intestinal bacteria in patients with Chronic Fatigue Syndrome. *In Vivo* 2009; 23:621-8.
- 92 Brenu EW, Staines DR, Baskurt OK *et al.* Immune and hemorheological changes in chronic fatigue syndrome. *J Transl Med* 2010; 8:1.
- 93 Klimas NG, Koneru AO. Chronic fatigue syndrome: inflammation, immune function, and neuroendocrine interactions. *Curr Rheumatol Rep* 2007; 9:483-7.
- 94 Fletcher MA, Zeng XR, Barnes Z, Levis S, Klimas NG. Plasma cytokines in women with chronic fatigue syndrome. *J Transl Med* 2009; 7:96.
- 95 Cameron B, Hirschberg DL, Rosenberg-Hassan Y, Ablashi D, Lloyd AR. Serum cytokine levels in postinfective fatigue syndrome. *Clin Infect Dis* 2010; 50:278-9.
- 96 Carlo-Stella N, Badulli C, De Sivestri A *et al.* The first study of cytokine genomic polymorphisms in CFS: positive association of TNF-857 and IFN-gamma 874 rare alleles. *Clin Exp Rheumatol* 2006; 24: 179-82.
- 97 De Meirleir K, Bisbal C, Campine I *et al.* A37 kDa 2-5A binding protein as a potential biochemical marker for chronic fatigue syndrome. *Am J Med* 2000; 108:99-105.
- 98 Sudolnik RJ, Peterson DL, O'Brien K *et al.* Biochemical evidence for a novel low molecular weight 2-5A-dependent RNase L in chronic fatigue syndrome. *J Interferon Cytokine Res* 1997; 17: 377-85.
- 99 Nijs J, Fremont M. Intracellular immune dysfunction in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: state of the art and therapeutic implications. *Expert Opin Ther Targets* 2008; 12:281-9.
- 100 Nijs J, De Meirleir K, Meeus M, McGregor N, Englebienne P. Chronic fatigue syndrome: intracellular immune deregulations as a possible etiology for abnormal exercise response. *Med Hypotheses* 2004; 62: 759-65.
- 101 Wong R, Lopaschuk G, Zhu G *et al.* Skeletal muscle metabolism in the chronic fatigue syndrome. In vivo assessment by ³¹P nuclear magnetic resonance spectroscopy. *Chest* 1992; 102: 1716-22.
- 102 Jammes Y, Steinberg JG, Mambrini O, Bregeon F, Delliaux S. Chronic fatigue syndrome: assessment of increased oxidative stress and altered muscle excitability in response to incremental exercise. *J Intern Med* 2005; 257:299-310.
- 109 Miwa K, Fujita M. Cardiac function fluctuates during exacerbation and remission in young adults with chronic fatigue syndrome and "small heart". *J Cardiol* 2009; 54:29-35.
- 110 Miwa K, Fujita M. Small heart syndrome in patients with chronic fatigue syndrome. *Clin Cardiol* 2008; 31:328-33.
- 111 Peckerman A, LaManca JJ, Qureishi B *et al.* Baroreceptor reflex and integrative stress responses in chronic fatigue syndrome. *Psychosom Med* 2003; 65:889-95.
- 112 Lerner AM, Lawrie C, Dworkin HS. Repetitive negative changing T waves at 24-h electrocardiographic monitors in patients with the chronic fatigue syndrome. Left ventricular dysfunction in a cohort. *Chest* 1993; 104:1417-21.
- 113 Rowe PC, Calkins H. Neurally mediated hypotension and chronic fatigue syndrome. *Am J Med* 1998; 105:15S-21S.
- 114 Newton JL, Sheth A, Shin J *et al.* Lower ambulatory blood pressure in chronic fatigue syndrome. *Psychosom Med* 2009; 71: 361-5.
- 115 Costigan A, Elliott C, McDonald C, Newton JL. Orthostatic symptoms predict functional capacity in chronic fatigue syndrome: implications for management. *QJM* 2010; 103:589-95.
- 116 Burton AR, Rahman K, Kadota Y, Lloyd A, Vollmer-Conna U. Reduced heart rate variability predicts poor sleep quality in case-control study of chronic fatigue syndrome. *Exp Brain Res* 2010; 204:71-8.
- 117 Nisenbaum R, Reyes M, Mawle AC, Reeves WC. Factor analysis of unexplained severe fatigue and interrelated symptoms: overlap with criteria for chronic fatigue syndrome. *Am J Epidemiol* 1998; 148:72-7.
- 118 Priebe S, Fakhoury WK, Henningsen P. Functional incapacity and physical and psychological symptoms: how they interconnect in chronic fatigue syndrome. *Psychopathology* 2008; 41: 339-45.
- 119 Carmel L, Efroni S, White PD, Aslakson E, Vollmer-Conna U, Rajeevan MS. Gene expression profile of empirically delineated classes of unexplained chronic fatigue. *Pharmacogenomics* 2006; 7:375-86.

Correspondence: Dr Bruce Carruthers, 4607 Blenheim St., Vancouver, British Columbia V6L3A3, Canada.
(fax: +1 604 263 9059; e-mail: bcarruth@telus.net); and
Dr. Gordon Broderick, Division of Pulmonary Medicine, Department of Medicine, University of Alberta, WMC 2E4.41 WC Mackenzie Health Sciences Bldg, 8440 - 112 Street, Edmonton AB T6G 2R7, Canada.
(fax: +1 780 407 6384; e-mail: gordon.broderick@ualberta.ca).