

Consenso degli Esperti del EUROPEAN ME NETWORK (Network Europeo sulla ME - EUROMENE) sulla Diagnosi, la Fornitura di Servizi e la Cura delle Persone con ME/CFS in Europa

1. Luis Nacul*†
London School of Hygiene and Tropical Medicine, London, UK.
BC Women's Hospital, Vancouver, Canada.
Luis.nacul@lshtm.ac.uk; <https://orcid.org/0000-0003-1411-8088> ()
2. Jerome Authier †
Faculty of Medicine Créteil - Paris Est, CRETEIL, Francia.
<https://orcid.org/0000-0002-0182-2052>
3. Carmen Scheibenbogen
Institute for Med. Immunology Charité, Berlin.
<https://orcid.org/0000-0002-8554-9638>
4. Lorenzo Lorusso
Neurology and Stroke Unit – Neuroscience Dept. – A.S.S.T.-Lecco, Italia.
<https://orcid.org/0000-0002-5894-8545>
5. Ingrid Bergliot Heland
Barneavdeling for nevrofag, Rikshospitalet, OUS.
<https://orcid.org/0000-0002-2575-3573>
6. Jose Alegre Martin
Vall d'Hebron University Hospital (VHIR), Barcelona, Spagna.
<https://orcid.org/0000-0002-7582-7585>
7. Carmen Adella Sirbu
Titu Maiorescu University, Central Military Emergency University Hospital, Bucharest, Romania.
<https://orcid.org/0000-0003-4471-7612>
8. Anne Marit Mengshoel
University of Oslo, Norway
<https://orcid.org/0000-0003-1800-4440>
9. Olli Polo
Bragée ME/CFS Center, Stockholm, Svezia.
<https://orcid.org/0000-0002-1067-4151>
10. Uta Behrends
TUM School of Medicine, Munich, Germania.
uta.behrends@mri.tum.de.

11. Henrik Nielsen
Privat Hospitalet Danmark, Charlottenlund, Denimarca.
hnreum@dadlnet.dk.
12. Patricia Grabowsky
Charite Medical School, Berlin, Germania,
<https://orcid.org/0000-0003-1376-2728>
13. Slobodan Sekulic
Medical Faculty Novi Sad, Novi Sad, Serbia.
<https://orcid.org/0000-0001-7889-310X>
14. Nuno Sepulveda
Centre of Statistics and Application of University of Lisbon, Lisbon, Portogallo.
<https://orcid.org/0000-0002-8542-1706>
15. Fernando Esteves Lopez
Erasmus MC University Medical Center, Rotterdam, Paesi Bassi.
<https://orcid.org/0000-0003-2960-4142>
16. Pawel Zalewski. Nicolaus Copernicus University, Torun; Collegium Medicum, Bydgoszcz, Polonia.
<https://orcid.org/0000-0001-8453-7785>
17. Derek Pheby
Ricercatore indipendente.
<https://orcid.org/0000-0003-1726-0717>
18. Jesus Castro-Marrero
Vall d'Hebron University Hospital Research Institute, Barcelona.
<https://orcid.org/0000-0002-2481-3052>
19. Giorgos K Sakkas
University of Thessaly, Grecia.
<https://orcid.org/0000-0002-2462-995X>
20. Enrica Capelli
Univesity of Pavia, Italia.
<https://orcid.org/0000-0003-0085-6688>
21. Ivan Brundsdlund
Univ Hospital of Southern Denimarca.
<https://orcid.org/0000-0002-4203-5442>
22. John Cullinan
National University of Ireland Galway.
<https://orcid.org/0000-0003-3509-0635>
23. Angelika Krumina
Riga Stradins University, Riga, Lettonia.
<https://orcid.org/0000-0003-0726-3375>
24. Jonas Bergquist
Uppsala University, Uppsala, Svezia.
<https://orcid.org/0000-0002-4597-041X>
25. Modra Murovska
Riga Stradins University, Riga, Lettonia.
<https://orcid.org/0000-0003-0971-1784>
26. Ruud Vermuelen †.

CFS/ME Medical Centre, Amsterdam, Paesi Bassi.

<https://orcid.org/0000-0002-5039-2167>

27. Eliana M Lacerda ‡.

London School of Hygiene and Tropical Medicine, Keppel Street, London, Regno Unito.

<https://orcid.org/0000-0002-5077-7868>

a nome del European Network on Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue (Network europeo sulla Encefalomielite Mialgica/Sindrome da Fatica Cronica (EUROMENE)

*autore a cui dovrebbe essere indirizzata la corrispondenza

† Prima autorialità condivisa, ‡ Ultima autorialità condivisa

Editor accademico: Tibor Hortobágyi

Medicina 2021, 57(5), 510; <https://doi.org/10.3390/medicina57050510>

Ricevuto: 11 aprile 2021 / Rivisto: 13 maggio 2021 / Accettato: 13 maggio 2021 / Pubblicato: 19 maggio 2021

(Questo articolo fa parte del numero speciale [ME/CFS: Causes, Clinical Features and Diagnosis](#) - ME/CFS: Cause, caratteristiche cliniche e diagnosi)

Traduzione in italiano:

Giada Da Ros

Presidente della CFS/ME Associazione Italiana odv. (www.stanchezzacronica.it)

Ndt. “Chronic Fatigue Syndrome” in italiano può essere tradotto in vari modi: sindrome da stanchezza cronica (ora in disuso), Sindrome da Affaticamento Cronico (forse più preciso), Sindrome da Fatica Cronica. Ho scelto quest’ultima traduzione, non solo perché preferita da me e da molti altri pazienti, ma perché più legata alla sigla che rimane comunque CFS, sia in italiano che in inglese. Il termine *fatigue* invece l’ho tradotto ora “fatica” ora “affaticamento” a seconda di come mi pareva più appropriato nel contesto.

Abstract

Progettato da un gruppo di ricercatori di ME/CFS e professionisti della salute, il Network Europeo sull'Encefalomielite Mialgica/Sindrome da Fatica Cronica (EUROMENE) ha ricevuto un finanziamento dalla Cooperazione Europea per la Scienza e la Tecnologia (COST) — COST action 15111 — dal 2016 al 2020. L'obiettivo principale dell'Azione COST era quello di valutare la frammentarietà delle conoscenze esistenti e delle esperienze in materia di assistenza sanitaria per le persone affette da encefalomielite mialgica/sindrome da fatica cronica (ME/CFS) nei Paesi europei e di migliorare la ricerca e l'assistenza sanitaria coordinate in questo campo.

Facciamo un rapporto sulle raccomandazioni per la diagnosi clinica, i servizi sanitari e l'assistenza alle persone con ME/CFS in Europa, preparate dal gruppo di clinici e ricercatori di 22 Paesi e da 55 professionisti sanitari e ricercatori europei, che sono stati informati dalle persone con ME/CFS.

Parole chiave: [Encefalomielite Mialgica/Sindrome da Fatica Cronica](#); [diagnosi](#), [servizi sanitari](#), [cura](#)

1. Introduzione

1.01 Standardizzazione delle Procedure Cliniche e dei Servizi per l'Encefalomielite Mialgica o Sindrome da Fatica Cronica (ME/CFS) in Europa: le Origini

Inizialmente progettato da un gruppo di ricercatori di ME/CFS e professionisti sanitari, il Network europeo sull'Encefalomielite Mialgica/Sindrome da Fatica Cronica (EUROMENE) ha ricevuto un finanziamento dalla Cooperazione Europea per la Scienza e la Tecnologia (COST) — COST Action 15111 [1] — dal 2016 al 2020. L'obiettivo principale dell'azione COST era quello di valutare la frammentarietà delle conoscenze e delle esperienze esistenti in materia di assistenza sanitaria per le persone affette da Encefalomielite Mialgica/Sindrome da Fatica Cronica (ME/CFS) nei Paesi europei e di migliorare la ricerca e l'assistenza sanitaria coordinate in questo campo.

Uno degli obiettivi del network era quello di *definire una diagnosi clinica standardizzata per la ME/CFS per uso clinico e di ricerca*. Con la scarsità e la mancanza di integrazione delle linee guida cliniche nei Paesi europei [1], è stata identificata un'elevata necessità di affrontare le incertezze relative alla diagnosi e al trattamento e di sostenere lo sviluppo di servizi sanitari e pratiche cliniche standard per le persone con ME/CFS in tutto il continente. Facciamo qui un rapporto sulle raccomandazioni per la diagnosi clinica e la gestione della ME/CFS in Europa, preparate dal gruppo di clinici e ricercatori di 22 Paesi che partecipano alle attività della rete (compresi Paesi vicini-Bielorussia) e da 55 ricercatori e professionisti sanitari europei, che sono stati informati dalle persone con ME/CFS. I Paesi partecipanti sono Austria, Bielorussia, Belgio, Bulgaria, Danimarca, Finlandia, Francia, Germania, Grecia, Irlanda, Italia, Lettonia, Paesi Bassi, Norvegia,

Polonia, Portogallo, Romania, Serbia, Slovenia, Spagna, Svezia, Regno Unito. I nomi e le affiliazioni dei ricercatori sono elencati nel sito web di COST Action [1].

1.02 Il Burden of Disease (Carico di Malattia) per la Popolazione e la Necessità di un Migliore Riconoscimento

La ME o CFS (ME/CFS) è caratterizzata da un'intolleranza agli sforzi espressa da affaticamento profondo o patologico, malessere e altri sintomi aggravati da sforzi fisici o cognitivi a intensità precedentemente ben tollerate dall'individuo. L'intolleranza agli sforzi può essere avvertita immediatamente o tipicamente ritardata di ore o di un giorno o più dopo lo sforzo ed è associata a un lento recupero. Questa marcata e prolungata esacerbazione dei sintomi di ME/CFS, che segue l'attività fisica e, in alcuni casi, l'attività cognitiva, viene chiamata malessere post-sforzo (post-exertional malaise - PEM) e può durare diversi giorni.

Altri sintomi chiave sono il sonno non ristoratore, il deterioramento cognitivo, l'intolleranza ortostatica e il dolore, compresi i dolori muscolari e alle articolazioni e il mal di testa. I sintomi sono persistenti o ricorrenti per lunghi periodi di tempo e comportano una riduzione significativa dei livelli di funzionamento precedenti. La diagnosi è clinica, a causa dell'assenza di biomarcatori, e si basa su una storia clinica dettagliata e sull'esame fisico da parte di un medico competente [2,3,4,5]. Non esiste un trattamento causale per la patologia. Con un supporto orientato ai sintomi, molti migliorano con il tempo o imparano a gestire la malattia. Ci sono poche prove sulla prognosi a lungo termine. Tuttavia, la guarigione completa non è la norma, soprattutto negli adulti [2,3,4,5,6,7], e inoltre c'è stato un piccolo numero di studi che hanno esaminato la mortalità tra le persone con ME/CFS. Questi studi sono coerenti nel dimostrare un aumento della mortalità per suicidio, nel Regno Unito [8] e negli Stati Uniti [9,10]. Uno studio americano ha dimostrato un aumento della mortalità cardiovascolare e per cancro [11], ma questo non è stato confermato da altri studi.

I tassi di prevalenza sono stati stimati tra lo 0,1 e lo 0,7%, mentre il tasso di incidenza è di 0,015 nuovi casi/1000 anni [12]. Ciò potrebbe rappresentare da 1 milione a oltre 5 milioni di persone, probabilmente circa 3 milioni nel continente europeo, che vivono con la ME/CFS. Tuttavia, non esistono stime del carico di malattia a livello europeo [13]. Un numero molto maggiore di persone soffre di affaticamento cronico per altri motivi, e molte di loro saranno anche significativamente inabili. Almeno i 2/3 dei casi riguardano le donne [12,13] e sono colpiti soprattutto i giovani nelle fasi più produttive della vita. Tuttavia, la ME/CFS è stata segnalata in tutti i gruppi di età [14,15]. La qualità della vita delle persone affette da ME/CFS è in media inferiore a quella di altre malattie croniche o invalidanti, come la sclerosi multipla [16], il cancro, l'artrite reumatoide, la depressione [17], il diabete, l'epilessia o la fibrosi cistica [18]. I costi economici sono considerevoli [19,20,21,22,23], con ripercussioni sulle persone colpite, sulle loro famiglie e sulla società, nonché sui servizi educativi e occupazionali.

Molti non saranno in grado di lavorare o lo faranno a tempo parziale; alcuni, nello spettro più lieve della malattia, potranno lavorare a tempo pieno, ma spesso a costo di sopportare sintomi significativi e di sacrificare la vita sociale e altri interessi a causa della necessità di riposare quando

non lavorano [24,25]. In assenza di analisi economiche sui costi della malattia in Europa, stimiamo, sulla base dei dati del Regno Unito, che la ME/CFS possa costare circa 40 miliardi di euro all'anno ai servizi sanitari e alla società [22]. Esiste, tuttavia, un ampio grado di imprecisione in queste stime, dovuto alla variazione della copertura e dei costi dei servizi sanitari e del costo della vita nel continente, nonché, in molti casi, al mancato riconoscimento o alla mancata diagnosi della malattia, il che non solo contribuisce a questa imprecisione, ma può anche comportare che i pazienti vengano trattati in modo inappropriato, in quanto erroneamente diagnosticati come affetti da una malattia psichiatrica.

Nonostante il considerevole carico di malattia, i bisogni di salute delle persone affette da ME/CFS rimangono largamente insoddisfatti in Europa, come in molte altre parti del mondo. I servizi clinici per le persone affette dalla malattia sono pochi e scarsi. Un'ampia fetta di popolazione affetta dalla malattia ha un accesso molto limitato ai servizi sanitari, anche nel settore pubblico, misto e privato, a causa dell'inaccessibilità geografica, della disabilità o delle risposte prive di comprensione degli operatori sanitari. La conoscenza ancora limitata della malattia da parte degli operatori sanitari, compresi quelli delle cure primarie, che spesso sono il primo punto di riferimento per le persone affette da ME/CFS, fa sì che la diagnosi sia spesso mancata o ritardata, e non di rado i pazienti rimangono senza diagnosi e non ricevono cure adeguate per lunghi periodi di tempo. In attesa di diagnosi, i pazienti incontrano spesso difficoltà nel ricevere aiuto dai servizi sanitari e da altri servizi, e la loro sofferenza e i loro bisogni non vengono pienamente riconosciuti, non solo dagli operatori sanitari, ma anche dai datori di lavoro e dagli educatori. D'altro canto, in alcune occasioni, i pazienti vengono sottoposti a indagini eccessive, con rischi intrinseci e costi inutili per gli individui e la società. Le persone affette da ME/CFS possono facilmente rimanere intrappolate in una situazione in cui, pur non essendo in grado di portare avanti o iniziare attività lavorative o scolastiche significative, ricevono pochissime indicazioni dal settore sanitario o supporto dai servizi sociali - dove si sentono non credute e trascurate, e spesso vengono respinte dal sistema assistenziale [24]. La loro disabilità contribuisce all'isolamento sociale, che si aggiunge al loro fardello, e limita le loro possibilità di guarigione o di reintegrazione nella società.

2. Metodi

2.01 Sviluppo di Raccomandazioni

Le attività del network EUROMENE sono state organizzate in Gruppi di Lavoro (Working Groups - WG), tra cui il Gruppo Clinico, incaricato di esplorare i metodi esistenti utilizzati per la diagnosi dei casi in Europa e di sviluppare raccomandazioni per la diagnosi e il trattamento delle persone con ME/CFS nel continente. Le raccomandazioni per la standardizzazione dei criteri diagnostici per la ME/CFS da utilizzare da parte dei ricercatori europei sono contenute nel documento EUROMENE correlato [26], che consentirà la comparabilità e stime migliori.

Non abbiamo esaminato sistematicamente le prove in relazione ai criteri diagnostici e agli interventi, come è stato fatto da altri. Pertanto, le seguenti raccomandazioni sono pragmatiche

e si basano sulla valutazione collettiva e consensuale dei membri del gruppo di lavoro dei documenti chiave sulle definizioni cliniche della ME/CFS [2,4,5,6,27,28] e degli studi e delle linee guida esistenti per le valutazioni cliniche e l'assistenza utilizzate in Europa e a livello internazionale [1]. I membri del gruppo di lavoro si sono incontrati in varie occasioni (meeting dei WG) per concordare i documenti chiave e considerarli sulla base delle esperienze e delle competenze dei membri e della rilevanza per la pratica clinica in Europa. Riconosciamo che la ricerca sulla ME/CFS è ancora limitata e che, poiché assistiamo a progressi in questo campo, è necessario rivedere frequentemente queste raccomandazioni, in linea con le evidenze emergenti.

2.2 Considerazioni sulla diagnosi di ME/CFS a fini clinici

Sono stati proposti molti criteri diagnostici da utilizzare nella pratica clinica, fra i quali quelli dell'Institute of Medicine (ora, National Academy of Medicine), noto come criteri IOM, hanno ricevuto un riconoscimento internazionale. La loro relativa semplicità li rende ideali per l'uso nelle cure di base. Un editoriale pubblicato su Lancet nel 2015 [29] ha suggerito che l'adozione del nuovo nome Malattia Sistemica di Intolleranza allo Sforzo (Systemic Exertion Intolerance Disease - SEID) potrebbe portare a un cambiamento di atteggiamento e a una maggiore accettazione della patologia. Tuttavia, nonostante il fatto che il termine ME/CFS implichi una particolare patologia di base che deve ancora essere dimostrata, questo rimane il termine diagnostico più utilizzato, ed è possibile sostenere che la SEID sottovaluti la gravità della condizione, poiché l'intolleranza allo sforzo non è affatto l'unica caratteristica clinica. Il termine ME, abbreviazione di encefalomielite mialgica, in particolare, non è soddisfacente perché suggerisce che il processo patologico alla base della malattia sia un processo infiammatorio che colpisce il cervello. Mancano prove convincenti in tal senso e la verità è senza dubbio più arcana e complessa. Il termine CFS, abbreviazione di sindrome da fatica cronica, è altrettanto insoddisfacente, poiché implica che la stanchezza sia il sintomo principale della malattia, mentre in realtà le sue caratteristiche cliniche sono molto più ampie. Il termine composito ME/CFS porta quindi con sé gli svantaggi e le carenze di entrambi i termini. Lo usiamo e ne raccomandiamo l'uso, per motivi puramente pragmatici, nonostante questi problemi, poiché la maggior parte dei clinici e dei ricercatori che lavorano nel campo usano il termine e ne comprendono i difetti. Fa parte della lingua franca e consente agli operatori del settore di comunicare efficacemente tra loro e, si spera, di fare progressi che ci permetteranno, in ultima analisi, di stabilire con maggiore precisione la patologia di base, portando a sua volta allo sviluppo di una terminologia più appropriata e accurata.

Un caso di ME/CFS richiede la presenza di sintomi per almeno 6 mesi e che sono tipicamente presenti per almeno la metà del tempo (**Box 1**).

Box 1. Criteri dell'Institute of Medicine (IOM) per la diagnosi di ME/CFS

Sintomi necessari

1. Sostanziale riduzione o compromissione della capacità di impegnarsi nei livelli di attività pre-malattia (vita professionale, scolastica, sociale o personale) con fatica profonda di nuova insorgenza, che è presente da almeno 6 mesi, non è spiegata da uno sforzo eccessivo continuo o insolito e non è sostanzialmente alleviata dal riposo
2. Malessere post-sforzo (Post-exertional malaise - PEM)
3. Sonno non ristoratore

Almeno uno dei seguenti:

1. Compromissione cognitiva
2. Intolleranza Ortostatica

Per i dettagli completi, si veda Institute of Medicine (IOM), 2015 [6]

I Criteri di Consenso Canadesi (CCC) sono particolarmente adatti per la conferma della diagnosi e il sotto-raggruppamento dei casi nell'assistenza secondaria e nella ricerca (**Box 2**). Anche i criteri CDC-1994/Fukuda et al. [27] possono essere utilizzati come strumento di screening per la diagnosi nella pratica clinica, ma si raccomanda di includere nella diagnosi solo i casi con malessere post-sforzo - PEM (che è opzionale in tale definizione) (**Box 3**). Si noti che, sebbene i criteri CDC-1994 siano stati sviluppati per scopi di ricerca, sono stati spesso utilizzati per la diagnosi nella pratica clinica e sono ancora la definizione di caso preferita da alcuni in Europa.

Per i bambini si possono utilizzare i criteri IOM [6] e i criteri Rowe et al, 2019 [4] (**Box 4**). Questi ultimi si basano su 6 sintomi pediatrici cardinali e su una durata della malattia di 6 mesi; una diagnosi di "sindrome da fatica postinfettiva" (PFS) viene fatta quando i sintomi sono presenti per 3 mesi dopo un'infezione acuta. I Criteri di Consenso Canadesi [2] possono essere utilizzati anche per i bambini, come proposto da Jason et al [5,30]. Tuttavia, l'utilizzo di 3 mesi di sintomi è sufficiente per la diagnosi nei bambini e negli adolescenti.

La diagnosi sia negli adulti che nei bambini può essere sospettata più precocemente e il medico di base dovrebbe essere proattivo nell'avviare le indagini diagnostiche. La gestione iniziale e il rinvio possono essere presi in considerazione quando si sospetta la diagnosi o dopo 3 mesi dalla comparsa dei sintomi, a seconda dei casi.

Box 2. Criteri di Consenso Canadesi per la diagnosi di ME/CFS

I sintomi necessari, elencati sotto, devono essere persistenti o ricorrenti da almeno 6 mesi negli adulti (3 mesi nei bambini e negli adolescenti) e non deve essere spiegata da altre patologie. Le condizioni di esclusione devono essere escluse da una combinazione di storia clinica, esame fisico e test complementari.

- Fatica patologica
- Malessere post-sforzo e peggioramento dei sintomi
- Disfunzione del sonno
- Dolore
- Sintomi cognitivi (almeno due sintomi da una lista fornita)

Inoltre, è richiesto almeno un sintomo appartenente a due delle seguenti categorie di sintomi:

- Autonomici
- Neuroendocrini
- Immunitari

Per i dettagli completi, si veda Carruthers et al., 2003 [2] La struttura della definizione CCC negli adulti e alcuni aspetti dei criteri CDC-1994 [26] sono stati utilizzati per creare una definizione di casi pediatrici di ME/CFS [5,30].

Box 3. Criteri modificati* CDC-1994 del 1994 per la diagnosi di ME/CFS

Sintomi primari

Fatica cronica inspiegabile, persistente o recidivante, valutata clinicamente e che è:

- di nuova o definitiva insorgenza (non è di tutta la vita),
- non è il risultato di uno sforzo continuo
- non è sostanzialmente alleviata dal riposo,
- comporta una riduzione sostanziale dei livelli precedenti di attività lavorative, educative, sociali o personali.
- È associata a malessere post-sforzo (PEM)*

Sintomi addizionali

La presenza concomitante di tre o più dei seguenti sintomi:

- sostanziale compromissione della memoria a breve termine o della concentrazione,
- mal di gola,
- linfonodi dolenti,
- dolore muscolare,
- dolore multi-articolare senza gonfiore o arrossamento,
- mal di testa di nuovo tipo, forma o gravità,
- sonno non ristoratore

Questi sintomi devono essere persistenti o ripresentarsi durante 6 o più mesi consecutivi di malattia e non devono essersi manifestati prima della fatica.

* modificati per l'uso nella diagnosi clinica della ME/CFS, per includere la PEM come sintomo obbligatorio (raccomandazione EUROMENE). Fonte: Fukuda et al (1994) [27]

Box 4. Diagnosi pediatrica di ME/CFS

La diagnosi si basa su sintomi persistenti come quelli indicati di seguito:

Sintomi obbligatori:

- Funzionalità compromessa
- Sintomi post-sforzo
- Fatica

Inoltre, sono richiesti 2 dei 3 gruppi di sintomi:

- Problemi del sonno
- Problemi cognitivi
- Dolore

La diagnosi viene fatta se si applicano tutti i criteri seguenti:

- I sintomi sono persistenti da 6 mesi (o da 3 mesi se post-infezione) e almeno alcuni si manifestano quotidianamente e sono almeno di gravità moderata
- L'anamnesi, l'esame fisico e i test medici escludono altre diagnosi, tra cui i disturbi dell'apprendimento.
- Gravità dei sintomi superiore a un punteggio di cut-off prestabilito

Per i dettagli completi, si veda la fonte (Rowe et al., 2017) [4]. Per la ricerca si consiglia di utilizzare il DePaul Symptom Questionnaire Pediatric (DSQ-Ped) [5].

3. Approccio alla diagnosi e alla caratterizzazione dei pazienti

3.01 I Passi per Riconoscere i Casi di ME/CFS nella Pratica Clinica

Anamnesi clinica

L'anamnesi rivela i sintomi principali, tra cui la fatica estrema, l'affaticabilità e le difficoltà cognitive che peggiorano con lo sforzo fisico o mentale. La fatica fisica è spesso espressa come "mancanza di energia o di resistenza", profonda stanchezza o debolezza generale (**Box 5**).

La fatica mentale si esprime con problemi cognitivi, come lentezza di risposta, problemi di attenzione e di concentrazione; spesso i pazienti li definiscono "nebbia mentale" (brain-fog) e risulta in una riduzione della capacità di svolgere "compiti mentali".

Vi è una significativa intolleranza agli sforzi, sia fisici che mentali, con un aggravamento post-sforzo dei sintomi, o malessere post-sforzo (PEM). La PEM* ha tipicamente un'insorgenza ritardata, spesso notata ore dopo o il giorno successivo, e dura per periodi di tempo variabili e spesso prolungati, — ad esempio da un giorno nei casi più lievi a molti giorni o settimane nei soggetti moderatamente e gravemente colpiti.

Il sonno è caratteristicamente "non ristoratore" o "non rigenerante" e sono comuni le difficoltà nell'iniziare o mantenere il sonno.

L'intolleranza ortostatica può manifestarsi con giramenti di testa e peggioramento dei sintomi (come affaticamento, malessere, vertigini, nausea, palpitazioni) quando si assume o si persiste nella posizione eretta per un certo tempo, di solito alcuni minuti, ma può verificarsi molto presto dopo essersi alzati dalla posizione supina o fino a 10 minuti o più, a seconda della gravità della disautonomia. I soggetti più gravemente colpiti possono essere incapaci di stare in piedi per più di qualche secondo.

Il dolore può essere generalizzato e riferito alle articolazioni, ai muscoli e ai tessuti molli adiacenti, con frequenti mal di testa comunemente lamentati. Il dolore può essere migratorio e di natura variabile e non è associato a segni di artrite o miosite infiammatoria, con la tipica assenza di gonfiore o arrossamento.

Esiste una notevole sovrapposizione di sintomi tra la ME/CFS e la fibromialgia [30] e spesso viene fatta una diagnosi concomitante di fibromialgia [31,32]. Quest'ultima richiede che il dolore sia generalizzato (presente in almeno 4 regioni del corpo su 5) e diffuso e che sia accompagnato da altri sintomi, come affaticamento, sonno insufficiente e difficoltà cognitive [33].

È importante notare che i sintomi della ME/CFS portano a una sostanziale riduzione dei precedenti livelli di attività e funzionalità. Alcuni individui riusciranno comunque a lavorare o a studiare a tempo pieno, almeno per un certo periodo di tempo, ma molto spesso i pazienti non sono in grado di intraprendere o continuare a lavorare o studiare a tempo pieno, o non sono in grado di farlo affatto, e una minoranza significativa (spesso citata come corrispondente al 25% di tutti i pazienti) è praticamente confinata a casa o a letto. Le conseguenze educative, sociali ed economiche si fanno sentire, con conseguente compromissione del benessere emotivo.

*Malessere post-sforzo vorrebbe l'articolo maschile "il", tuttavia fra i pazienti è invalsa l'abitudine di usare l'articolo femminile "la" ogniqualvolta si usa la sigla PEM (*ndt*)

Box 5. Sintomi e disturbi da considerare durante l'anamnesi clinica

Sintomi chiave

- Sintomi debilitanti persistenti che includono fatica estrema o mancanza di energia, valutata in base alla compromissione della capacità di lavorare, studiare o svolgere mansioni domestiche, attività ricreative e interazioni sociali
- Sentirsi perennemente esausti o livelli di affaticamento insolitamente elevati, aggravati da bassi livelli di sforzo, posizione eretta e stress (fisico o emotivo, come infezioni o livelli di ansia elevati).
- Malessere post-sforzo o esacerbazione dei sintomi post-sforzo: qualsiasi o tutti i sintomi possono peggiorare a seguito di sforzi fisici o mentali e stress - questo può accadere immediatamente o, più tipicamente, in ritardo dopo un periodo successivo allo sforzo, ad esempio che può essere di oltre 24 ore; il recupero dei livelli precedenti di funzionamento e gravità dei sintomi può durare a lungo (in genere da un giorno a settimane).
- Disfunzione del sonno con sonno non ristoratore, cioè svegliarsi senza sentirsi riposati come ci si aspetterebbe dopo una buona notte di sonno.
- Lamentele di disturbi cognitivi, come scarsa memoria, attenzione e concentrazione, lentezza di pensiero, difficoltà di ragionamento, senso di disorientamento o "nebbia mentale".
- Dolori: dolori muscolari e articolari, che possono interessare più sedi ed essere migratori, ma senza segni locali di infiammazione; mal di testa (di tipo tensivo o emicranico); i sintomi muscolo-scheletrici esistenti possono peggiorare.

Sintomi addizionali

- Intolleranza ortostatica, definita da sintomi che si verificano solo o peggiorano in posizione eretta (in particolare quando non sono associati al movimento — cioè in posizione immobile) e migliorano stando sdraiati, ad esempio palpitazioni, tremori, giramenti di testa, vertigini, debolezza, nausea.
- Eccessiva sensibilità alle sollecitazioni e agli stimoli sensoriali come luce, rumore, variazioni di temperatura o tatto.
- Intolleranza a fattori dietetici e ambientali, come ad esempio all'alcol, intolleranze alimentari selezionate o multiple e a farmaci, nuove allergie
- sintomi simili a quelli immunitari-da infezione, ad esempio sintomi frequenti e prolungati di infezioni del tratto respiratorio superiore, come sintomi influenzali, linfonodi cervicali dolenti, mal di gola, naso congestionato, respiro corto
- Sintomi della sindrome dell'intestino irritabile
- Perdita o aumento di peso

- Sintomi-Sicca (secchezza degli occhi, della bocca o il contrario: ipersalivazione)
- Instabilità emotiva, ansia e depressione

Sintomi caratteristici

- I sintomi possono insorgere in seguito a malattie infettive o ad altri insulti, oppure insidiosamente. Sono persistenti, ma possono fluttuare di giorno in giorno o durante la giornata. Alcune persone sperimentano una temporanea remissione parziale dei sintomi, seguita da una recidiva, che può verificarsi dopo uno sforzo fisico o mentale superiore al livello di tolleranza.

Sebbene i *sintomi specifici* varino nella presentazione e nella gravità, i sintomi tendono a seguire un modello tipico di interrelazione. Ciò significa che i pazienti possono avere difficoltà a distinguere se i loro sintomi derivano dalla mancanza di energia, dal dolore o dalla privazione del sonno, per esempio.

Fatica e intolleranza agli sforzi sono sintomi chiave che non sono sempre facili da interpretare

- La *Fatica* è un sintomo principale, ma la sua descrizione e interpretazione è variabile. Di solito rappresenta una sensazione di intensa mancanza di energia fisica o di resistenza e di stanchezza mentale (ridotta lucidità mentale con lentezza di pensiero e difficoltà a comprendere ed elaborare le informazioni, a focalizzare l'attenzione e smemoratazza), che limita la capacità di intraprendere attività fisiche e mentali.
- *L'intolleranza agli sforzi è un sintomo chiave, che si riferisce alla gravità della malattia e ai precedenti livelli di funzionamento.* I soggetti più gravemente colpiti possono essere limitati nei semplici movimenti a letto, nel parlare o nell'impegnarsi in una conversazione, nel mangiare e nelle attività della vita quotidiana come andare in bagno, fare il bagno o la doccia e vestirsi), mentre i casi più lievi che in precedenza erano molto attivi (ad esempio gli atleti) possono rimanere abbastanza attivi, anche se molto meno di prima.

3.02 Esame Clinico

- L'esame fisico generale può essere del tutto normale. Tuttavia, alcuni pazienti presentano un aspetto generale di stanchezza o di malessere. Lo stato nutrizionale è di solito soddisfacente, anche se il sovrappeso o l'obesità possono derivare dall'inattività a lungo termine o come manifestazione neuro-endocrina della malattia. D'altra parte, possono essere presenti segni di perdita di peso o di basso indice di massa corporea (BMI), più comunemente nei pazienti gravemente colpiti, anche se possono far sospettare altre gravi morbidità; i segni di trascuratezza o di scarsa cura dei bisogni primari, se notati, dovrebbero sollevare preoccupazioni sul benessere del paziente. Si possono notare pallore ed estremità fredde.

- Orientamento e cognizione; i pazienti sono orientati, ma possono mostrare segni di rallentamento del pensiero, scarsa attenzione e memoria corta e non essere in grado di recuperare le parole; le consultazioni lunghe possono generare crescenti difficoltà cognitive e fisiche a mano a mano che il paziente si stanca; d'altra parte, alcuni pazienti possono mostrare segni di ansia e "stanchezza-iperattiva", in cui sono irrequieti nonostante siano molto stanchi fisicamente e mentalmente. Risposte emotive possono essere innescate quando i pazienti ripercorrono la propria storia e le difficoltà comuni sperimentate con i sintomi e la mancanza di convalida della diagnosi e del grado di disabilità, che spesso non sono evidenti a un osservatore non esperto. In generale, i pazienti sono molto motivati e disposti a fare tutto il necessario per migliorare i propri sintomi. Tuttavia, si possono osservare ansia secondaria e umore depresso, e la mancanza di motivazione o lo sconforto dovrebbero far emergere la possibilità di un basso umore associato.
- Pelle: si possono notare pallore ed estremità fredde, spesso aggravati dalla posizione eretta, che possono essere associati a una bassa perfusione periferica o a una disfunzione autonoma. Si può notare anche un arrossamento delle estremità inferiori quando si è seduti o in piedi, come conseguenza di una congestione venosa.
- Testa e collo: si possono notare linfonodi ingrossati soprattutto sul collo e possono essere dolenti, si può osservare una faringite non essudativa e spesso sono state descritte delle mezzelune cremisi nella regione oro-faringea [34].
- Torace e apparato cardiovascolare: L'esame dei polmoni e del cuore non porta di solito risultati di rilievo, ad eccezione di possibili variazioni della frequenza cardiaca e della pressione sanguigna. A riposo può essere presente una lieve tachicardia regolare. La tachicardia posturale (frequenza cardiaca in piedi >30/min in pazienti di età superiore a 20 anni e >40/min in pazienti più giovani rispetto alla posizione sdraiata o >120 frequenza cardiaca in piedi a qualsiasi età) può verificarsi immediatamente o entro 10 minuti o più dopo essersi alzati dalla posizione supina o seduta; può derivare da disautonomia o ipovolemia relativa e portare alla diagnosi di sindrome da tachicardia posturale (POTS). Alcuni pazienti sviluppano ipotensione al momento di alzarsi, a volte dopo un breve periodo di aumento della pressione sanguigna. Questi segni sono più comuni nei giovani e in alcuni pazienti sovramedicati e possono essere associati a iperemia posturale o estremità fredde.
- Addome: si esegue un esame generale standard per escludere altre patologie esplicative; non è infrequente la presenza di una lieve e diffusa dolenzia addominale.
- Muscoloscheletrico: l'aspetto delle articolazioni è di solito normale (nessun edema o arrossamento); possono essere presenti anche indolenzimento delle articolazioni e dei tessuti molli. Alcuni pazienti presentano articolazioni ipermobili o soddisfano i criteri clinici della sindrome di Ehlers-Danlos (hEDS) ipermobile [35,36], che dovrebbe essere riconosciuta come una comorbidità.

- Breve esame neurologico: di solito è normale, la affaticabilità muscolare è evidenziata da una minore forza di presa rispetto agli individui sani, o da una rapida caduta delle misure di forza di presa durante le contrazioni muscolari ripetitive, in particolare nei casi gravemente colpiti [37]. L'esame sensoriale può essere normale, anche se possono essere presenti iperalgesia o allodinia. Si possono notare difficoltà cognitive e occasionali fascicolazioni [38]. Possono essere osservati riflessi simmetrici vivaci nelle braccia e nelle gambe. L'esame dei nervi cranici è di solito normale; tuttavia, la reazione delle pupille può essere lenta. Sottili anomalie dell'andatura possono essere associate a una sensazione di instabilità, anche se il segno di Romberg completo all'esame è atipico [39]. Una breve valutazione psichiatrica può mostrare segni di disturbi d'ansia o dell'umore associati o la presenza di una diagnosi alternativa. I segni suggestivi di specifiche anomalie neurologiche o psichiatriche devono essere approfonditi.
- Nelle persone più gravemente colpite, i segni di fragilità possono essere evidenti; i pazienti possono essere praticamente confinati a letto, seduti su una sedia a rotelle, possono avere il volto pallido e gonfio, le estremità fredde e possono non essere in grado di rimanere o sentirsi molto a disagio in posizione eretta per più di qualche secondo o minuto. Vi è un senso generale di debolezza e di mancanza di resistenza e possono essere necessari brevi periodi di pausa durante la valutazione clinica, poiché il paziente diventa visibilmente stanco e mostra segni di crescente difficoltà cognitiva. All'esame neurologico formale si può osservare una riduzione simmetrica della forza muscolare degli arti e il manometro a mano mostra di solito una potenza ridotta, con valori decrescenti nelle misurazioni ripetute.

3.3 Diagnosi Differenziale

Dal momento che la stanchezza è un disturbo comune nella vita quotidiana e in associazione a una serie di problemi medici, è importante notare che la maggior parte delle persone con affaticamento continuo non è affetta da ME/CFS, ma ha piuttosto sintomi causati da altre patologie, dal benessere emotivo o da fattori legati allo stile di vita. La presenza della PEM, tuttavia, aumenta il livello di sospetto, poiché è abbastanza tipica, anche se non specifica della ME/CFS.

L'elenco delle patologie in co-morbilità e delle diagnosi differenziali è esaustivo. Alcuni esempi sono riportati nel **Box 6** e **Box 7**. Alcune patologie sono spesso presenti in concomitanza con la ME/CFS (comorbilità). Altre patologie possono potenzialmente escludere una diagnosi, se spiegano completamente o principalmente i sintomi. Tuttavia, tali condizioni possono anche essere co-morbide, quando la loro presenza non spiega la maggior parte dei sintomi e dei segni osservati. In generale, quando una di queste patologie è presente e non è ben controllata, al paziente deve essere offerto un trattamento ottimale e una stabilizzazione, prima di considerare una diagnosi di ME/CFS. Le patologie gravi devono essere esplorate precocemente ed escluse o trattate tempestivamente. L'azione è sollecitata dal sospetto clinico e dai segnali di allarme, come ad esempio: perdita di peso non intenzionale, febbre prolungata ≥ 38 C, marcatori infiammatori persistentemente elevati, anomalie significative nell'esame fisico, o ideazione suicida. Il **Box 8**

comprende le sottocategorie diagnostiche suggerite, che possono cambiare in base al quadro clinico e all'emergere di ulteriori informazioni cliniche e correlate. Si dovrebbe anche notare che alcune patologie di comorbidità si verificano in gran parte in presenza di ME/CFS e quindi la loro presenza o meno deve essere notata quando si considera se la possibile condizione di comorbidità spiega completamente i sintomi del paziente.

Box 6. Condizioni di comorbidità che non escludono la diagnosi di ME/CFS

<ul style="list-style-type: none">• Fibromialgia• Sindrome delle gambe senza riposo, disturbo periodico degli arti• Sindrome da tachicardia posturale ortostatica (POTS)• Ipotensione neuro-mediata• Sindrome dell'intestino irritabile• Intolleranze alimentari e condizioni atopiche• Lieve ansia• Lieve Depressione	<ul style="list-style-type: none">• Sindrome di Ehler Danlos di tipo ipermobile• Sindrome del dolore miofacciale• Neuropatia delle piccole fibre• Sintomi Sicca• Dolore pelvico cronico, endometriosi• Cistite Interstiziale• Tiroidite di Hashimoto; ipotiroidismo (clinicamente controllato)• Emicrania• Disturbo da attivazione mastocitaria, esofagite eosinofila
---	---

Box 7. Elenco di malattie in cui l'affaticamento può essere una caratteristica importante, che possono precludere una diagnosi di ME/CFS, se i sintomi sono per lo più o in gran parte spiegati. Possono, tuttavia, essere in co-morbilità con la ME/CFS se non spiegano pienamente i sintomi caratteristici della ME/CFS (incluse fatica, disturbi cognitivi, disfunzioni del sonno, PEM).

- Ipotiroidismo
- Iperitiroidismo
- Malignità
- Artrite reumatoide, LES, polimiosite, sindrome di Sjogren, artrite psoriasica
- Crohn, colite ulcerosa, malattia celiaca
- Sindrome da post-concussione, sindrome da post-terapia intensiva, disturbo post-traumatico da stress
- Malattie cardiache, come l'insufficienza cardiaca
- BroncoPneumopatia Cronica Ostruttiva grave o altre malattie respiratorie gravi
- Grave anemia, carenza di vitamina B12, emocromatosi
- Insufficienza renale
- Diabete mellito
- Morbo di Addison o di Cushing, iperparatiroidismo e altri disturbi endocrini
- Disturbo bipolare, schizofrenia, depressione maggiore, anoressia, bulimia, autismo
- Sclerosi multipla, miastenia gravis o altre malattie neuroimmunologiche, sindromi paraneoplastiche
- Morbo di Parkinson, Alzheimer, ictus o altra grave malattia neurodegenerativa
- Apnea notturna
- Narcolesia
- Epatite, tubercolosi, HIV/AIDS, neuroborreliosi o altre infezioni croniche
- Consumo eccessivo di alcol o di altre sostanze d'abuso

3.04 Caratterizzazione Dettagliata del Paziente, Esami di Laboratorio e di Altro Tipo

Un'ulteriore caratterizzazione del paziente può comportare l'uso di questionari standard – che possono essere auto-compilati o somministrati da un intervistatore, e di misure fisiche, utilizzate per valutare la funzionalità e la gravità della malattia. Sono utili per la valutazione di base del paziente e, se ripetuti successivamente, forniscono indicatori del decorso della malattia e la valutazione della risposta al trattamento. Le valutazioni di base riportate nel **Box 8** includono esempi di test che possono essere utilizzati di routine a questo scopo. Quando gli studi di ricerca sono collegati alla pratica clinica, possono essere utilizzati anche questi e altri questionari e strumenti [26]. Possono essere necessari ulteriori esami di laboratorio e di diagnostica di imaging per identificare potenziali comorbilità e/o per escludere altre diagnosi. Questi devono essere

guidati dalla valutazione clinica e dalla necessità di escludere condizioni gravi che possano spiegare i sintomi.

Esempi di test di screening utili per le indagini iniziali nelle cure primarie sono: emocromo completo, ferritina, enzimi epatici, funzionalità renale, funzionalità tiroidea, proteina C reattiva ad alta sensibilità (CRP) o velocità di sedimentazione degli eritrociti, elettroliti tra cui sodio, potassio, calcio, fosfato inorganico, creatina fosfochinasi e glucosio a digiuno o emoglobina glicata.

Lo screening sierologico per EBV, epatite B e C, HIV, Lyme e altre malattie trasmesse da zecche può essere utile in base alle caratteristiche cliniche ed epidemiologiche [40].

Altri esami possono essere richiesti in base alla disponibilità di risorse o secondo le indicazioni cliniche. Questi esami sono di solito riservati ai centri specializzati o vengono eseguiti attraverso l'invio ad altre specialità. Di solito sono finalizzati alla diagnosi differenziale, ma possono anche essere utilizzati per una migliore caratterizzazione della patologia o per la valutazione della funzione e della disabilità (Box 6). Tra gli esempi vi sono l'anti-CCP, l'anticorpo transglutaminasi, il cortisolo mattutino, la vitamina B12, l'NT-pro BNP e la vitamina D3 o 25(OH)D. In alcuni casi può essere richiesto uno screening autoimmune esteso, test di allergia, livelli sierici di triptasi e/o differenziazione dei linfociti. La diagnostica per immagini e altri esami specialistici possono essere appropriati in alcuni casi, ma di solito sono riservati a centri specializzati, ad esempio la risonanza magnetica del cervello o della colonna vertebrale, il test da sforzo cardiopolmonare (CPET), il pannello di test cognitivi, l'ecocardiografia, il tilt test o lo standing test.

I risultati degli esami spesso non mostrano nulla di rilievo, anche se si possono osservare sottili anomalie [40]. I marcatori infiammatori di routine di solito non sono elevati nella ME/CFS. Una bassa CK suggerisce la gravità della malattia o livelli di attività fisica molto bassi [41]. L'elevazione di LDH e GPT/GOT si riscontra in un sottogruppo di pazienti. È possibile riscontrare un NT-pro BNP elevato, associato a un volume cardiaco più basso [42]; questo aspetto dovrebbe essere investigato ulteriormente. Un sottogruppo di pazienti presenta livelli ridotti di IgG/A/M e/o deficit della sottoclasse IgG [43]. Anomalie marcate dovrebbero sollevare il sospetto di una diagnosi alternativa.

Box 8. Valutazioni di base e aggiuntive che possono essere raccomandate per i servizi di assistenza secondaria per la ME/CFS

Dominio o situazioni cliniche specifiche	Valutazioni cliniche, di laboratorio e di imaging o strumenti di misurazione
VALUTAZIONI DI BASE	
Valutazione della gravità	UKMEB-PQsymp; DPQ, RAND-36, Scale analogiche del dolore e della fatica

Screening della disabilità	Scale di riepilogo del RAND-36 (riepilogo delle componenti fisiche e mentali)
Potenza muscolare e salute generale	Misure della presa della mano, Dinamometro
VALUTAZIONI ADDIZIONALI	
Test di routine non eseguiti di recente e giustificati clinicamente	Test che si ritengono appropriati
se l'anamnesi clinica suggerisce un'autoimmune o un'immunodeficienza	ANA, ENA, TPO, AMA, APA, immunoglobuline e altri in base ai risultati clinici
Gravi sintomi neurocognitivi, che aumentano i rischi per i pazienti	Test neurocognitivi - ad esempio la batteria di test Creteil (Auon Sebaiti et al; presentato a Cortex*); NIH CDE Toolbox (National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS), 2018) [48]
Neuro-imaging, se necessario, per ulteriori indagini neurologiche.	Risonanza magnetica, TAC
Sospetto di apnea ostruttiva del sonno	Studi del sonno, polisonnografia;
Segni di neuropatia delle piccole fibre, neuropatia periferica, sintomi muscolari marcati, risultanze periferiche oggettive	Raramente sono necessari studi di conduzione nervosa, elettromiografia (EMG), biopsia cutanea (per la densità delle fibre nervose intradermiche) o muscolare.
POTS, intolleranza ortostatica	Tilt table test o ripetuta frequenza cardiaca e pressione sanguigna supini e in piedi (standing test)
Valutazione oggettiva della PEM o della disabilità	CPT di 2 giorni (usare con cautela perché può causare o aggravare la PEM)
Altri test più recenti che possono essere utili	Metabolomica, ad esempio quella rivelata dall'analisi degli acidi organici

e degli aminoacidi nelle urine e nel siero, pannelli di citochine e autoanticorpi contro recettori come i recettori adrenergici.

* una selezione o l'intera gamma di test può essere condotta di routine o a supporto della valutazione della disabilità. AMA: Anticorpi antimitocondriali. ANA: Anticorpi anti-nucleari ENA. Antigeni nucleari estraibili. APA: Anticorpi antifosfolipidi. CPT: test cardio-polmonare. DPQ: DePaul Symptoms Questionnaire. ENA: antigeni nucleari estraibili. PEM: malessere post-sforzo. POTS: sindrome da tachicardia posturale ortostatica. TPO: Perossidasi tiroidea UKMEB PQsym: Questionario per i partecipanti alla ME/CF del Regno Unito

3.5 I passi per riconoscere il paziente con ME/CFS nella pratica clinica

Nessuno dei criteri utilizzati negli adulti è stato validato per la diagnosi di ME/CFS pediatrica. La diagnosi di ME/CFS nei bambini è particolarmente difficoltosa per due motivi principali: innanzitutto, i bambini più piccoli potrebbero non riferire accuratamente i sintomi e ritenere la fatica normale, quando non ricordano l'esperienza di piena salute. In secondo luogo, ci sono differenze nel modo in cui i bambini percepiscono e riferiscono i sintomi della malattia, e la segnalazione dei genitori può non riflettere sempre accuratamente l'esperienza dei bambini. Per tenere conto di quest'ultimo aspetto, la ME/CFS pediatrica dovrebbe essere diagnosticata se si soddisfano i criteri CCC da appena 3 mesi e se non sono state identificate altre malattie sottostanti (**Box 2**). A causa delle differenze nelle manifestazioni e nel loro accertamento nei bambini, rispetto agli adulti, nel 2006 [30], e modificata nel 2018 [5], è stata pubblicata una definizione di caso pediatrico che utilizza la struttura della definizione dei CCC 2003 per gli adulti e alcuni aspetti dei criteri CDC-1994. Più recentemente, un gruppo di pediatri esperti ha proposto un "Foglio di lavoro diagnostico clinico" [4] (**Box 4**). Questa guida fa riferimento alla "compromissione delle funzioni" o a una "riduzione sostanziale della capacità del bambino di partecipare ad attività personali, educative e/o sociali" associate alla fatica e alla PEM come sintomi cardinali. Altri sintomi, inclusi mal di testa, mialgia, dolori articolari, mal di gola, linfonodi dolorosi e dolore addominale, sono conteggiati come "dolore" [4].

I sintomi di solito iniziano in modo acuto, spesso in seguito a sintomi di infezione, ad esempio sintomi influenzali o gastroenteriti, ma possono avere un esordio insidioso o episodico. Nei bambini, circa la metà dei casi di ME/sindrome da fatica postinfettiva si manifesta dopo la tipica mononucleosi infettiva associata al virus di Epstein-Barr (EBV) [44,45,46]. I sintomi di solito fluttuano per tipo e gravità (soprattutto nelle prime fasi della malattia), con i pazienti che tipicamente riferiscono giorni "buoni" e "cattivi". Un'analisi più attenta dell'andamento dei sintomi può rivelare una correlazione con sforzi fisici o mentali.

I professionisti delle cure primarie possono sospettare una diagnosi nei bambini e negli adolescenti che presentano una persistente o ricorrente compromissione della funzionalità da moderata a grave, fatica e sintomi post-sforzo, soprattutto se associati a sintomi autonomici, disturbi del sonno, problemi neurocognitivi e dolore (ad esempio, mal di testa e dolore addominale), in seguito all'anamnesi, all'esame clinico e agli esami di routine che escludono altre

diagnosi che potrebbero spiegare i sintomi. Raccomandiamo ai pediatri di utilizzare i criteri completi di Rowe et al (2017) [4] come parte dell'approccio diagnostico e i criteri CCC 2003 [2] se i sintomi sono presenti da 3 mesi.

3.6 Categorie Diagnostiche

Una proposta di caratterizzazione diagnostica dei pazienti, che si basa sulle precedenti definizioni dei criteri di malattia, è mostrata nel **Box 9**, che suggerisce anche variabili di stratificazione che possono essere utilizzate per sotto-raggruppare i casi.

Box 9. Categorie diagnostiche e sottogruppi

Descrizione dei sintomi

Fatica prolungata: fatica profonda e persistente o mancanza di energia, di solito (ma non necessariamente) accompagnata da altri sintomi; deve essere presente da almeno un mese

Fatica cronica (CF): fatica persistente o mancanza di energia, che porta a una riduzione dei livelli di attività per oltre 3-6 mesi*. Può essere spiegata da una patologia diversa dalla ME/CFS (per esempio, la fatica correlata al cancro), o non spiegata ("stanchezza cronica idiopatica"). Non richiede altri sintomi tipicamente riscontrabili nella ME/CFS.

Fatica post-infettiva o malattia post-virale (PIF o PVI): Complesso di sintomi di nuova insorgenza che comprende una stanchezza profonda e persistente con intolleranza all'esercizio fisico in seguito a una causa scatenante infettiva e che non è altrimenti spiegato da una patologia diagnosticata o dallo stile di vita. Di solito è accompagnato da almeno altri 2 sintomi** tra: malessere post-sforzo, sonno non ristoratore o di scarsa qualità, sintomi cognitivi o autonomici per almeno 3 mesi (cioè, si tratta di un sottogruppo di pazienti con fatica cronica in cui l'eziologia virale è chiara).

Categorie diagnostiche

- **ME o ME/CFS:** fatica persistente o mancanza di energia, che porta a una riduzione dei livelli di attività che dura da 3 a 6 mesi, quando i criteri diagnostici secondo i criteri IOM o i Criteri di Consenso Canadesi sono pienamente soddisfatti per gli adulti, e i criteri CCC o Rowe sono pienamente soddisfatti per i bambini
- **ME/PVFS (ME/Sindrome da Fatica Post-Virale o sindrome da fatica post-infettiva):** Come per la ME/CFS, quando i sintomi seguono un'infezione presunta o confermata (per esempio, la sindrome da fatica post-COVID-19, la sindrome da fatica post-monucleosi, ME/CFS post-Lyme) (N.B. Questo non esclude che in altri casi vi siano fattori scatenanti diversi dalle infezioni all'origine della malattia)

- **Fatica Cronica non-ME:** casi di fatica cronica che non soddisfano i criteri diagnostici per la ME/CFS, della durata di almeno 3-6 mesi, ma sono attribuibili ad altre cause sottostanti.
- **ME/CFS di eziologia combinata:** quando i sintomi sono attribuiti a una combinazione di ME/CFS e una o più altre malattie note, ad esempio ME-CFS e diabete di tipo 2 (NB: questa non è di per sé una diagnosi, che richiede l'identificazione della malattia o delle malattie a cui la condizione è attribuibile).

Esempi di categorie di stratificazione:

- gruppo di età (ad esempio, bambini, adulti, anziani), genere sessuale
- Insorgenza della malattia: acuta o graduale; post-infezione, a seguito di altri fattori scatenanti, ad esempio esposizione ambientale
- Presenza di comorbidità, per esempio fibromialgia, ipermobilità, disturbi dell'umore lievi
- Fase della malattia (o durata della malattia), ad esempio malattia iniziale, conclamata e complicata (Nacul et al, 2020) [7]
- Gravità (in base al punteggio dei sintomi o alle misure di funzionalità); un'ampia categorizzazione di grave/non grave si basa sull'essere virtualmente confinati in casa o in grado di stare regolarmente fuori casa. I casi molto gravi sono praticamente confinati a letto.
- Fenotipo clinico: basato sulla predominanza dei sintomi per tipo (ad esempio, in base ai sottogruppi di sintomi dei criteri canadesi); ad esempio, fenotipi neuro-cognitivi, immunitari, del sonno. (NB. Esistono fenotipi clinici distinti nella ME/CFS che possono essere identificati dai dati di espressione genica [47,48]). Uno studio ha identificato sette sottotipi genomicamente derivati di ME/CFS che manifestano fenotipi distinti [49,50].
- Fenotipo molecolare: cioè basato su profili ben definiti in base ai risultati di indagini specialistiche, ad esempio metaboliche, immunologiche.

* I criteri CCC 2003 [2], IOM 2015 e Rowe, 2017 [6] richiedono 6 mesi di sintomi; i medici esperti dovrebbero essere in grado di diagnosticare gli adulti con 3 mesi di sintomi. Per i bambini, i criteri CCC richiedono 3 mesi [2], mentre Rowe, 2017 [4] richiede 3 mesi nei casi post-infettivi.

** il criterio dei 2 sintomi aggiuntivi non è richiesto quando i sintomi della fatica possono essere chiaramente collegati all'infezione scatenante e non sono spiegati da altre patologie.

Il disturbo dello spettro della fatica cronica (CFSd) è un termine comprensivo e può essere usato per riferirsi a una profonda fatica persistente per oltre 3-6 mesi associata ad altri sintomi, comprese le seguenti sottocategorie: (a) casi che soddisfano i criteri diagnostici per la ME/CFS; (b) casi che non soddisfano pienamente i criteri diagnostici (CFSd non ME) ma che non possono essere spiegati altrimenti; (c) casi totalmente o parzialmente spiegati da altre malattie note per causare la fatica cronica (CFS associata-a-malattia; o ME/CFS di eziologia combinata).

Raccomandazioni per l'assistenza sanitaria

I professionisti delle cure primarie hanno un ruolo importante nella diagnosi iniziale, compresa la considerazione di patologie alternative che portano a sintomi simili. È importante notare che molti sintomi comunemente riportati nella ME/CFS hanno una bassa specificità di malattia e possono verificarsi in diverse patologie. L'esordio infettivo acuto e la PEM dovrebbero sempre indurre a considerare la ME/CFS. Sebbene la conferma diagnostica possa richiedere un periodo di 3-6 mesi, è importante considerare la diagnosi nelle fasi più precoci, in modo da poter iniziare la gestione della malattia e non ritardare la diagnosi e il trattamento di malattie alternative (si veda **Box 7**).

Un'attenta anamnesi, che includa la storia sociale e occupazionale e le circostanze associate all'inizio dei sintomi e ai successivi progressi, fornirà indizi significativi sulla diagnosi. È necessario ottenere informazioni sui trattamenti attuali e precedenti, compresi i farmaci e gli integratori prescritti e da banco, nonché le strategie di autogestione e le terapie alternative. È importante verificare la presenza di farmaci potenzialmente in grado di provocare affaticamento, nonché di sintomi autonomici e di altro tipo. L'esame fisico e gli esami del sangue di routine sono necessari per aumentare l'accuratezza diagnostica e individuare condizioni alternative che spieghino i sintomi [51].

I pazienti con ME/CFS tendono a essere multisintomatici e spesso hanno una lunga storia clinica, che può includere vari tentativi falliti di ottenere una diagnosi e un trattamento. Non sono rare le indagini multiple precedenti, ma spesso i sintomi presentati vengono scartati dai medici come "esagerati" o "immaginari", legati all'eccesso di lavoro o di studio o all'umore. Questo scenario può essere evitato attraverso il riconoscimento e la diagnosi precoci, che si basano su una migliore conoscenza della malattia e sulla formazione dei medici e degli altri operatori sanitari. Quando si sospetta una diagnosi nell'ambito delle cure primarie, sono giustificate revisioni periodiche, in cui si esplora la possibilità di diagnosi alternative e si mettono in atto le strategie di gestione iniziali. In questi casi, può essere utile chiedere al paziente di registrare i propri sintomi e altri parametri di salute utilizzando strumenti standard prima delle consultazioni di follow-up (vedi Valutazioni di Base, **Box 8**).

Può essere utile educare i pazienti prima, durante e dopo il consulto, e si dovrebbero raccomandare materiali educativi affidabili, ad esempio opuscoli o online, video e altri materiali

informativi online. Questi dovrebbero trattare i concetti e le raccomandazioni pratiche per fare *pacing* (il *pacing* è uno strumento di autogestione per l'attuazione di una strategia progettata per aiutare le persone a vivere all'interno della propria soglia energetica, a ridurre al minimo la PEM e a migliorare la qualità della vita [52]) con adeguati periodi di riposo o pause nell'attività, l'igiene del sonno e le strategie di gestione del dolore. Sia le attività fisiche che mentali devono essere svolte in modo da evitare lo sforzo eccessivo, che può innescare un aggravamento dei sintomi post-sforzo o "crolli", e come strategia chiave per ottimizzare le possibilità di recupero. Un obiettivo principale delle attività educative è quello di mettere il paziente in condizione di autogestirsi e di avere il controllo della propria malattia e del processo di guarigione.

3.08 Criteri per l'invio a servizi specialistici

Sebbene con una buona formazione dei medici di base, la diagnosi e il monitoraggio delle persone con ME/CFS nell'ambito delle cure primarie siano possibili e auspicabili, in alcune circostanze può essere indicato il rinvio a servizi specialistici (**Box 10**), ossia per la conferma della diagnosi, in caso di dubbio; per i casi che possono beneficiare di un'équipe multidisciplinare con competenze specifiche, compresi i trattamenti farmacologici o la cura di persone con malattia grave o complicata; e per una gamma di servizi offerti, come la terapia occupazionale, *counselling* di supporto, l'educazione all'autogestione e alla gestione dell'energia/attività con il "*pacing*", i servizi sociali e la consulenza per l'accesso al sostegno della comunità, per esempio per questioni educative, occupazionali e sociali, come i sussidi (vedi sotto sui servizi secondari). Anche i pazienti con malattia più recente, come quelli con meno di 1-2 anni di sintomi e i giovani (bambini, adolescenti e giovani adulti) possono trarre beneficio dall'invio per l'inizio della terapia multicomponente, poiché un invio precoce a questa età può influire particolarmente sulla prognosi a lungo termine. I soggetti più gravemente colpiti, compresi quelli confinati a casa o a letto e i disabili gravi, pure dovrebbero essere prioritariamente indirizzati, soprattutto se sono disponibili visite a domicilio o telesoccorso e dove è necessario un supporto occupazionale, educativo e per la disabilità. Si noti che alcuni casi possono essere meglio affrontati con l'invio a servizi alternativi, soprattutto nei casi in cui i servizi per la ME/CFS o le Malattie Croniche Complesse (Complex Chronic Diseases - CCD) non sono ben sviluppati, come ad esempio i servizi di gestione del dolore, riabilitazione, neurologia, psichiatria e reumatologia.

Box 10. Esempi di criteri per l'invio ai servizi secondari da parte di persone affette da ME/CFS

Conferma della diagnosi

Giovani

Casi gravi o disabilità significativa, soprattutto se il supporto locale è limitato

Breve durata dei sintomi (meno di 1 o 2 anni)

Rapido deterioramento dei sintomi

Malattie complesse, in cui la diagnosi e il trattamento sono impegnativi

Impossibilità di fornire un'assistenza adeguata nella comunità o quando la gestione e il trattamento sono disponibili solo presso i servizi specializzati.

3.9 Il ruolo continuo dell'assistenza primaria e del medico di base

In generale, indipendentemente dall'invio alle cure secondarie, quando possibile, l'équipe di cure primarie dovrebbe continuare ad assumersi la responsabilità della cura e del monitoraggio a lungo termine del paziente con ME/CFS e del suo trattamento, quando possibile in collaborazione con l'équipe specialistica. Ciò include la facilitazione della fornitura di supporto emotivo, di assistenza sociale e di medicina del lavoro, nonché di consulenza medica agli insegnanti, ai datori di lavoro e a chi si prende cura del paziente, in risposta ai bisogni specifici del paziente. Ciò potrebbe comportare l'accesso a risorse nella comunità, come fisioterapia, terapia occupazionale o dietologia, oppure visite a domicilio da parte dell'équipe di cure primarie (soprattutto per i soggetti più gravemente colpiti), ad esempio da parte di infermieri di quartiere. Il sostegno all'autogestione, all'istruzione e alle attività lavorative può richiedere ulteriori contatti con i pazienti e i loro caregiver/familiari, nonché con gli educatori e i datori di lavoro. In questo caso, i materiali educativi online possono essere utili, così come le attività educative di gruppo per i pazienti. L'organizzazione dell'assistenza alle persone affette da ME/CFS e in particolare a quelle gravemente colpite può essere complessa e richiedere la comunicazione del professionista delle cure primarie con altri di varie discipline.

Il fornitore di cure primarie avrà ancora grandi responsabilità nella ricerca di diagnosi alternative, dove rilevanti e dettate dal giudizio clinico, e nell'affrontare le comorbidità e altre malattie che possono non essere direttamente correlate alla diagnosi di ME/CFS, e nel fare riferimento a diverse specialità, come appropriato. Gli approcci farmacologici e non farmacologici al trattamento e ai progressi clinici dovrebbero essere riesaminati. È importante considerare che i pazienti con ME/CFS possono essere più sensibili a una gamma di farmaci; questo deve essere considerato anche quando si trattano altre patologie, tenendo presente anche la possibilità di interazioni farmacologiche.

Inutile dire che la forza dei servizi di assistenza primaria e secondaria in particolari contesti sarà importante per determinare i ruoli a ciascun livello di assistenza e le migliori modalità di

collaborazione tra i servizi a diversi livelli. Ci rendiamo conto dei limiti di accesso e di fornitura di servizi nell'assistenza primaria in molti luoghi, e sarà necessario trovare soluzioni locali in linea con le esigenze e le risorse locali. La sanità virtuale o il supporto virtuale dallo specialista all'équipe di cure primarie possono avere un ruolo importante.

4. Il Consulto Specialistico sulla ME/CFS

4.1 Preparazione al Consulto e Sala d'Attesa

Prima del consulto specialistico, può essere utile ottenere informazioni rilevanti, utilizzando questionari standardizzati o dati/informazioni ottenute in altro modo, che possono essere utili per la conferma diagnostica, la caratterizzazione dei sintomi e della loro gravità e l'impatto sulla vita. I moduli possono anche essere utilizzati come informazioni cliniche di base per monitorare l'andamento della malattia e la risposta alla gestione o al trattamento. Questi possono essere compilati prima del consulto.

I questionari standard includono l'UKMEB Symptoms Assessment Questionnaire (SAQ) [53], per aiutare la diagnosi, e il Participant Phenotyping Questionnaire (PPQ), per fare un profilo della gravità [54] o il De Paul Questionnaire, che consente la diagnosi e la profilazione della gravità dei sintomi [6]. L'impatto sulla funzionalità e sulla qualità della vita può essere misurato con strumenti standard, come il Rand-36 [55,56], alcuni dei quali sono stati validati in molte lingue. La Epworth Sleepiness Scale [57] può essere utilizzata per valutare l'eccesso di sonnolenza diurna e come screening per l'apnea ostruttiva del sonno. Altri strumenti possono essere utilizzati per valutare i disturbi dell'umore, ad esempio neuroQOL [58] o HADS [59] per la depressione e l'ansia, o GAD-7 [60] per l'ansia. La gravità della fatica può essere misurata con strumenti validati per la ME/CFS, ad esempio, la scala di gravità della fatica [61]; le scale visive come le scale analogiche del dolore e della fatica sono semplici da usare [62,63]. Lo stesso vale per i disturbi del sonno (ad esempio il Pittsburgh Sleep Quality Index [64]) e per i sintomi autonomici (ad esempio, Compass 31 [65]). Una diagnosi di fibromialgia può essere stabilita con un buon grado di affidabilità dall'annotazione della sintomatologia dolorosa nella rappresentazione pittorica del corpo umano [66]. Lo stesso vale per la valutazione delle sindromi da ipermobilità, utilizzando i criteri di Beighton [35].

4.02 Conferma della Diagnosi e Ricerca Continua di Diagnosi Alternative e Comorbidità

L'elenco delle diagnosi differenziali della fatica è esaustivo. Alcuni esempi sono elencati nel Box 7. Alcune patologie sono spesso presenti in concomitanza con la ME/CFS (co-morbidità). Altre patologie possono potenzialmente escludere una diagnosi, se possono spiegare completamente o principalmente i sintomi. Tuttavia, tali patologie possono anche essere co-morbide, quando la loro presenza non spiega la maggior parte dei sintomi e dei segni osservati.

Per la conferma della diagnosi, raccomandiamo l'uso dei Criteri di Consenso Canadesi sia negli adulti che nei bambini [2]. Ulteriori strumenti per gli adulti sono i criteri dell'Institute of Medicine [6] e il "Diagnostic Work Sheet" pediatrico [4] per i bambini e/o il DSQ-PED [5]. È necessario tenere in piena considerazione la diagnosi differenziale e le co-morbilità, e non si può sottovalutare la necessità di un'anamnesi dettagliata, di un esame fisico e di test complementari, se appropriati. Ulteriori esami possono essere raccomandati nelle strutture di assistenza secondaria, in base alla necessità di supportare la diagnosi di ME/CFS e/o la gravità, e per la diagnosi differenziale. Il **Box 8** elenca alcune valutazioni che possono essere suggerite. Quelle contrassegnate sono suggerite per essere eseguite di routine alla prima valutazione, mentre altre dovrebbero essere valutate caso per caso, sulla base della presentazione clinica. Il test RAST per allergie specifiche, l'ecocardiografia e la sierologia per malattie infettive specifiche, in base alle informazioni cliniche ed epidemiologiche, sono altre modalità che possono essere prese in considerazione.

Il trattamento per i bambini e i giovani dovrebbe di solito essere iniziato da un pediatra o da un centro specializzato nella cura secondaria della ME/CFS che includa un pediatra.

Può essere necessario un ulteriore rinvio, quando si prospettano diagnosi alternative. Questo può includere il rinvio alla neurologia o alla clinica della sclerosi multipla (SM), all'oftalmologia, all'otorinolaringoiatria, all'immunologia (autoimmunità, disfunzioni immunitarie), all'allergologia, all'ortopedia, alla terapia fisica, alle malattie infettive (malattie legate ai viaggi), alla psichiatria, alla gastroenterologia.

4.3 Gestione e Trattamento

In assenza di un trattamento specifico per la malattia, i ruoli chiave dell'operatore sanitario comprendono la conferma della diagnosi, la spiegazione al paziente dell'importanza di evitare sforzi eccessivi e stress mentale, il "pacing" e la somministrazione di farmaci sintomatici, se necessari e appropriati per il paziente. È importante un regolare monitoraggio, in cui si valutano i progressi e si considera l'eventuale sviluppo di nuove diagnosi e comorbilità, mentre si rivede il piano di gestione. Il termine "pacing" si riferisce all'interruzione delle attività fisiche o mentali con periodi di riposo, prima che si raggiunga o si preveda un livello significativo di stanchezza o di esacerbazione dei sintomi a seguito di uno sforzo, ad esempio la PEM, che può verificarsi molte ore dopo lo sforzo. Una regola generale è la raccomandazione di mantenere l'attività per 2/3 del tempo o dell'intensità che ci si aspetta (in base all'esperienza precedente) possa causare sintomi post-sforzo, tuttavia, la flessibilità deve essere esercitata in modo da riflettere le esigenze e le circostanze particolari dei singoli pazienti.

L'obiettivo del programma di gestione/trattamento è quello di trattare i sintomi che affliggono di più (disturbi del sonno, dolore, intolleranza ortostatica e altri) e di mettere il paziente in condizione di controllare i sintomi e la malattia, incoraggiandolo a fidarsi delle proprie esperienze e a migliorare la sua consapevolezza delle attività e degli ambienti in cui può far fronte senza esacerbare i sintomi, e a regolare il proprio livello di attività in modo adeguato. Il programma

dovrebbe mirare a ottimizzare la capacità del paziente di mantenere la funzione nelle attività quotidiane, essendo il più attivo possibile all'interno dei propri limiti, per poi estendere delicatamente tali limiti" [2]. Questo può essere impegnativo, soprattutto nei soggetti più gravemente colpiti, che possono essere in grado di tollerare solo livelli molto bassi di attività; i soggetti con forme meno gravi di malattia hanno la probabilità di "strafare" e di conseguenza possono avere frequenti esacerbazioni dei sintomi ("crolli").

Studi recenti suggeriscono che la terapia cognitivo-comportamentale (CBT) può avere un ruolo nella gestione della ME/CFS. Potrebbe avere benefici a lungo termine nella fatica cronica [67], ma ci sono poche prove di questo e deve essere usata con molta attenzione per evitare afflizione [68]. Va tenuto presente che si tratta di una terapia di supporto e non curativa [69].

I dispositivi indossabili possono aiutare a misurare oggettivamente gli schemi di attività e di sonno e, in alcuni casi, la variabilità della frequenza cardiaca [70]. Possono essere combinati con un diario dei sintomi, che aiuterà l'interpretazione dei sintomi e la gestione.

4.4 Partnership Professionista-Paziente: Competenza Condivisa, Autogestione e Supporto

È importante stabilire un rapporto di sostegno e collaborazione con la persona con ME/CFS e, se opportuno, con chi la assiste. Il coinvolgimento della famiglia può essere essenziale, soprattutto per i bambini e i giovani e per le persone con ME/CFS grave. Dovrebbe essere coinvolto uno specialista sanitario nominato per coordinare l'assistenza alla persona con ME/CFS. Le informazioni alle persone in tutti gli stadi della malattia devono essere in accordo con le circostanze della persona, compresi i fattori clinici, personali e sociali. Le informazioni devono essere disponibili in diversi formati, a seconda dei casi (materiali stampati, video elettronici e audio).

La partnership medico-paziente, le scelte informate e la minimizzazione dei rischi sono componenti essenziali dell'assistenza. La partnership tra paziente e operatori sanitari dovrebbe basarsi sulla fiducia e considerare le loro interazioni come incontri tra due esperti con background diversi ma complementari (il paziente e l'operatore sanitario), che riconoscono la conoscenza incompleta della malattia e della sua gestione. Dovrebbero essere applicati i principi di base della gestione, ma spesso possono essere tentati diversi trattamenti (preferibilmente uno alla volta, sulla base di tentativi ed errori) e rivalutati in base alla risposta o ai potenziali effetti avversi. In questo caso la forza della partnership diventa ancora più importante, in quanto i partner si impegnano in un percorso in cui l'incertezza viene gradualmente sostituita da una crescente comprensione della malattia/del processo di salute, mentre le strategie di trattamento e gestione vengono regolarmente riviste e adattate alle caratteristiche e alle preferenze del paziente. L'eccesso di indagini e di trattamenti è scoraggiato, ma un approccio molto passivo alla malattia può anche essere controproducente, e tale scoraggiamento non deve portare a negare ai pazienti il trattamento o gli esami necessari per monitorare i cambiamenti della loro patologia.

4.5 Gestire le aspettative dei pazienti

È essenziale che il professionista sia franco nello spiegare i limiti attuali del trattamento e la comprensione della potenziale fisiopatologia, nonché l'approccio alla gestione dei sintomi. In questo modo si potranno risolvere le discrepanze tra le aspettative dei pazienti e quelle dei medici e si creeranno le condizioni per un rapporto paziente-medico aperto e positivo, in cui i pazienti siano in grado di fare scelte informate.

Non esistono trattamenti farmacologici o cure note per la ME/CFS. Tuttavia, i sintomi possono essere gestiti come nella normale pratica clinica. I medici possono considerare di iniziare il trattamento sintomatico a dosi più basse del solito, a causa della frequente sensibilità ai farmaci in questa popolazione. La dose può essere aumentata con cautela. Il trattamento e la prescrizione ripetuta possono essere continuati nelle cure primarie, a seconda delle preferenze del paziente e delle circostanze locali.

4.6 Trattamenti Non-Farmacologici per il Sollievo dei Sintomi e Terapie di Sostegno Disponibili

Le raccomandazioni ritenute appropriate sono riportate nel **Box 11**. È importante che siano fornite da professionisti con esperienza nella ME/CFS.

Box 11. Raccomandazioni per un approccio terapeutico non farmacologico per alleviare i sintomi della ME/CFS

Dolore

- Rilassamento / meditazione
- Metodi di manipolazione (es. fisioterapia, agopuntura e digitopressione.)

Sonno

- Igiene del sonno
- Strategie di rilassamento

Disfunzione autonoma/POTS

- Calze
- Aumentare l'assunzione di acqua (>2 litri/giorno) o di soluzioni reidratanti, bevendo frequentemente.
- Aumento dell'assunzione di sale
- Dormire con i piedi in posizione più alta (qualche centimetro più in alto, aumentando molto lentamente ogni notte, fino a raggiungere il livello di tolleranza)

Dieta

- Dieta sana e bilanciata
- Dieta anti-infiammatoria
- Ridurre l'ingestione di carboidrati semplici
- Assunzione adeguata di liquidi
- Ingestione adeguata di proteine
- Aumentare gli acidi grassi insaturi e gli acidi grassi omega-3
- Si possono provare diete di esclusione con il supporto del dietologo, anche per gli alimenti con intolleranze segnalate dal paziente. Può valere la pena provare a evitare il glutine, il lattosio e il fruttosio per alcune settimane per verificare se i sintomi migliorano [71].

Misure di sostegno

- "Pacing" e la gestione delle attività per lavorare con la soglia energetica [72]
- Terapie di supporto che potrebbero aiutare ad affrontare i cambiamenti di vita dovuti ai sintomi, all'interno della "soglia energetica", e counselling o psicoterapia
- Terapia occupazionale fornita da professionisti con esperienza in pazienti affetti da ME/CFS

- Operatori sociali che possono aiutare con l'assistenza sociale
- Esigenze educative: i settori dell'assistenza e dell'istruzione devono essere coinvolti nella pianificazione e nell'assistenza ai pazienti colpiti, in particolare ai bambini, agli adolescenti e ai giovani adulti.

Un punto di vista professionale sulla gestione e il sollievo dei sintomi

Periodi di riposo e di "pacing" sono componenti importanti di tutte le strategie di gestione dei pazienti con ME/CFS. I medici dovrebbero consigliare le persone con ME/CFS sul ruolo di un riposo adeguato, su come introdurre le pause nella loro routine quotidiana e sulla loro frequenza e durata che possono essere appropriate per ciascun paziente. Un riposo eccessivo può essere controproducente, tranne che nelle fasi iniziali della malattia, nei soggetti molto gravi o nei casi di esacerbazione acuta; è quindi importante introdurre attività fisiche e cognitive di "basso livello", a seconda della gravità dei sintomi. La gestione del sonno è adattata all'individuo, vengono spiegati il ruolo e gli effetti del sonno disordinato, vengono identificate le comuni alterazioni della disfunzione del sonno che possono esacerbare i sintomi della fatica; comuni manifestazioni includono insonnia, ipersonnia, inversione del sonno, alterazione del ciclo sonno-veglia e sonno non ristoratore. Il professionista fornisce consigli generali o una buona igiene del sonno e incoraggia cambiamenti gradualmente nello schema del sonno. Le tecniche di rilassamento adatte alla ME/CFS dovrebbero essere proposte per la gestione del dolore, dei problemi di sonno e dello stress o dell'ansia in comorbidità. Gli esempi includono la visualizzazione guidata, le tecniche di respirazione, che possono essere incorporate nella routine quotidiana e nei periodi di riposo, mentre la mindfulness può essere utile come modulatore del sistema nervoso simpatico. Sebbene le diete di esclusione non siano generalmente raccomandate per la gestione della ME/CFS, molte persone le trovano utili per alcuni sintomi, compresi quelli intestinali. Il paziente può tentare una dieta di esclusione o una manipolazione dietetica sotto la guida e la supervisione di un professionista, ad esempio un dietologo. Per chi soffre di nausea, il consiglio è di mangiare porzioni ridotte, fare spuntini con cibi amidacei secchi e sorseggiare liquidi. L'uso di farmaci antiemetici dovrebbe essere preso in considerazione se la nausea è grave. Dott. L. Lorusso (comunicazione personale)

4.7 Sollievo e Gestione dei Sintomi con l'Uso dei Farmaci Disponibili

Il trattamento del dolore e delle disfunzioni del sonno è fondamentale, in quanto possono avere un impatto indiretto su altri sintomi. Le opzioni per il trattamento farmacologico della fatica, compresa la fatica mentale, sono più limitate. Un bilanciamento tra benefici ed effetti collaterali e la significativa variabilità individuale nella risposta al trattamento richiedono un trattamento

personalizzato. Anche i costi sono un aspetto da tenere in considerazione, soprattutto in contesti in cui i pazienti pagano i farmaci di tasca propria o in cui ci sono restrizioni nella prescrizione di farmaci.

Le prove dell'effetto di vari farmaci o integratori sono scarse e spesso si basano sul loro uso per condizioni correlate o sull'uso riportato nella ME/CFS e sull'esperienza dei clinici. È importante osservare le legislazioni dei diversi Paesi e assicurarsi che la prescrizione di qualsiasi farmaco non specificamente approvato o autorizzato per la ME/CFS sia discussa con il paziente e che venga fatta una scelta informata. In alcuni contesti può essere opportuno ottenere un consenso formale firmato dal paziente prima di introdurre un farmaco non approvato per l'uso nella ME/CFS. Le norme sugli integratori e sui farmaci da banco sono di solito molto meno severe, ma anche in questo caso l'uso da parte dei pazienti deve basarsi su una decisione informata. Infine, è importante notare che molti pazienti hanno già assunto una serie di farmaci e integratori prima di arrivare allo specialista della ME/CFS; anche in questi casi è importante discutere la continuazione o meno con il paziente; le prove di beneficio sul singolo paziente, i costi e i potenziali effetti collaterali o interazioni con altri farmaci sono considerazioni importanti. Nel **Box 12** sono elencati alcuni esempi di farmaci che potrebbero essere presi in considerazione, se appropriati. Si può prendere in considerazione l'uso di farmaci che possono affrontare più sintomi.

Box 12. Esempi di approcci farmacologici per alleviare/gestire i sintomi della ME/CFS *

Dolore

- Paracetamolo
- FANS (per brevi periodi, ad esempio fino a 7 giorni)
- Gabapentin o pregabalin
- Triciclici, come l'amitriptilina
- Naltrexone a basso dosaggio
- Duloxetina
- Venlafaxina

Sonno

- Triciclici, es. amitriptilina
- Trazodone
- Melatonina
- Doxepin a basso dosaggio
- Difenidramina
- Prometazina
- Benzodiazepine e farmaci Z (solo per brevi periodi)
- Gabapentin/pregabalin

Disfunzione autonoma/POTS

- Fludrocortisone
- SSRI
- Midodrina
- Ivabradina
- Piridostigmina

Anti-allergici/ anti-infiammatori

- Antistaminici, ad es. fexofenadina o famotidina
- Sodio cromoglicato

Integratori che possono essere provati per sintomi quali produzione di energia, fatica, disfunzioni cognitive

- Ferro (se ferritina <50 ug/l, transferrina saturazione<20)
- Vitamina D
- L-carnitina o acetil-carnitina
- CoQ-10 o MitoQ
- NADH
- Vit. B12.
- Acido α lipoico
- Magnesio
- Omega-3 o combinazione omega-3/omega-6
- D-Ribosio
- B1, B2 e B6
- Vitamina C

** fare riferimento alle linee guida locali sull'uso di farmaci che non sono specificamente autorizzati per l'uso nella ME/CFS*

4.8 Dopo la consultazione e il monitoraggio clinico

Regolari follow-up sono un'opportunità di formazione, anche per quanto riguarda l'autogestione, la valutazione dell'utilità dei farmaci e di altri trattamenti ed effetti collaterali. Il follow-up dovrebbe includere il monitoraggio dei sintomi, utilizzando strumenti simili a quelli usati durante o prima della consultazione iniziale. Esempi di strumenti che possono essere utilizzati per il monitoraggio dei pazienti includono la misurazione della forza di presa della mano, lo standing test, la CK sierica, la valutazione della gravità con strumenti o scale specifiche (come le scale analogiche per il dolore, la fatica, il sonno e altri sintomi) e specifici questionari che valutano la gravità dei sintomi.

4.9 Esigenze di pazienti con gravità diverse

Le persone affette da ME/CFS grave possono non essere in grado di svolgere le attività della vita quotidiana e possono trascorrere una parte significativa, o tutta la giornata, a letto. I sintomi avvertiti dai pazienti affetti da ME/CFS grave sono diversi e debilitanti, e possono fluttuare e cambiare, sia nel tipo che nella gravità. È perciò importante che la gestione e il piano di cura siano flessibili e rivisti regolarmente. Le persone possono soffrire di ME/CFS grave per anni e la guarigione è incerta. I servizi sanitari devono essere pronti a rispondere alle esigenze specifiche delle persone gravemente colpite, anche con visite a domicilio o consulti sanitari virtuali.

5. Osservazioni conclusive e raccomandazioni per lo Sviluppo e l'Organizzazione di Servizi per la ME/CFS

Quelle che seguono sono raccomandazioni generali per l'implementazione di servizi completi, ma ci rendiamo conto che non sono realizzabili a breve termine in molti luoghi, soprattutto dove la conoscenza e la formazione nel campo sono limitate o altre risorse sono scarse. Incoraggiamo i Paesi e le regioni a pianificare i loro servizi, la formazione e le esigenze educative in base alle necessità e alle caratteristiche specifiche della loro popolazione e dei loro pazienti, nonché alle loro strutture e risorse organizzative. Un patrocinatore nazionale per ogni Paese o per le regioni all'interno dei Paesi sarebbe altamente auspicabile, soprattutto nei luoghi in cui i servizi per la ME/CFS sono assenti o molto scarsi.

Per servizi pienamente funzionanti, raccomandiamo 2-4 medici specialisti in ME/CFS per 1 milione di abitanti, con un'équipe multidisciplinare di supporto, che includa professionisti come infermieri, infermieri professionali, terapisti occupazionali, psicologi, dietisti, assistenti sociali, ecc.; questi servizi dovrebbero costituire il personale per la diagnosi e il follow-up dei pazienti. Lo specialista può essere un medico esperto in ME/CFS. Internisti, neurologi, immunologi, reumatologi, specialisti in malattie infettive e medici generici sono particolarmente adatti a questo ruolo, ma può essere svolto da medici di qualsiasi specialità, purché abbiano la giusta competenza o formazione. Per i bambini, questo ruolo deve essere ricoperto dai pediatri. Al momento in cui scriviamo non siamo a conoscenza di alcun programma specifico per la formazione di medici che diventino specialisti in ME/CFS, cosa che finora è avvenuta spesso in modo informale. La formazione e la fornitura di servizi nell'assistenza secondaria dovrebbero essere allineate con la formazione dei medici di base per gestire i casi nella comunità. Riconosciamo che gli obiettivi di cui sopra sono ambiziosi, considerando la capacità e lo stato attuale dell'offerta di servizi nel continente. Dovrebbero essere considerati provvisori e non dovrebbero sostituire la valutazione dei bisogni dei pazienti e la struttura e la capacità dei servizi a livello locale e nazionale.

L'attuale realtà dei servizi sanitari suggerisce che, laddove i servizi specialistici non sono ben sviluppati, si segua uno standard minimo di cura per le persone affette da ME/CFS, che può

basarsi sulla salute virtuale e sulla tecnologia delle app, nonché su una forte collaborazione con le cure primarie.

Il minimo auspicabile è un centro per la ME/CFS che fornisca servizi specialistici per una popolazione di 10 milioni di persone. Questi servizi dovrebbero anche considerare le caratteristiche della popolazione, compresa la diversità etnica e culturale. Inoltre, raccomandiamo che i servizi specialistici abbiano come obiettivo primario la conferma della diagnosi e la definizione di un piano di trattamento/gestione, che dovrebbe essere concordato e portato avanti da un team multidisciplinare. Il follow-up potrebbe utilizzare approcci multimediali, come consultazioni a distanza o telemedicina, a seconda delle circostanze locali e delle normative mediche. L'assistenza locale per le persone con disabilità significative potrebbe dover essere fornita da team di assistenza primaria o da medici locali con conoscenze sulla ME/CFS, con il supporto dei servizi specialistici, come appropriato. L'opzione di piccole cliniche satellite, collegate al servizio specialistico, fornirebbe un'assistenza completa per la maggior parte delle persone e gli "occhi" di un professionista sanitario competente, a sostegno delle consultazioni a distanza dello specialista per i casi complessi.

Non c'è alcun suggerimento che le persone affette da ME/CFS necessitino di un supporto sociale maggiore rispetto alle persone affette da altre malattie croniche, e di certo non stiamo insinuando che la malattia sia principalmente di natura psicologica. Siamo però ben consapevoli che le persone con altre malattie croniche, come ad esempio il diabete o la sclerosi multipla, non hanno gli stessi problemi di incredulità e di mancanza di legittimazione riscontrati dalle persone con ME/CFS. Tutte le persone con malattie croniche hanno bisogno e dovrebbero avere diritto al sostegno sociale, ma poche hanno le stesse difficoltà di averne accesso come le persone con ME/CFS.

Infine, è importante considerare che affrontare i considerevoli bisogni delle persone con ME/CFS richiede un approccio multisettoriale (**Box 13**), oltre a garantire che i servizi sanitari siano organizzati e forniti in modo efficace. Gran parte dei bisogni delle persone affette da ME/CFS derivano dalla loro ridotta capacità di funzionare nella società e, nei casi più estremi, dalla totale dipendenza dall'assistenza per le necessità di base. Il lavoro, la vita e l'istruzione possono essere interrotti, con sostanziali impatti economici e personali per i singoli e le loro famiglie; la mancanza di comprensione e di sostegno, e spesso lo stigma, si aggiungono al peso della sofferenza fisica dei sintomi. È estremamente importante dare priorità alla ricerca e alla formazione degli operatori sanitari e di altri soggetti della società, in modo da affrontare la scarsa comprensione scientifica e sociale della dimensione del problema che ci si trova davanti.

Box 13. Approccio multisetoriale alla ME/CFS

Settori sociali specifici

Istruzione superiore:

- Sviluppo della formazione per studenti universitari e post-laureati, compresa la formazione per il personale delle cure primarie e del lavoro.

Settore educativo:

- Sviluppo di materiali per insegnanti e personale educativo, nonché per gli alunni con ME/CFS e i loro genitori

Lavoro e pensioni:

- Sviluppo di strumenti adeguati alla valutazione della disabilità e della flessibilità nei luoghi di lavoro, in particolare dopo il rientro al lavoro, per ridurre al minimo il rischio di ricaduta.

Settore sanitario e salute pubblica:

- Adozione di linee guida, flessibilità nell'uso dei farmaci per la gestione dei sintomi
- Strategia di salute pubblica per la sensibilizzazione sullo stigma, sull'importanza della cura e dell'educazione per evitare l'indebolimento dei sintomi e/o le ricadute.
- Sviluppo e valutazione dei servizi per la ME/CFS

Agenzie di finanziamento e industria farmaceutica:

- Finanziamenti per la ricerca e supporto per studi clinici ben progettati

Contributi degli autori

Concettualizzazione—L.N., F.J.A., R.C.W.V. e E.M.L.; metodologia—L.N., F.J.A., R.C.W.V., e E.M.L.; validazione— L.N., F.J.A., C.S., L.L., I.B.H., J.A.M., C.A.S., A.M.M., O.P., U.B., H.N., P.G., S.S., N.S., F.E.-L., P.Z., D.F.H.P., J.C.-M., G.K.S., E.C., I.B., J.C., A.K., J.B., M.M., R.C.W.V. e E.M.L.; analisi formale—non applicabile; investigazione— L.N., F.J.A., C.S., L.L., I.B.H., J.A.M., C.A.S., A.M.M., O.P., U.B., H.N., P.G., S.S., N.S., F.E.-L., P.Z., D.F.H.P., J.C.-M., G.K.S., E.C., I.B., J.C., A.K., J.B., M.M., R.C.W.V. e E.M.L.; risorse—non applicabile; scrittura - preparazione della bozza originale — L.N., F.J.A., C.S., L.L., I.B.H., J.A.M., C.A.S., A.M.M., O.P., U.B., H.N., P.G., S.S., N.S., F.E.-L., P.Z., D.F.H.P., J.C.-M., G.K.S., E.C., I.B., J.C., A.K., J.B., M.M., R.C.W.V. e E.M.L.; scrittura —revisione ed editing— L.N., F.J.A., C.S., L.L., I.B.H., J.A.M., C.A.S., A.M.M., O.P., U.B., H.N., P.G., S.S., N.S., F.E.-L., P.Z., D.F.H.P., J.C.-M., G.K.S., E.C., I.B., J.C., A.K., J.B., M.M., R.C.W.V. e E.M.L.; visualizzazione—non applicabile; gestione del progetto—L.N., F.J.A., R.C.W.V., and E.M.L. Tutti gli autori hanno letto e approvato la versione pubblicata del manoscritto.

Finanziamenti

Questa ricerca non ha ricevuto alcun finanziamento esterno. EUROMENE riceve finanziamenti per le attività di rete dal programma COST (Azione COST 15111), tramite l'Associazione COST.

Dichiarazione del Comitato di Revisione Istituzionale

Non applicabile.

Dichiarazione di Consenso Informato

Non applicabile. Il manoscritto include dati o campioni relativi ai pazienti.

Dichiarazione di Disponibilità dei Dati

In questo studio non sono stati creati o analizzati nuovi dati. La condivisione dei dati non è applicabile a questo articolo.

Ringraziamenti

Il Consiglio Lettone delle Scienze sostiene il progetto n. Izp-2019/1-0380 "Selezione di biomarcatori nella ME/CFS per la stratificazione dei pazienti e la sorveglianza/ottimizzazione del trattamento". La Open Medicine Foundation sostiene il centro ME di Uppsala in progetti per l'identificazione di biomarcatori diagnostici e prognostici rilevanti per la cura clinica dei pazienti affetti da ME (e altre malattie correlate).



Funded by the Horizon 2020 Framework Programme
of the European Union

Questo articolo/pubblicazione si basa sul lavoro della COST Action "European network on Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome – Network europeo sull'Encefalomielite Mialgica / Sindrome da Fatica Cronica", EUROMENE, sostenuta da COST (European Cooperation in Science and Technology). La COST (Cooperazione Europea in Scienza e Tecnologia) è un'agenzia di finanziamento per le reti di ricerca e innovazione. Le sue azioni aiutano a collegare le iniziative di ricerca in tutta Europa e consentono agli scienziati di sviluppare le loro idee condividendole con i loro colleghi. Ciò favorisce la ricerca, la carriera e l'innovazione. www.cost.eu.

Conflitti di Interessi

CS ha ricevuto sovvenzioni per studi clinici e onorari come relatore da Takeda e Fresenius ed è consulente di Celltrend. RV è consulente di Alfasigma SpA Bologna Italia. JAM ha collaborato con

Vitae, Pharmanord, Vinas Laboratories, nella ricerca sul coenzima Q10, sul NADH, sul selenio e sulla melatonina e ha un brevetto con Grifols Laboratories per l'uso dell'alfa-1-antiprypsin nella CFS. LN è stato membro del comitato per le linee guida NICE del Regno Unito sulla ME/CFS 2021. JC-M ha ricevuto sostegno alla ricerca e onorari da VITAE Health Innovation, PharmaNord, Viñas Laboratories per il trattamento del coenzima Q10 più NADH, del selenio e della melatonina più zinco in persone affette da ME/CFS in Spagna. Tutti gli altri autori non dichiarano alcun conflitto di interessi.

Riferimenti

1. EUROMENE. Disponibile online: <https://www.cost.eu/actions/CA15111/#tabsName:overview> (visitato il 14 maggio 2021).
2. Strand, E.B.; Nacul, L.; Mengshoel, A.M.; Helland, I.B.; Grabowski, P.; Krumina, A.; Alegre-Martin, J.; Efrim-Budisteanu, M.; Sekulic, S.; Pheby, D.; et al. Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue Syndrome (ME/CFS): Investigating care practices pointed out to disparities in diagnosis and treatment across European Union. *PLoS ONE* 2019, 14, e0225995.
3. Carruthers, B.; Jain, A.K.; de Meirleir, K.L.; Peterson, D.L.; Klimas, N.G.; Lerner, A.M.; Bested, A.C.; Flor-Henry, P.; Joshi, P.; Powles, A.P.; et al. Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: Clinical working case definition, diagnostic and treatment protocols. *J. Chronic Fatigue Syndr.* 2003, 11, 7–115.
4. Carruthers, B.M.; van de Sande, M.I.; De Meirleir, K.L.; Klimas, N.G.; Broderick, G.; Mitchell, T.; Staines, D.; Powles, A.C.; Speight, N.; Vallings, R.; et al. Myalgic encephalomyelitis: International Consensus Criteria. *J. Intern. Med.* 2011, 270, 327–338.
5. Rowe, P.C.; Underhill, R.A.; Friedman, K.J.; Gurwitt, A.; Medow, M.S.; Schwartz, M.S.; Speight, N.; Stewart, J.M.; Vallings, R.; Rowe, K.S. Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome Diagnosis and Management in Young People: A Primer. *Front. Pediatr.* 2017, 5, 121.
6. Jason, L.A.; Sunnquist, M. The Development of the DePaul Symptom Questionnaire: Original, Expanded, Brief, and Pediatric Versions. *Front. Pediatr.* 2018, 6, 330.
7. Institute of Medicine (IOM). *Beyond Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: Redefining an Illness*; The National Academies Press: Washington, DC, USA, 2015.
8. Nacul, L.; O'Boyle, S.; Palla, L.; Nacul, F.E.; Mudie, K.; Kingdon, C.C.; Cliff, J.M.; Clark, T.G.; Dockrell, H.M.; Lacerda, E.M. How Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS) Progresses: The Natural History of ME/CFS. *Front. Neurol.* 2020, 11, 826.
9. Roberts, E.; Wessely, S.; Chalder, T.; Chang, C.-K.; Hotopf, M. Mortality of people with chronic fatigue syndrome: A retrospective cohort study in England and Wales from the South London and Maudsley NHS Foundation Trust Biomedical Research Centre (SLaM BRC) Clinical Record Interactive Search (CRIS) Register. *Lancet* 2016, 387, 1638–1643.
10. Smith, W.R.; Noonan, C.; Buchwald, D. Mortality in a cohort of chronically fatigued patients. *Psychol. Med.* 2006, 36, 1301–1306.
11. McManimen, S.L.; Devendorf, A.R.; Brown, A.A.; Moore, B.C.; Moore, J.H.; Jason, L.A. Mortality in patients with myalgic encephalomyelitis and chronic fatigue syndrome. *Fatigue Biomed. Health Behav.* 2016, 4, 195–207.

12. Nacul, L.C.; Lacerda, E.M.; Pheby, D.; Champion, P.; Molokhia, M.; Fayyaz, S.; Leite, J.C.; Poland, F.; Howe, A.; Drachler, M.L. Prevalence of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS) in three regions of England: A repeated cross-sectional study in primary care. *BMC Med.* 2011, 9, 91.
13. Estevez-Lopez, F.; Castro-Marrero, J.; Wang, X.; Bakken, I.J.; Ivanovs, A.; Nacul, L.; Sepulveda, N.; Strand, E.B.; Pheby, D.; Alegre, J.; et al. Prevalence and incidence of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome in Europe—the Euro-epiME study from the European network EUROMENE: A protocol for a systematic review. *BMJ Open* 2018, 8, e020817.
14. Valdez, A.R.; Hancock, E.E.; Adebayo, S.; Kiernicki, D.J.; Proskauer, D.; Attewell, J.R.; Bateman, L.; Demaria, A., Jr.; Lapp, C.W.; Rowe, P.C.; et al. Estimating Prevalence, Demographics, and Costs of ME/CFS Using Large Scale Medical Claims Data and Machine Learning. *Front. Pediatr.* 2019, 6, 412.
15. Bakken, I.J.; Tveito, K.; Gunnes, N. Two age peaks in the incidence of chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis: A population-based registry study from Norway 2008–2012. *BMC Med.* 2014, 12, 167.
16. Kingdon, C.C.; Bowman, E.W.; Curran, H.; Nacul, L.; Lacerda, E.M. Functional Status and Well-Being in People with Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome Compared with People with Multiple Sclerosis and Healthy Controls. *Pharm. Open* 2018, 2, 381–392.
17. Nacul, L.C.; Lacerda, E.M.; Champion, P.; Pheby, D.; de L Drachler, M.; Leite, J.C.; Poland, F.; Howe, A.; Fayyaz, S. The functional status and well being of people with myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome and their carers. *BMC Public Health* 2011, 11, 402.
18. Kennedy, G.; Underwood, C.; Belch, J.J. Physical and functional impact of chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis in childhood. *Pediatrics* 2010, 125, e1324–e1330.
19. Jason, L.A.; Benton, M.C.; Valentine, L.; Johnson, A.; Torres-Harding, S. The economic impact of ME/CFS: Individual and societal costs. *Dyn. Med.* 2008, 7, 6.
20. Lloyd, A.R.; Pender, H. The economic impact of chronic fatigue syndrome. *Med. J. Aust.* 1992, 157, 599–601.
21. Hunter, R.M.; James, M.; Paxman, J. Counting the Cost—Chronic Fatigue Syndrome/Myalgic Encephalomyelitis; 2020health, The Optimum Health Clinic Foundation: London, UK, 2017.
22. Pheby, D.F.; Araja, D.; Berkis, U.; Brenna, E.; Cullinan, J.; De Korwin, J.D.; Gitto, L.; Hughes, D.A.; Hunter, R.M.; Trepel, D.; et al. The Development of a Consistent Europe-Wide Approach to Investigating the Economic Impact of Myalgic Encephalomyelitis (ME/CFS): A Report from the European Network on ME/CFS (EUROMENE). *Healthcare* 2020, 8, 88.
23. Castro-Marrero, J.; Faro, M.; Zaragoza, M.C.; Aliste, L.; de Sevilla, T.F.; Alegre, J. Unemployment and work disability in individuals with chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis: A community-based cross-sectional study from Spain. *BMC Public Health* 2019, 19, 840.
24. Lacerda, E.M.; Mcdermott, C.; Kingdon, C.C.; Butterworth, J.; Cliff, J.M.; Nacul, L. Hope, disappointment and perseverance: Reflections of people with Myalgic encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS) and Multiple Sclerosis participating in biomedical research: A qualitative focus group study. *Health Expect.* 2019, 22, 373–384.
25. Bhatia, S.; Olczyk, N.; Jason, L.A.; Alegre, J.; Fuentes-Llanos, J.; Castro-Marrero, J. A Cross-National Comparison of Myalgic Encephalomyelitis and Chronic Fatigue Syndrome at Tertiary Care Settings from the US and Spain. *Am. J. Soc. Sci. Humanit.* 2019, 5, 104–115.

26. Mudie, K.; Esteves-Lopez, F.; Sekulik, S.; Ivanovs, A.; Sepulveda, N.; Zalewsky, P.; Mengshoel, A.M.; de Korwin, J.; Hinic Capo, N.; Alegre-Martin, J.; et al. Recommendations for Epidemiological Research in ME/CFS from the EUROMENE Epidemiology Working Group. Preprints 2020, 2020090744.
27. Fukuda, K.; Straus, S.E.; Hickie, I.; Sharpe, M.C.; Dobbins, J.G.; Komaroff, A. The chronic fatigue syndrome: A comprehensive approach to its definition and study. International Chronic Fatigue Syndrome Study Group. *Ann. Intern. Med.* 1994, 121, 953–959.
28. Friedberg, F.; Batemen, L.; Basted, A.C.; Davenport, T.; Friedman, K.J.; Gurwitt, A.; Jason, L.A.; Lapp, C.W.; Stevens, S.R.; Underhill, R.A.; et al. ME/CFS: A Primer for Clinical Practitioners; IACFS/ME: International Association for Chronic Fatigue Syndrome/Myalgic Encephalomyelitis: Chicago, IL, USA, 2012.
29. Editorial. What's in a name? Systemic exertion intolerance disease. *Lancet* 2015, 385, 663, (21 February 2015). Available online: www.thelancet.com (visitato il 5 maggio 2021).
30. Jason, L.A.; Jordan, K.; Miike, T.; Bell, D.S.; Lapp, C.; Torres-Harding, S.; Rowe, K.; Gurwitt, A.; de Meirleir, K.; van Hoof, E.L.S. A Pediatric Case Definition for Myalgic Encephalomyelitis and Chronic Fatigue Syndrome. *J. Chronic Fatigue Syndr.* 2006, 13, 1–44.
31. Faro, M.; Sáez-Francàs, N.; Castro-Marrero, J.; Aliste, L.; Collado, A.; Alegre, J. Impacto de la fibromialgia en el síndrome de fatiga crónica. *Med. Clín.* 2014, 142, 519–525.
32. Ferrari, R.; Russell, A.S. A Questionnaire Using the Modified 2010 American College of Rheumatology Criteria for Fibromyalgia: Specificity and Sensitivity in Clinical Practice. *J. Rheumatol.* 2014, 40, 1590.
33. Wolfe, F.; Clauw, D.J.; Fitzcharles, M.A.; Goldenberg, D.L.; Häuser, W.; Katz, R.L.; Mease, P.J.; Russell, A.S.; Russell, I.J.; Walitt, B. 2016 Revisions to the 2010/2011 fibromyalgia diagnostic criteria. *Semin. Arthritis Rheum.* 2016, 46, 319–329.
34. Lapp, C.W. Initiating Care of a Patient with Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS). *Front. Pediatr.* 2019, 6, 415.
35. Beighton, P.; Solomon, L.; Soskolne, C.L. Articular mobility in an African population. *Ann. Rheum. Dis.* 1973, 32, 413–418.
36. Bragée, B.; Michos, A.; Drum, B.; Fahlgren, M.; Szulkin, R.; Bertilson, B.C. Signs of Intracranial Hypertension, Hypermobility, and Craniocervical Obstructions in Patients with Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. *Front. Neurol.* 2020, 11.
37. Nacul, L.C.; Mudie, K.; Kingdon, C.C.; Clark, T.G.; Lacerda, E.M. Hand Grip Strength as a Clinical Biomarker for ME/CFS and Disease Severity. *Front. Neurol.* 2018, 9, 992.
38. Hickie, I.; Davenport, T.; Vernon, S.D.; Nisenbaum, R.; Reeves, W.C.; Hadzi-Pavlovic, D.; Lloyd, A. Are chronic fatigue and chronic fatigue syndrome valid clinical entities across countries and health-care settings? *Aust. N. Z. J. Psychiatry* 2009, 43, 25–35.
39. Boda, W.L.; Natelson, B.H.; Sisto, S.A.; Tapp, W.N. Gait abnormalities in chronic fatigue syndrome. *J. Neurol. Sci.* 1995, 131, 156–161.
40. Twisk, F. The status of and future research into Myalgic Encephalomyelitis and Chronic Fatigue Syndrome: The need of accurate diagnosis, objective assessment, and acknowledging biological and clinical subgroups. *Front. Physiol.* 2014, 5, 109.
41. Nacul, L.; De Barros, B.; Kingdon, C.C.; Cliff, J.M.; Clark, T.G.; Mudie, K.; Dockrell, H.M.; Lacerda, E.M. Evidence of Clinical Pathology Abnormalities in People with Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS) from an Analytic Cross-Sectional Study. *Diagnostics* 2019, 9, 41.

42. Tomas, C.; Finkelmeyer, A.; Hodgson, T.; Maclachlan, L.; Macgowan, G.A.; Blamire, A.M.; Newton, J.L. Elevated brain natriuretic peptide levels in chronic fatigue syndrome associate with cardiac dysfunction: A case control study. *Open Heart* 2017, 4, e000697.
43. Guenther, S.; Loebel, M.; Mooslechner, A.A.; Knops, M.; Hanitsch, L.G.; Grabowski, P.; Wittke, K.; Meisel, C.; Unterwalder, N.; Volk, H.D.; et al. Frequent IgG subclass and mannose binding lectin deficiency in patients with chronic fatigue syndrome. *Hum. Immunol.* 2015, 76, 729–735.
44. National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS). Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. 2018. Available online: <https://www.commondataelements.ninds.nih.gov/Myalgic%20Encephalomyelitis/Chronic%20Fatigue%20Syndrome#pane-166> (visitato l'11 aprile 2021).
45. Rowe, K.S. Long Term Follow up of Young People with Chronic Fatigue Syndrome Attending a Pediatric Outpatient Service. *Front. Pediatr.* 2019, 7, 21.
46. Williams, M.V.; Cox, B.; Lafuse, W.P.; Ariza, M.E. Epstein-Barr Virus dUTPase Induces Neuroinflammatory Mediators: Implications for Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. *Clin. Ther.* 2019, 41, 848–863.
47. Shimosako, N.; Kerr, J.R. Use of single-nucleotide polymorphisms (SNPs) to distinguish gene expression subtypes of chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis (CFS/ME). *J. Clin. Pathol.* 2014, 67, 1078–1083.
48. Zhang, L.; Gough, J.; Christmas, D.; Matthey, D.L.; Richards, S.C.; Main, J.; Kerr, J.R. Microbial infections in eight genomic subtypes of chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis. *J. Clin. Pathol.* 2010, 63, 156–164.
49. Kerr, J.R.; Petty, R.; Burke, B.; Gough, J.; Fear, D.; Sinclair, L.I.; Matthey, D.L.; Richards, S.C.M.; Montgomery, J.; Baldwin, D.A.; et al. Gene expression subtypes in patients with chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis. *J. Infect. Dis.* 2008, 197, 1171–1184.
50. Kerr, J.R.; Burke, B.; Petty, R.; Gough, J.; Fear, D.; Matthey, D.L.; Axford, J.S.; Dagleish, A.G.; Nutt, D.J. Seven genomic subtypes of chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis: A detailed analysis of gene networks and clinical phenotypes. *J. Clin. Pathol.* 2008, 61, 730–739.
51. Hives, L.; Bradley, A.; Richards, J.; Sutton, C.; Selfe, J.; Basu, B.; Maguire, K.; Sumner, G.; Gaber, T.; Mukherjee, A.; et al. Can physical assessment techniques aid diagnosis in people with chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis? A diagnostic accuracy study. *BMJ Open* 2017, 7, e017521.
52. EMERGE Australia. Pacing. Available online: <https://www.emerge.org.au/Handlers/Download.ashx?IDMF=2a2287ee-b84d-428f-b72e-00da812ddd7c> (visitato il 6 maggio 2021).
53. CureME. Samples and Data. Available online: <https://cureme.lshtm.ac.uk/researchers/431-2> (visitato il 6 maggio 2021).
54. Lacerda, E.M.; Bowman, E.W.; Cliff, J.M.; Kingdon, C.C.; King, E.C.; Lee, J.S.; Clark, T.G.; Dockrell, H.M.; Riley, E.M.; Curran, H.; et al. The UK ME/CFS Biobank for biomedical research on Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS) and Multiple Sclerosis. *Open J. Bioresour.* 2017, 4, 91.
55. Hays, R.D.; Sherbourne, C.D.; Mazel, R.M. The RAND 36-Item Health Survey 1.0. *Health Econ.* 1993, 2, 217–227.
56. Varni, J.W.; Seid, M.; Kurtin, P.S. PedsQL™ 4.0: Reliability and Validity of the Pediatric Quality of Life Inventory™ Version 4.0 Generic Core Scales in Healthy and Patient Populations. *Med. Care* 2001, 39, 800–812.

57. Johns, M.W. A new method for measuring daytime sleepiness: The Epworth sleepiness scale. *Sleep* 1991, 14, 540–545.
58. Northwestern University. Health Measures. 2020. Available online: <https://www.healthmeasures.net/explore-measurement-systems/neuro-qol> (visitato l'11 aprile 2021).
59. Zigmond, A.S.; Snaith, R.P. The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatr. Scand.* 1983, 67, 361–370.
60. Spitzer, R.L.; Kroenke, K.; Williams, J.B.; Löwe, B. A brief measure for assessing generalized anxiety disorder: The GAD-7. *Arch. Intern. Med.* 2006, 166, 1092–1097.
61. Krupp, L.B.; Larocca, N.G.; Muir-Nash, J.; Steinberg, A.D. The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Arch. Neurol.* 1989, 46, 1121–1123.
62. Huskisson, E.C. Measurement of pain. *Lancet* 1974, 2, 1127–1131.
63. Tseng, B.Y.; Gajewski, B.J.; Kluding, P.M. Reliability, responsiveness, and validity of the visual analog fatigue scale to measure exertion fatigue in people with chronic stroke: A preliminary study. *Stroke Res. Treat.* 2010, 412964.
64. Buysse, D.J.; Reynolds, C.F.; Monk, T.H.; Berman, S.R.; Kupfer, D.J. The Pittsburgh Sleep Quality Index: A new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res.* 1989, 28, 193–213.
65. Sletten, D.M.; Suarez, G.A.; Low, P.A.; Mandrekar, J.; Singer, W. COMPASS 31: A refined and abbreviated Composite Autonomic Symptom Score. *Mayo Clin. Proc.* 2012, 87, 1196–1201.
66. Wolfe, F.; Clauw, D.J.; FitzCharles, M.; Goldenerberg, D.; Häuser, W.; Katz, R.S.; Russell, I.J.; Mease, P.J. 2016 Revisions to the 2010/2011 Fibromyalgia Diagnostic Criteria. Abstract Number: 997. American College of Rheumatology/Association of Rheumatology Professionals Annual Meeting 2016, Washington DC, USA. Available online: <https://acrabstracts.org/abstract/2016-revisions-to-the-20102011-fibromyalgia-diagnostic-criteria/> (visitato il 16 maggio 2021).
67. Andersson, G.; Rozental, A.; Shafran, R.; Carlbring, P. Long-term effects of internet-supported cognitive behaviour therapy. *Expert Rev. Neurother.* 2018, 18, 21–28.
68. Geraghty, K.J.; Blease, C. Cognitive behavioural therapy in the treatment of chronic fatigue syndrome: A narrative review on efficacy and informed consent. *J. Health Psychol.* 2018, 23, 127–138.
69. Vink, M.; Vink-Niese, A. The draft updated NICE guidance for ME/CFS highlights the unreliability of subjective outcome measures in non-blinded trials. *J. Health Psychol.* 2021, 1359105321990810.
70. Escorihuela, R.M.; Capdevila, L.; Castro, J.R.; Zaragoza, N.C.; Maurel, S.; Alegre, J.; Castro-Marrero, J. Reduced heart rate variability predicts fatigue severity in individuals with Chronic Fatigue Syndrome/Myalgic Encephalomyelitis. *J. Transl. Med.* 2020, 18, 4.
71. Haß, U.; Herpich, C.; Norman, K. Anti-Inflammatory Diets and Fatigue. *Nutrients* 2019, 11, 2315.
72. Jason, L.; Muldowney, K.; Torres-Harding, S. The Energy Envelope Theory and myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *AAOHN J. Off. J. Am. Assoc. Occup. Health Nurses* 2008, 56, 189–195.