

Myalgisk encefalomyelit/kroniskt trötthetssyndrom: När lidandet mångdubblas

Anthony L. Komaroff¹

Sammanfattning

Myalgisk encefalomyelit/kroniskt trötthetssyndrom (ME/CFS) är en huvudsakligen symtomdefinierad sjukdom. Rutinmässiga laboratorieresultat är ofta normala, vilket väcker frågan om det finns några underliggande objektiva avvikelser. Under de senaste 20 åren har dock ny teknik avslöjat en rad biologiska avvikelser hos personer med ME/CFS. Tyvärr är många läkare fortfarande omedvetna om detta, och vissa säger till sina patienter att "det är inget fel" med dem. Denna skepsis nedvärderar och därmed mångdubblar patienternas lidande.

Nyckelord

Myalgisk encefalomyelit/kroniskt trötthetssyndrom; etiologi; diagnostiska tester

¹MD, Simcox-Clifford-Higby Distinguished Professor at Harvard Medical School, Senior Physician at Brigham and Women's Hospital, Boston, USA

Symptomen som orsakas av vilken sjukdom som helst bör vara lidande nog. Men med vissa sjukdomar mångdubblas lidandet genom skepsis mot den. Så är fallet med myalgisk encefalomyelit/kroniskt trötthetssyndrom (ME/CFS).

I en artikel i Healthcare beskriver Whitney Dafoe – som har diagnostiserats med ME/CFS – sin erfarenhet av en extremt allvarlig form av sjukdomen [1]. Han beskriver fysiska och mentala krascher och en extrem känslighet för alla slags sensoriska stimuli. Han beskriver också isoleringen, förlusten, det fullständiga och plötsliga avbrottet i en ung vuxens liv, ett liv som precis skulle börja.

Varför har vissa läkare och biomedicinska forskare varit skeptiska till att acceptera ME/CFS? Främst beror det på att sjukdomen till stor del har definierats av symtom. Eftersom det är svårt att bekräfta symtom objektivt har läkare sökt objektiva laborietester som bevis för underliggande biologiska avvikelser – avvikelser som inte är helt enkla att föreställa sig, men som skulle kunna förklara symtomen. Inledningsvis visade det sig vara svårt.

När intresset för detta tillstånd förnyades i mitten av 1980-talet fanns det få sådana bevis: de vanliga laborietester som läkare använder sig av – vanligtvis tester av röda och vita blodkroppar, ett batteri på cirka 20 standardtester samt urinanalys – gav normala resultat. Detta utgjorde ett problem för läkarna. Deras patienter led, och det var deras jobb att ställa diagnos och ordinera behandling, men testresultaten var normala: läkarna hade ingen diagnos.

Vid denna tidpunkt hade läkarna flera några olika alternativ. Antingen kunde de haft några nya hypoteser om vad som orsakade symtomen och beställt andra typer av tester. Eller de kunde ha sagt: "Jag kan inte komma på vad som gör dig sjuk och vet inte hur jag ska hjälpa dig. Slutligen, även om de inte kunde fastställa diagnosen, kunde de ha ordinerat behandling för att lindra symtomen även om de inte var riktigt säkra på

orsaken. Detta händer dagligen inom den medicinska världen. Det finns till exempel inget diagnostiskt test för migrän, men läkarna ställer dagligen diagnosen enbart på symtom och bestrider inte sjukdomens giltighet baserat på att det inte finns något diagnostiskt test.

Tyvärr fick de normala resultaten från de vanliga laborietesterna vissa läkare att välja ett fjärde alternativ: att dra slutsatsen att det inte fanns några underliggande biologiska avvikelser som orsakade symtomen. Även om läkarna visste att de standardtest de beställt enbart representerade en liten del av alla tillgängliga tester, var de normala resultaten av detta lilla urval tillräckligt för att de skulle kunna slå fast att "Det är inget fel på dig."

För läkarna var det en effektiv lösning: det förvandlade det som varit deras problem – avsaknaden av en diagnos som de förväntades ställa – till patientens problem. När patienterna, indirekt eller uttryckligen, fick höra att deras symtom var inbillade, mångdubblades lidandet.

Dessa skeptiska läkare förmedlade också sina bedömningar, indirekt eller uttryckligen, till patienternas familjer, vänner och arbetsgivare. Läkarens utlåtande fick dessa personer – personer som var viktigast i patienternas liv – att undra om patienternas lidande var berättigat. Det ökade lidandet ytterligare.

Det fanns alltid en uppenbar alternativ slutsats till att det är inget fel med dig": standardtesterna kan helt enkelt ha mätt fel saker. Men den alternativa slutsatsen ignorerades.

Sedan intresset för ME/CFS återuppstod för 35 år sedan har ny teknik blivit tillgänglig som gör att läkare och forskare kan studera mänsklig biologi på sätt som tidigare inte var möjliga, till exempel icke-invasiva tekniker för att avbilda hjärnans anatomi och fysiologi; PCR-diagnostik; DNA-sekvensering; tekniker för att mäta genuttryck; förmågan att mäta tusentals molekyler samtidigt i ett enda prov (ömic-

revolutionen); metagenomiska studier av mikrobiomet samt förståelsen av mikrobiomets inverkan på människors hälsa. Faktum är att dessa och andra tekniker har avslöjat saker som inte varit möjligt med vanliga laboratorietester – avvikelser som tidigare varit osynliga för läkare.

År 2015 granskade US National Academy of Medicine (NAM) över 9000 publikationer om ME/CFS och drog slutsatsen att det var en allvarlig, kronisk, komplex systemisk sjukdom”[2]. NAM uppskattade att enbart i USA lider 836 000 till 2,5 miljoner människor av ME/CFS [2], vilket är något vanligare än multipel skleros [3].

Omfattande litteratur beskriver nu flera underliggande biologiska avvikelser hos personer med ME/CFS. En del av beläggen kommer från tester som har varit tillgängliga i årtionden men som inte ingår i det ”vanligatestbatteriet [4], andra kommer från de nya tekniker som nämns ovan. Tyvärr är många läkare omedvetna om dessa nya upptäckter om ME/CFS.

Avvikelseerna pekar alla mot påverkan av hjärnan och kan delas in i fem kategorier. För det första finns det anatomiska, fysiologiska och elektriska avvikelser i hjärnan [5]. För det andra aktiveras olika delar av immunsystemet kroniskt och hos vissa personer är dessa system avtrubbade – kanske sekundärt efter år med kronisk aktivering [5]. Detta inkluderar kronisk aktivering av hjärnans medfödda immunsystem – neuroinflammation [6]. Det inkluderar också tecken på autoimmunitet, inklusive autoantikroppar riktade mot mål i det centrala och autonoma nervsystemet [7]. För det tredje finns det också tecken på försämrade energimetabolism: personen med ME/CFS känner att han eller hon saknar ”energi”eftersom hans eller hennes celler har en minskad förmåga att generera energimolekyler (adenosintrifosfat, eller ATP) [8]. Tillsammans med avvikelserna i energimetabolismen syns även oxidativ stress eller redoxobalans [8]. För det fjärde är det autonoma nervsystemet dysreglerat, varav en konsekvens verkar vara nedsatt blodflöde till hjärnan [9]. För det femte finns det karakteristiska avvikelser i tarm-mikrobiomet [10], med ökat antal proinflammatoriska bakterietyper och minskat antal butyrat-producerande antiinflammatoriska arter.

Det som fortfarande är oklart är de mekanistiska detaljerna om hur avvikelserna i var och en av dessa fem kategorier påverkar varandra, och om en av dem är den främsta och primära avvikelserna [5, 8]. Under det kommande decenniet bör det växande antalet forskare som studerar ME/CFS prioritera fördjupning av förståelsen av var och en av dessa typer av avvikelser samt ännu mer prioritera förståelsen av hur dessa hänger ihop. Detta är viktigt för att utveckla bra diagnostiska tester och effektiva behandlingar.

Whitney Dafoe avslutar beskrivningen av sitt nästan 20-åriga lidande med att framhålla något positivt. Han säger att han har lärt sig mycket om vad som är viktigt i livet och att ME/CFS är den bästa lärare jag någonsin haft.”

Jag skulle vilja tro att ME/CFS också kommer att visa sig vara en bra lärare för den växande skara läkare och biomedicinska forskare som är involverade i att ta hand om och

studera sjukdomen. I synnerhet förutser jag att sambandet mellan de olika avvikelser som involverar det centrala och autonoma nervsystemet, immunsystemet, energimetabolism, redoxobalans och det mänskliga mikrobiomet som har hittats vid ME/CFS kommer att visa sig vara centralt även i patofysiologin av många andra sjukdomar.

Covid-19-pandemin verkar generera miljoner nya fall av ME/CFS-liknande tillstånd [11], och NIH har anslagit mer än 1 miljard dollar för att studera detta och andra kroniska sjukdomar efter covid. Förhoppningsvis kommer denna investering att ge fler svar.

Av de personliga lärdomar som jag, som läkare, har fått av ME/CFS, är kanske den viktigaste att, om patienterna säger att de lider, bör ditt standardantagande vara att tro dem – även om du inte kan hitta ett svar med diagnostiktekniken som du först använder. Framför allt, ge aldrig efter för frestelsen att avfärda patientens symptom när du inte kan förklara dem. Det kan lindra din ångest, men det ökar bara patientens lidande.

Finansiering: Författaren fick inget stöd för att skriva denna publikation.

Uttalande från institutionell granskningsnämnd: Ej tillämpligt.

Informerat samtycke: Inte tillämpligt.

Datatillgänglighet: Ej tillämpligt.

Intressekonflikter: Det fanns ingen intressekonflikt reported av författaren.

Referenser

- [1] Dafoe, W. Extremely severe ME/CFS – A personal account. *Healthcare* 2021, 9, 504.
- [2] Institute of Medicine. *Beyond Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: Redefining an Illness*; The National Academies Press: Washington, DC, USA, 2015.
- [3] Wallin, M.T.; Culpepper, W.J.; Campbell, J.D.; Nelson, L.M.; Langer-Gould, A.; Marrie, R.A.; Cutter, G.R.; Kaye, W.E.; Wagner, L.; Tremlett, H.; et al. The prevalence of MS in the United States. *Neurology* 2019, 92, e1029–e1040.
- [4] Bates, D.W.; Buchwald, D.; Lee, J.; Kith, P.; Doolittle, T.; Rutherford, C.; Churchill, W.H.; Schur, P.; Wener, M.; Wybenga, D.; et al. Clinical laboratory test findings in patients with chronic fatigue syndrome. *Arch. Intern. Med.* 1995, 155, 97–103.
- [5] Komaroff, A.L.; Lipkin, W.I. Insights from myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome may help unravel the pathogenesis of post-acute COVID-19 syndrome. *Trends Mol. Med.* 2021, in press.
- [6] Nakatomi, Y.; Mizuno, K.; Ishii, A.; Wada, Y.; Tanaka, M.; Tazawa, S.; Onoe, K.; Fukuda, S.; Kawabe, J.; Takahashi, K.; et al. Neuroinflammation in patients with chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis: An

11C-(R)-PK11195 PET study. *J. Nucl. Med.* 2014, 55, 945–950.

- [7] Sotzny, F.; Blanco, J.; Capelli, E.; Castro-Marrero, J.; Steiner, S.; Murovska, M.; Scheibenbogen, C. Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome—Evidence for an autoimmune disease. *Autoimmun. Rev.* 2018, 17, 601–609.
- [8] Paul, B.D.; Lemle, M.D.; Komaroff, A.L.; Snyder, S.H. Redox imbalance links COVID-19 and myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2021, 118, e20243581180.
- [9] Van Campen, C.L.M.C.; Rowe, P.C.; Visser, F.C. Cerebral blood flow is reduced in severe myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome patients during mild orthostatic stress testing: An exploratory study at 20 degrees of head-up tilt testing. *Healthcare* 2020, 8, 169.
- [10] Giloteaux, L.; Goodrich, J.K.; Walters, W.A.; Levine, S.M.; Ley, R.E.; Hanson, M.R. Reduced diversity and altered composition of the gut microbiome in individuals with myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *Microbiome* 2016, 4, 30.
- [11] Komaroff, A.L.; Bateman, L. Will COVID-19 lead to myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome? *Front. Med.* 2021, 7, 606824.