

Redaktionellt: Aktuella insikter om komplext postinfektiöst trötthetssyndrom med okänd sjukdomsorsak: Fallet med Myalgic Encephalomyelitis/ Kroniskt trötthetssyndrom

Francisco Westermeier 1,2, Eliana Mattos Lacerda 3, Carmen Scheibenbogen 4 och Nuno Sepúlveda 5,6*

1 Department of Health Studies, Institute of Biomedical Science, FH Joanneum University of Applied Sciences, Graz, Austria,

2 Centro Integrativo de Biología y Química Aplicada (CIBQA), Universidad Bernardo O'Higgins, Santiago, Chile,

3 Department of Clinical Research, Faculty of Infectious and Tropical Diseases, London School of Hygiene and Tropical Medicine, London, United Kingdom,

4 Charité - Universitätsmedizin Berlin, Freie Universität Berlin, Humboldt Universität zu Berlin and Berlin Institute of Health, Institute of Medical Immunology, Berlin, Germany,

5 Faculty of Mathematics and Information Science, Warsaw University of Technology, Warsaw, Poland,

6 CEaul - Centro de Estatística e Aplicações da Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal

Översatt av Carl-Åke Däcker, 2022

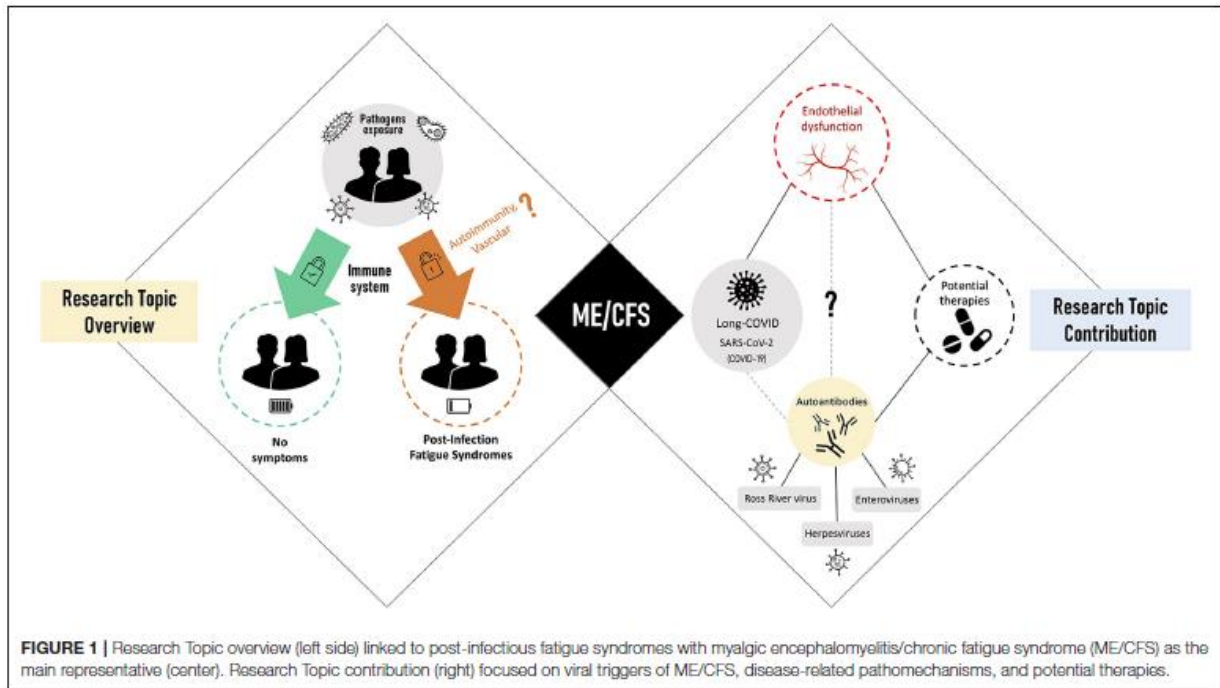
INLEDNING

Digerdöden i det medeltida Europa, spanska sjukan i anslutning till första världskriget och COVID-19 pandemin är tre förödande exempel på den sköra samexistensen mellan människan och den mikrobiologiska världen. Anmärkningsvärt nog upptäcker det mänskliga immunsystemet, med sin medfödda adaptiva förmåga, och rensar undan de invaderande smittämnen i de flesta fall. Emellertid, som ett ärr efter ett sår, förblir vissa människor, som lidit av en akut infektion, fortsatt sjuka lång tid efter det att smittämnen lämnat kroppen. Dessa individer utvecklar komplexa trötthetsrelaterade syndrom vars sjukdomsmekanismer förblir dåligt förstådda. Ett av det främsta exemplen på detta är ME/CFS som karakteriseras av beständig trötthet och ansträngningsutlöst försämring (PEM) och andra symtom [1]. Tyvärr är diagnossättning en utmaning till följd av brist på en objektiv biomarkör för sjukdomen. Emellertid samlas forskare i multidisciplinära nätverk, som US ME/CFS Clinician Coalition och the European Network on ME/CFS, med målsättningen att främja samarbete, standardisering av forskning och kliniska studier och påskynda upptäckterna av biomarkörer [2–5].

Mindre kända trötthetsrelaterade syndrom har nyligen rapporterats efter utbrott av ebolavirus, denguefebvirus och chikungunyavirus i tropikerna [6–8]. Dock är det fortfarande oklart om dessa syndrom utgör kliniska enheter separata från ME/CFS.

Mot denna bakgrund bjöd vi in forskarsamhället att bidra med studier av dessa komplexa trötthetsrelaterade syndrom. Vårt primära syfte var att ta pulsen på aktuella data och hypoteser rörande hur dessa syndrom initieras och bibehålls över tid. Vårt sekundära syfte var att förstå hur den aktuella kunskapen om sjukdomen kan leda till framgångsrika behandlingar för patienterna. Mot bakgrund av WHO:s definition av COVID-19 som en pandemi den 11:e mars 2020, blev

vårt tredje och sista syfte att för första gången diskutera ME/CFS som en följd av post-SARS-CoV-2-infektioner. En grafisk summeringen av alla mottagna bidrag ges i Figur 1.



GAMLA OCH NYA VIRALA UTLÖSARE AV ME/CFS

Tidigt upptäckte man herpesvirusets betydelse för sjukdomsutvecklingen vid ME/CFS [9–11]. Uppföljande studier gjorde det klart att andra virus också kunde framkalla sjukdomen [12]. Emellertid förblev sjukdomsmekanismen ej klarlagd. För detta ändamål gjorde O’Neal och Hanson en kritisk sammanställning av tidigare forskning om enterovirus och vad som kunde orsaka ME/CFS. En annan intressant genomgång gjordes av Lidbury som diskuterade med vilka strategier Ross River-viruset, som är ett endemiskt arbovirus i Australien, Papua Nya Guinea och andra öar i södra Stilla havet, lyckas undfly immunförsvaret. Vi förutser att denna genomgång kommer att kunna bli användbar för att förstå postinfektiösa trötthetssyndrom pga. andra arbovirus som chikungunya, dengue och zika. Av den anledningen är det viktigt att studera omfattningen av postinfektiöst trötthetssyndrom hos överlevande i Brasilien och Kap Verdeinnevånare, som nyligen genomlevt utbrott av dessa arbovirus [13,14].

Slutligen bidrog Lee m.fl. och Domingues m.fl. med ny forskning om herpesvirus hos patienter med ME/CFS med data från Storbritanniens ME/CFS biobank. Den första studien är en ovanlig longitudinell analys av multipla herpesvirus hos patienter med ME/CFS; sådana studier borde bli standard med tanke på de naturliga fluktuationerna i sjukdomsdynamiken. Den andra studien beskriver en omanalys av publicerade serologiska data med klassificering baserad på faktorer av betydelse för infektion och icke-infektion. Resultaten från denna undersökning visar tydligt vikten av att klassificera patienter på ett adekvat sätt som föreslagits av Jason m.fl. [15]. Till följd av COVID-19 pandemin sprider sig nu ett nytt ME/CFS utlösande virus över hela jorden: SARS-CoV-2. Tidigare erfarenheter från den ursprungliga SARS-CoV pandemin indikerade att detta coronavirus kunde vara en utlösare av ME/CFS [16]. Redan innan ”lång-COVID” eller ”postakut följsjukdom av SARS-CoV-2 infektion” diskuterades allmänt utarbetade Komaroff och Bateman, på uppdrag av den amerikanska ME/CFS Clinical Coalition, ett slags memorandum som varnade för förödande långsiktiga konsekvenser hos patienter som överlevt SARS-CoV-2 infektioner. Därefter rapporterade Petracek m.fl. de förmodligen första tre fallen av ME/CFS efter 6 månaders SARS-CoV-2 infektioner. Andra undersökningar som publicerats

ger ytterligare bevis på att vissa lång-COVID patienter lider av ME/CFS [17,18] och att det nu finns en gyllene möjlighet att förbättra förståelsen för båda tillstånden.

NYA PERSPEKTIV SJUKDOMSUTVECKLING OCH BEHANDLING

En viktig utmaning vid utredning av ME/CFS är att sjukdomen sannolikt är multifaktoriell och heterogen och att patienterna därför kan uppvisa olika sjukdomsförlopp som kan förklara deras symptom. För att lösa detta har många teoretiska artiklar om möjliga sjukdomsmekanismer publicerats genom åren [19–23]. Stanculescu [31] m.fl. följde i spåren av dessa tidiga teoretiska artiklar genom att jämföra de troliga patologiska mekanismerna hos patienter på en intensivvårdsavdelning (IVA) och patienter med ME/CFS. Deras forskningspremiss var att samma ”onda cirkel” mellan inflammation, oxidativ och nitrosativ stress och låg hormonfunktion hos sköldkörteln existerar i bägge patientgrupperna.

I en uppföljande artikel gjorde Stanculescu [32] en omfattande genomgång av tillgängliga behandlingar för IVA patienter med idén att de skulle kunna användas för att stoppa den ”onda cirkeln” hos patienter med ME/CFS. Med tanke på ME/CFS heterogena karaktär är det troligt att de föreslagna likheterna endast är tillämpliga för några men inte alla patienter. I en annan teoretisk artikel av O’Boyle m.fl. finns en generell diskussion om behandling och vård inom ett tidigare föreslaget ramverk vad gäller sjukdomens utveckling [24]. Dessa författare

föreslog behandlingsinsatser före sjukdomsutbrottet och i tidiga sjukdomsfaser som skulle kunna undvika långvarig samsjuklighet, medan vården av den etablerade sjukdomen skulle vara mer holistisk och skräddarsydd för varje patients behov. Grundfrågan är om läkarna har förmåga att bedöma i vilket sjukdomsstadium patienten befinner sig.

Som en uppföljning från tidiga kliniska försök på norska patienter med ME/CFS [25,26], utvärderade Sørland m.fl. endoteliefunktionen hos patienter med ME/CFS före och efter behandling med cyclophosphamide, ett immunnedsättande läkemedel som användes mot cancer. Denna utvärdering motiverades av de växande bevisen på vaskulära avvikelser vid ME/CFS [27,28]. Författarna fann också endoteliedysfunktion före behandlingen som kvarstod efter behandling oberoende av kliniskt svar hos patienterna. Intressant är att författarna också rapporterade en signifikant korrelation mellan höga nivåer av symmetriskt dimethylarginine (SDMA) och försämrat blodflöde på grund av begränsad utvidgning av kärlen. Eftersom SDMA har visats minska produktionen av kväveoxid (NO) i endotelceller [29], ger denna undersökning ett nytt perspektiv för att påverka endoteliedysfunktion vid ME/CFS genom en kombination av kliniska och metaboliska parametrar. Endoteliedysfunktion och otillräcklig reglering av blodflödet som resulterar i otillräcklig blodtillförsel till hjärnan och musklerna anses vara den främsta patologiska mekanismen i ME/CFS vilket beskrivs närmare i två nyligen publicerade artiklar [21,30]. Det finns allt flera bevis på att autoantikroppar riktade mot receptorer i blodkärlen bidrar till bristande vaskulär reglering i ME/CFS [21,30]. Dessa resultat öppnar möjligheter för behandling. Man kan till exempel rikta in sig på autoreaktiva B-celler eller autoantikroppar och preliminära studier ger bevis på klinisk effekt (granskad i ref. [30]). Användning av mediciner som hjälper till att reglera blodflödet är en annan möjlighet att behandla patienter med ME/CFS.

SLUTSATSER

Sammanfattningsvis ger denna forskningsöversikt ytterligare bevis för hur olika virus inklusive SARS-CoV-2 kan utlösa ME/CFS. Åsidosättandet av större forskningsaktiviteter rörande ME/CFS under de senaste decennierna har lämnat patienter, vårdgivare och kliniker i en utsatt situation utan licensierade läkemedel att använda mot sjukdomen. Å ena sidan kommer COVID-19 pandemin att innebära en explosion utan motstycke av nya ME/CFS sjukdomsfall. Samtidigt är denna pandemi kanske just den extrema händelse som kan motivera olika intressenter, inklusive finansärer och vårdgivare, att vidta nödvändiga åtgärder för att påskynda forskningen

om ME/CFS och andra postinfektiösa syndrom. Om dessa steg tas kan det ge hopp till alla de svårt drabbade patienter som har varit bundna till hemmet eller till och med sängliggande i många år men blivit försummade av sjukvårdssystemet.

FÖRFATTARNAS BIDRAG

Alla författare bidrog till denna redaktionella artikel och godkände den slutliga versionen.

FINANSIERING

FW fick finansiering från ME Research UK (SCIO charity number SC036942). EL fick finansiering från the National Institutes of Health (ref. NIH 2R01AI103629), och the ME Association (UKMEB–ME Association, Grant PF8947_ME Association). CS fick finansiering från the Weidenhammer Zoebelen Foundation, Germany. NS fick finansiering från Fundação para a Ciência e Tecnologia, Portugal (ref. UIDB/00006/2020), och the Polish National Agency for Academic Exchange, Poland (ref. PPN/ULM/2020/1/00069/U/00001).

ERKÄNNANDE

Vi vill tacka Lúgia Pasqualin (MA, MBA) för hjälp med att designa den grafiska sammanställningen. Några element och mallar i den grafiska sammanfattningen laddades ner från webbplatsen vecteezy.com som ”Fritt innehåll” under en ”Fri licens” (digital användning utan kommersiellt ändamål).

REFERENSER

1. Rivera MC, Mastronardi C, Silva-Aldana CT, Arcos-Burgos M, Lidbury BA. Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: a comprehensive review. *Diagnostics*. (2019) 9:91. doi: 10.3390/diagnostics9030091
2. Scheibenbogen C, Freitag H, Blanco J, Capelli E, Lacerda E, Authier J, et al. The European ME/CFS biomarker landscape project: an initiative of the European network EUROMENE. *J Transl Med*. (2017) 15:162. doi: 10.1186/s12967-017-1263-z
3. Pheby DFH, Araja D, Berkis U, Brenna E, Cullinan J, de Korwin J-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. doi: 10.3390/healthcare8020088 *Frontiers in Medicine* | www.frontiersin.org 3 February 2022 | Volume 9 | Article 862953 Westermeier et al. Editorial: Current Insights Into Post-infectious Syndromes
4. Nacul L, Authier FJ, Scheibenbogen C, Lorusso L, Helland IB, Martin JA, et al. European Network on Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (EUROMENE): expert consensus on the diagnosis, service provision, and care of people with ME/CFS in Europe. *Medicina (Kaunas)*. (2021) 57:510. doi: 10.3390/MEDICINA57050510
5. U.S. ME/CFS Clinician Coalition. Available online at: <https://mecfsccliniciancoalition.org/> (accessed January 13, 2022).
6. Seet RCS, Quek AML, Lim ECH. Post-infectious fatigue syndrome in dengue infection. *J Clin Virol*. (2007) 38:1–6. doi: 10.1016/J.JCV.2006.10.011
7. Duvignaud A, Fianu A, Bertolotti A, Jaubert J, Michault A, Poubeau P, et al. Rheumatism and chronic fatigue, the two facets of post-chikungunya disease: the TELECHIK cohort study on Reunion island. *Epidemiol Infect*. (2018) 146:633–41. doi: 10.1017/S0950268818000031
8. Sneller M, Reilly C, Badio M, Bishop R, Eghrari A, Moses S, et al. A longitudinal study of Ebola Sequelae in Liberia. *N Engl J Med*. (2019) 380:924–34. doi: 10.1056/NEJMOA1805435
9. Koo D. Chronic fatigue syndrome. A critical appraisal of the role of Epstein-Barr virus. *West J Med*. (1989) 150:590–6.
10. Buchwald D, Cheney PR, Peterson DL, Henry B, Wormsley SB, Geiger A, et al. A chronic illness characterized by fatigue, neurologic and immunologic disorders, and active human herpesvirus type 6 infection. *Ann Intern Med*.

(1992) 116:103–13. doi: 10.7326/0003-4819-116-2-103

11. Ariza ME. Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: the human herpesviruses are back! *Biomolecules*. (2021) 11:185. doi: 10.3390/biom11020185

12. Rasa S, Nora-Krukke Z, Henning N, Eliassen E, Shikova E, Harrer T, et al. Chronic viral infections in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS). *J Transl Med*. (2018) 16:268. doi: 10.1186/s12967-018-1644-y

13. Zanotto PM de A, Leite LC de C. The challenges imposed by Dengue, Zika, and Chikungunya to Brazil. *Front Immunol*. (2018) 9:1964. doi: 10.3389/FIMMU.2018.01964

14. Lourenço J, Monteiro M, Tomás T, Monteiro Rodrigues J, Pybus O, Rodrigues Faria N. Epidemiology of the Zika Virus Outbreak in the Cabo Verde Islands, West Africa. *PLoS Curr*. (2018). doi: 10.1371/CURRENTS.OUTBREAKS.19433B1E4D007451C691F138E1E67E8C

15. Jason LA, Corradi K, Torres-Harding S, Taylor RR, King C. Chronic fatigue syndrome: the need for subtypes. *Neuropsychol Rev*. (2005) 15:29–58. doi: 10.1007/s11065-005-3588-2

16. Moldofsky H, Patcai J. Chronic widespread musculoskeletal pain, fatigue, depression and disordered sleep in chronic post-SARS syndrome; a case controlled study. *BMC Neurol*. (2011) 11:37. doi: 10.1186/1471-2377-11-37

17. Mantovani E, Mariotto S, Gabbiani D, Dorelli G, Bozzetti S, Federico A, et al. Chronic fatigue syndrome: an emerging sequela in COVID-19 survivors? *J Neurovirol*. (2021) 27:631–7. doi: 10.1007/S13365-021-01002-X

18. Kedor C, Freitag H, Meyer-Arndt L, Wittke K, Zoller T, Steinbeis F, et al. Chronic COVID-19 Syndrome and Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS) following the first pandemic wave in Germany – a first analysis of a prospective observational study. *medRxiv*. (2021) 2021.02.06.21249256. doi: 10.1101/2021.02.06.21249256

19. Blomberg J, Gottfries CG, Elfaitouri A, Rizwan M, Rosén A. Infection elicited autoimmunity and Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: an explanatory model. *Front Immunol*. (2018) 9:229. doi: 10.3389/fimmu.2018.0029

20. Sepúlveda N, Carneiro J, Lacerda E, Nacul L. Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome as a hyper-regulated immune system driven by an interplay between regulatory T cells and chronic human herpesvirus infections. *Front Immunol*. (2019) 10:2684. doi: 10.3389/fimmu.2019.02684

21. Wirth K, Scheibenbogen C, A. Unifying hypothesis of the pathophysiology of Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS): recognitions from the finding of autoantibodies against β_2 -adrenergic receptors. *Autoimmun Rev*. (2020) 19:102527. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102527

22. Wyller VB, Eriksen HR, Malterud K. Can sustained arousal explain the chronic fatigue syndrome? *Behav Brain Funct*. (2009) 5:10. doi: 10.1186/1744-9081-5-10

23. Hatzigelaki E, Adamaki M, Tsilioni I, Dimitriadis G, Theoharides TC. Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome—metabolic disease or disturbed homeostasis due to focal inflammation in the hypothalamus? *J Pharmacol Exp Ther*. (2018) 367:155–67. doi: 10.1124/jpet.118.250845

24. Nacul L, O’Boyle S, Palla L, Nacul FE, Mudie K, Kingdon CC, et al. How Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS) Progresses: the natural history of ME/CFS. *Front Neurol*. (2020) 11:826. doi: 10.3389/fneur.2020.00826

25. Fluge Ø, Rekeland IG, Lien K, Thürmer H, Borchgrevink PC, Schäfer C, et al. B-lymphocyte depletion in patients with Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med*. (2019) 170:585–93. doi: 10.7326/M18-1451

26. Rekeland IG, Fosså A, Lande A, Ktoridou-Valen I, Sørland K, Holsen M, et al. Intravenous cyclophosphamide in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. An open-label phase II study. *Front Med*. (2020) 7:162. doi: 10.3389/FMED.2020.00162

27. Newton DJ, Kennedy G, Chan KKF, Lang CC, Belch JFF, Khan F. Large and small artery endothelial dysfunction in chronic fatigue syndrome. *Int J Cardiol.* (2012) 154:335–6. doi: 10.1016/J.IJCARD.2011.10.030
28. Scherbakov N, Szklarski M, Hartwig J, Sotzny F, Lorenz S, Meyer A, et al. Peripheral endothelial dysfunction in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *ESC Heart Fail.* (2020) 7:1064–71. doi: 10.1002/ehf2.12633
29. Feliers D, Lee DY, Gorin Y, Kasinath BS. Symmetric dimethylarginine alters endothelial nitric oxide activity in glomerular endothelial cells. *Cell Signal.* (2015) 27:1–5. doi: 10.1016/J.CELLSIG.2014.09.024
30. Fluge Ø, Tronstad KJ, Mella O. Pathomechanisms and possible interventions in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS). *J Clin Invest.* (2021) 131:e150377. doi: 10.1172/JCI150377
31. Stanculescu D, Larsson L, Bergquist J. Hypothesis: mechanisms that prevent recovery in prolonged ICU patients also underlie Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS). *FrontMed.* (2021) 8:628029. doi: 10.3389/fmed.2021.628029
32. Stanculescu D, Larsson L, Bergquist J. Theory: treatments for prolonged ICU patients may provide new therapeutic avenues for Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS). *Front Med.* (2021) 8:672370. doi: 10.3389/fmed.2021.672370

Sammanfattning

Mindre kända trötthetsrelaterade syndrom har nyligen rapporterats efter utbrott av ebolavirus, denguefebvirus och chikungunyavirus i tropikerna. Dock är det fortfarande oklart om dessa syndrom utgör kliniska enheter separata från ME/CFS. Mot denna bakgrund bjöd redaktionen in forskare från Österrike, Chile, England, Tyskland och Portugal att bidra med studier av dessa komplexa trötthetsrelaterade syndrom med tre syften:

- Ta pulsen på aktuella data och hypoteser rörande hur dessa syndrom initieras och bibehålls över tid.
- Förstå hur den aktuella kunskapen om sjukdomen kan leda till framgångsrika behandlingar för patienterna.
- Att för första gången diskutera ME/CFS som en följd av post-SARS-CoV-2-infektioner.

Artikeln består av två delar, först diskuterar man gamla och nya virala utlösare av ME/CFS där den nya förstås är SARS-CoV-2. Sedan ges nya perspektiv vad gäller sjukdomsutveckling och behandling av ME/CFS där otillräcklig reglering av blodflödet som resulterar i otillräcklig blodtillförsel till hjärnan och musklerna anses vara den främsta patologiska mekanismen i ME/CFS där användning av mediciner som hjälper till att reglera blodflödet är en möjlighet att behandla patienter med ME/CFS.

Artikeln avslutas med konstaterandet att denna forskningsöversikt ger ytterligare bevis för hur olika virus inklusive SARS-CoV-2 kan utlösa ME/CFS samt en förhoppning att pandemin kan vara den extrema händelse som kan motivera olika intressenter, inklusive finansärer och vårdgivare, att vidta nödvändiga åtgärder för att påskynda forskningen om ME/CFS och andra postinfektiösa syndrom.