

Infektionsutlöst autoimmunitet vid ME/CFS. En förklaringsmodell

Jonas Blomberg

Klinisk Mikrobiologi, Akademiska sjukhuset, Institutionen för medicinska vetenskaper,
Uppsala Universitet. E-post: jonas.blomberg@medsci.uu.se.

Förståelsen av sjukdomen ME/CFS ökar. Det är vanligt att ME/CFS debuterar efter en infektion. En förklaringsmodell är att den leder till autoimmunitet som drabbar bland annat hjärna och energiomsättning. ME/CFS patienter har ofta "Irritable Bowel Syndrome", IBS. Vid den har hittats en förändrad tarmflora avseende både virus och bakterier. Dessutom har mikroläckage från tarmen till blodet observerats. En funktion hos tarmfloran är att bidra till utvecklingen av immunsystemet, ett antigen träningssystem som ibland leder till tolerans. Ett potentiellt skadligt immunsvaret mot antigener som korsreagerar med kroppsegna antigener kan då undvikas. Men om tarmfloran ändras, och mikroläckage uppstår, störs toleransutvecklingen. En förklaringsmodell för ME/CFS är att patienterna i början har en genetisk predisposition och IBS. Därefter sker gradvis utveckling av autoimmunitet som beroende på genetik och mikrobiell exposition kan leda till samtidigt förekommande sjukdomar som fibromyalgi, sköldkörtelsjukdom och ortostatisk hypotension (svimningstendens vid upprättstående). Till slut kommer en avgörande infektion då autoimmunisering leder till ME/CFS. Förklaringsmodellen innehåller flera hypotetiska steg. Fortsatta studier krävs för att klargöra sjukdomsorsakerna.

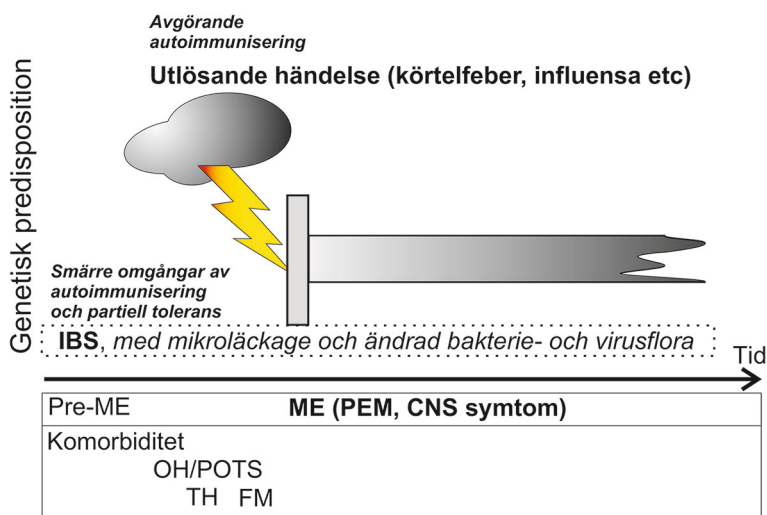
The understanding of ME/CFS is increasing. ME/CFS often starts after an infection. An explanation is that the infection initiates an autoimmune process which attacks several functions, including brain and energy metabolism. It is very common that ME/CFS patients have the "Irritable Bowel Syndrome", IBS. In this IBS, changes in the gut microbiome (viruses and bacteria) and microleakage from the intestine to blood have been observed. A function of the gut flora is to train the immune system, often leading to tolerance. A potentially damaging immune response against antigens which cross-react with self-antigens can then be avoided. But if the gut flora is changed, and microleakage occurs, tolerance evolution may be disturbed. ME/CFS patients may initially have a genetic predisposition and IBS. A gradual development of autoimmunity which depending on genetics and microbial exposition can then lead to comorbidities like fibromyalgia, thyroid disorder and orthostatic hypotension. A decisive infection then leads to autoimmunisation and ME/CFS. This explanatory model contains several hypothetical steps. Continued research is needed to clarify the mechanisms.

Sjukdomen myalgisk encefalomyelit, ibland kallad kroniskt trötthetssyndrom (ME/CFS), är komplex och ofullständigt kartlagd. Jag är en klinisk virolog och virusforskare. Min kompetens ligger framför allt inom diagnostik av virusinfektioner och bedömning av hur virus kan orsaka sjukdom. Jag är alltså laboratorieläkare, en sådan som analyserar patientens prover. Min kliniska erfarenhet är begränsad. Jag är beroende av hur andra läkare, och patienterna själva, berättar om sin sjukdom. Under de cirka fem år jag har följt sjukdomen har jag försökt få en bild om vad som drabbat patienterna. Jag vill med denna artikel redovisa den förklaringsmodell jag arbetar efter. Jag lägger in aktuella rapporter, bland annat från möten i London i slutet av maj i år, BRME6 (Biomedical Research into ME Colloquium 6) och IIME11 (Invest in ME Colloquium 11), egna resultat och resonemang. Fakta behöver ibland knytas ihop med hypoteser. Så är det för

de flesta autoimmuna sjukdomar. Avsikten är att visa oklara punkter som behöver fortsatt forskning. De visas understruktura.

Mötena gav framtidstro. Allt fler forskare engagerar sig [1]. Tillgången på forskningsmedel ser ut att bli bättre sedan USAs folkhälsoinstitut, NIH, förklarar att ME/CFS är högt prioriterad. Flera vetenskapligt tunga namn har engagerat sig. Kunskapen om sjukdomen har förbättrats. Hörstenar är kartläggningen av post exertional malaise (PEM) [2, 3] och effekten av Rituximab [4-6].

Ur mitt forskningsperspektiv är det viktigt med en bra diagnostik, grundad på en noggrann klinisk genomgång. Det spelar ingen roll hur sofistikerade analyser på patienternas prover man gör, om inte urvalet av patienter är entydigt. I fallet ”trötthet” är det viktigt att skilja ME/CFS från utbrändhet. Vid ME/CFS finns en abnorm och objektivt verifierbar uttrötthet efter kortvarig fysisk och



Figur 1. Ungefärligt förlopp när ME/CFS utvecklas. Hypotetiska förklaringsförslag är kursiverade. Förkortningarna förklaras i texten.

psykisk ansträngning som inte finns vid utbrändhet. Tre urvalskriterier tar särskild hänsyn till denna ansträngningsutlösta trötthet och sjukdomskänsla, PEM. De är ME/CFS definierat med de s.k. Kanadakriterierna [7] och de Internationella konsensuskriterierna [8], samt Systemic Exertion Intolerance Disease, SEID, definierat i den nya rapporten från Institute Of Medicine, IOM [2]. *Jämförande studier av olika ME/CFS definitioner behövs.*

Vad talar för en infektionsutlöst autoimmunitet som orsak till ME/CFS?

1. Sjukhistorien

För att en sjukdom skall kallas ”kronisk” (långdragen) måste den ha varat i åtminstone sex månader. Tyvärr innebär det oftast att man inte fått tillfälle att ta prover från patienten under den period sjukdomen började. En vanlig situation är att patienterna minns att ME/CFS började med en infektion, ofta körtelfeber (infektiös mononukleos, IM), eller influensalik luftvägsinfektion [9]. När den akuta infektionen med feber och lymfkörtelsvullnad eller hosta lagt sig kvarstår en infektionskänsla och uttrötthet som inte ger med sig. Enligt litteraturuppgifter är det ungefär 70% av ME/CFS som börjar på detta vis [10]. Andra har en mer gradvis debut. *Sjukhistorien borde studeras systematiskt.*

Det finns några tillfällen då ME/CFS uppträtt epidemiskt, som en anhopning av fall med trolig gemensam smittkälla. Även om det är ovanligt tyder det på att smitta kan spela en roll. *Epidemiologiska studier behövs.*

Många olika infektioner har förknippats med ME/CFS;

Körtelfeber [11], även kallad infektiös mononukleos, orsakas i de flesta fall av Epstein Barr virus, EBV. EBV är ett virus som hör till herpesvirusfamiljen. Det har förmåga att infektera och ligga kvar i de celler som producerar antikroppar, de s.k. B-cellerna. EBV kan ställa om antikroppsproduktionen i B-cellerna så att många olika sorters antikroppar bildas. Det finns ett statistiskt samband mellan körtelfeber och förekomst av den autoimmuna sjukdomen multipel skleros [12-14]. Orsakssambandet är dock oklart.

En del autoantikroppar kan ha ett ursprung i mimikri (antigen likhet) mellan EBV antigen och kroppsegna antigener. EBV av flera anledningar särskilt intressant. Det är ett vanligt virus, det förekommer ofta som utlösande faktor till ME/CFS och det snarlika tillståndet postviral trötthet, det ställer om B-cellernas funktion och har proteiner som kan ge upphov till autoantikroppar [15, 16].

Att influensaantigen under speciella omständigheter kan orsaka autoimmunitet visas av de enstaka fallen av narkolepsi efter vaccination med influensavaccinet Pandemrix [17, 18]. Autoimmuniteten dödar då de celler i hjärnan som styr vakenhet. Endast personer med en särskild genetisk predisposition drabbas.

Många iakttagelser styrker att ME/CFS uppkommer hos ungefär 10 % av dem som haft Q feber, en infektion med bakterien *Coxsiella burnetii* [19-21]. Q feber är ovanlig i Sverige, så det är osannolikt att Q feber ligger bakom många fall av ME/CFS i Sverige.

Förutom dessa kända mikrober (virus, bakterier och protozoer) har de senaste fem åren tillkommit ett stort antal nya [22-29]. Många av dem är virus som inte orsakar någon känd sjukdom. Vi behöver hålla uppsikt över dem. Kanske finns det fler mikrober än de nämnda som kan bidra till sjukdomen? *I studiet av sjukhistoria ingår att i möjligaste mån kartlägga vilka infektioner patienten genomgått åren innan debuten av ME/CFS.*

Våra egna resultat

Vi har valt att försöka spåra infektioner hos ME/CFS patienterna genom serologiska undersökningar. Vid en infektion bildas normalt antikroppar mot den infekterande mikroben i blodet. När man söker antikroppar mot virus och bakterier kallas det ”serologi”. Eftersom den hypotetiska sjukdomsutlösande mikroben är okänd måste man analysera antikroppar mot många mikrober. Vi använder en s.k. multiplex teknik, Suspension Multiplex ImmunoAssay, SMIA [30, 31]. Upp till 100 olika mikrobiella antigener kan användas samtidigt. Vi har använt blodprover från ME/CFS patienter och blodgivarkontroller. I nästan alla fall har vi inte sett någon skillnad mellan patienter och kontroller (ännu opublicerat). Tekniken har begränsningar. En del mikrober är så vanliga att man inte kan förvänta sig en skillnad mellan patienter och kontroller. Men för enstaka bakteriella och virala antigener har vi hittat en skillnad. Vi nystar nu vidare på dessa trådar.

En familj av konserverade protei-

ner, som finns hos både människa och mikrober, är de så kallade ”heat shock proteins” (HSP). Antikroppar mot HSP finns vid flera olika autoimmuna sjukdomar, exempelvis multipel skleros och systemisk lupus. Vi har hittat en förhöjd halt av antikroppar mot HSP60 hos ME/CFS patienter [30]. Även om HSP60 är ett mitokondriellt protein är det obekant om dessa antikroppar kan påverka mitokondriefunktion. Men det är inte omöjligt. En autoimmun sjukdom där det bildas antikroppar mot mitokondrier är primär biliär cirrhos, PBC. Antikropparna är riktade mot en liten fettsyremolekyl som sitter på ett enzym som ingår i mitokondriernas energiproducerande maskineri [32, 33]. Vid PBC förekommer en PEM som påminner om den som finns vid ME/CFS. *Det är en viktig forskningsuppgift att jämföra PEM vid PBC med den som finns vid ME/CFS.*

Många iakttagelser pekar på att den syreberoende (aeroba) energiomsättningen är störd vid ME/CFS [3, 34-38]. Den störningen skulle kunna vara orsaken till PEM. Mitokondrierna är huvudproducenter av energi. De är ursprungligen bakterier som för över en miljard år sedan tagits upp i våra celler. Det är inte orimligt att gissa att ett immunsvaret mot en infekterande bakterie också kan drabba mitokondrierna. Naturligtvis finns många skyddsmekanismer som skall förhindra det. Men det kanske inte alltid fungerar. *Antikroppar mot mitokondriekomponenter och mitokondriefunktion vid ME/CFS skulle behöva studeras mer.*

2. Förekomsten av autoimmunitet vid ME/CFS

Immunsystemet är engagerat vid ME/CFS. Ett immunsvär, som ändras efter några år med sjukdomen, med ändrad halt av immunproteiner (cytokiner och kemokiner) i blod och ryggmärgsvätska, iaktas ofta [39, 40]. Aktiviteten hos s.k. naturliga dödarceller är också ändrad [41, 42]. *Båda kan bli biomarkörer, och behöver studeras mer.*

Dessa immunreaktioner kan vara orsakade av autoimmunitet. När jag intervjuat erfarna ME/CFS läkare anger de att många av patienterna redan innan ME/CFS debuten har symtom på irriterbar tarm (Irritable Bowel Syndrome, IBS). Orsaken till IBS är okänd. Ändrad tarmflora och autoimmunitet kan bidra. Autoimmuna sjukdomar, exempelvis sköldkörtelsjukdom [43], Sjögrens syndrom [44] och Systemisk

Lupus Erythematosus (SLE) [45], förekommer ofta i släkten och ibland hos ME/CFS patienterna själva. Det tyder på en allmän genetisk predisposition för autoimmunitet.

Vid autoimmunitet uppkommer av okänd anledning ett immunsvär mot kroppsegna antigener. Liksom hos ME/CFS patienterna finns hos patienter med kända autoimmuna sjukdomar ofta en genetisk predisposition för utveckling av autoimmunitet. En lång rad folksjukdomar, förutom de ovan nämnda, diabetes typ 1, multipel skleros och reumatism, beror på autoimmunitet. Autoimmuniteten är ofta selektivt riktad mot antigen förändrade proteiner, som kanske bara finns i en viss celltyp. I nästan alla fall vet man inte hur autoimmuniteten uppkommit. I en del fall är dock sambandet med en antigenstimulering,

Tabell 1. Autoimmunitet kan drabba många organsystem, och kan ibland orsakas av en infektion eller annan antigen påverkan. "Mimikri" är den antigena struktur hos människa som också finns hos en mikroorganism.

Sjukdom	Mikrob	Sorts mikrob	Mimikri
Postinfektiös hjärninflammation	Mässlingen, vattkoppor etc.	Virus	Okänt antigen
Hjärninflammation	Mycoplasma	Bakterie	Kolhydratantigener
Guillain-Barre's syndrom	Campylobacter (framför allt)	Bakterie	Gangliosider
"Nodding disease"	Onchocerca volvulus	Mask	Okänt antigen
Afrikansk sömnsjuka	Trypanosoma brucei	Protozo	Okänt antigen
Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal Infection (PANDAS)(Omdiskuterad klinisk entitet)	Streptokock-infektion i halsen	Bakterie	Kolhydratantigener?
Narkolepsi	Influensa vaccination och infektion	Virus	Antigen korsning med orexin?
Multipel skleros	Epstein Barr Virus (?)	Virus	Okänt antigen

beroende på infektion eller vaccination, tydligt. Påfallande ofta drabbas delar av hjärnan selektivt av sådan autoimmunitet (Tabell 1).

Eftersom flera av ME/CFS-symtomen kommer från centrala nervsystemet (CNS) är det logiskt att leta efter förändringar i hjärnan. Det finns några studier med till synes specifika fynd, se t.ex. [46]. *De behöver repeteras och utvidgas.* Vi vet inte om det finns hjärnceller som selektivt attackeras vid ME/CFS.

Hur uppkommer autoimmunitet? Ganska litet är känt om det. Den adaptativa delen av immunsystemet (B och T celler) har en formidabel uppgift, att skilja egna celler från invaderande mikrober. Sofistikerade

kontrollsystem hindrar normalt att vår egen kropp förstörs i jakt på inkräktare. Efter en infektion är immunsvaret i början ganska ospecifikt, men mognar under några veckor till allt högre precision så att enbart den mikrob som är målet förstörs. Denna måloptimerande process kan gå snett. Det gäller framför allt sådana mikrobiella mål som är mycket lika kroppsegna mål, så kallat molekylärt mimikri [47]. Evolutionslinjerna för mikrober och människor skiljdes för över en miljard år sedan. Trots att vi är mycket olika finns det en del konserverade strukturer (som HSP) som knappt ändrats något sedan dess. Ett immunsvaret mot dem riskerar alltså att resultera i autoimmunitet.

Tabell 2. Förekomst av autoantikroppar vid ME/CFS och några sjukdomar som ofta förekommer samtidigt med ME/CFS. Listan är inte komplett. Det behövs fler studier för att skapa säker statistik. Kanske kan några av autoantikropparna bli diagnostiska biomarkörer. Förkortningarna förklaras i texten.

Sjukdom	Antigen, där autoantikropp rapporterats förekomma oftare än hos kontroller					
	fosfolipid	kolhydrat	hormon	hormonreceptor	jonkanalprotein	annat protein
ME/CFS	kardiolipin [68]	gangliosid[68]	betaadrenerg och muskarinisk kolinerg [48]			HSP60 [30]
FM					kaliumkanaltransportör [69, 70]	
TH			tyroperoxidase (TPO) [43]	tyroidea stimulerande hormon (TSHR) [71]		
POTS, OH				Acetylkolin [72]	kalciumkanaltransportör[72]	
IBS						vinkulin, cytolethal distending cytotoxic toxin B [73]

Vissa autoantikroppar kan förekomma även hos friska personer. Bara ibland framkallar de sjukdom. Några autoantikroppar verkar finnas oftare hos ME/CFS patienterna än kontrollpersoner (Tabell 2). Särskilt intressanta är resultaten från Berlin, där man påvisat en ökad förekomst av antikroppar mot hormonreceptorer [48]. Flera av ME/CFS symtomen skulle kunna förklaras av en receptorpåverkan av sådana autoantikroppar.

Men ME/CFS patienterna har ofta inte bara ME/CFS. I Figur 1 visas några samtidiga sjukdomar (komorbiditet). Förutom IBS, som finns hos nästan alla patienter (Olof Zachrisson och Per Julin, personliga meddelanden), kan de kan vara Fibromyalgi (FM) [49-51]; ortostatisk hypotension (OH) eller Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome, POTS [52]; och över- eller underproduktion av sköldkörtelhormon (TH) [53-55]. Fibromyalgi förekommer vid flera olika autoimmuna tillstånd [53, 54, 56-67]. Även om det behövs mycket mer forskning verkar det finnas gemensamma nämnare mellan dessa tillstånd, med en ökad frekvens av antikroppar mot olika kroppsegna strukturer och att de kanske orsakas av en infektionsutlöst autoimmunitet.

Det här skulle behöva observeras systematiskt. Vid vilken tidpunkt uppkom dessa sjukdomar, före eller efter ME-debuten? Hur stor är frekvensen av autoantikroppar, gärna mätta med antigenmatris? Kanske finns där några biomarkörer som kunde användas i ME/CFS diagnostiken?

Ett starkt argument för betydelsen av

autoimmunitet vid ME/CFS är Rituximabeffekten [4, 6].

Rituximab är en antikropp riktad mot CD20, ett antigen som finns på vissa B-celler. De dödas när antikroppen binder till dem. Vid autoimmunitet beroende på autoantikroppar är felprogrammerade B-celler roten till det onda. Om en sjukdom förbättras av Rituximab-behandling är det ett tecken till att B-cellsmedierad autoimmunitet är orsak till sjukdomen [54, 55]. Så tycks vara fallet vid ME/CFS. *En större prövning av Rituximab pågår i Norge.* Förhoppningsvis ger den ytterligare klarhet.

En förklaringsmodell

Den kursiverade texten i Figur 1 visar en hypotetisk förklaring av händelseförloppet. En känd funktion hos mikroberna i tarmen är att "inifrån" träna immunsystemet att känna igen och reagera korrekt på mikrober som kommer "utifrån" [56-60]. Den korrekta reaktionen innefattar bland annat tolerans för mikrobiella antigener som korsreagerar med kroppsegna antigener. Det är känt att vid ME/CFS förekommer vanligen IBS. Vid denna IBS förekommer också en ändrad tarmflora [61, 62]. Dessutom förekommer ibland mindre läckage av tarmmikrober in i blodbanan. Det är inte orimligt att tarmfloras immunologiska träningsfunktion då störs. Toleransutveckling sker ofta när antigener presenteras för immunsystemet på slemhinnor. Den normala toleransutvecklingen kanske inte kan äga rum vid sådant läckage [63-68]. Mönstret av olika B-cellstyper är annorlunda

vid ME/CFS [69]. En faktor bakom det skulle kunna vara att nya minnes-B-celler med autoimmun tendens, som normalt skulle sorteras bort, kan uppkomma och finnas kvar. När kroppen utsätts för en ny infektion skulle dessa B-celler kunna reagera med antikroppar som både reagerar på mikrob och autoantigen. Autoantikroppar kan skada de celler som bär autoantigener. Autoimmun sjukdom uppkommer. Detta är den så kallade mimikri-teorin bakom autoimmun sjukdom. En del av förklaringen till ME/CFS skulle i så fall vara den störda tarmfloran och de små läckagen från tarmen. Längst till vänster i Figur 1 står "Genetisk predisposition". Den är förenlig med den ökade förekomsten av ME/CFS i vissa familjer. Liksom för många andra folksjukdomar verkar ME/CFS kunna bero på både arv och miljö. *Ärftligheten borde studeras bättre. Hur ofta händer det att makar drabbas?* Det tyder mer på en överförbar faktor än ärftlighet.

Om denna hypotes är riktig skulle en tendens till autoimmunitet dels uppkomma gradvis, via ändrad tarmflora och mikroläckage från tarmen, dels vid ett avgörande immuniserings-tillfälle, som visas i Figur 1. Förutsättningarna för autoimmunitet skulle gradvis kunna öka genom att B-celler med tendens till autoreaktivitet uppkommer vid återkommande mikroläckage från tarmen. Den normala kontakten mellan tarm-mikrob och immunsystem är via tarmslemhinnan. Då bildas ofta tolerans genom eliminering av autoreaktiva B-celler. Men vid mikroläckage fungerar inte den toleransmekanismen. Autoreaktiva B-

celler kan då finnas kvar och vidareutvecklas till att bli skadliga. Man borde fortsätta att studera förekomsten av IBS, ändrad tarmflora och mikroläckage vid ME/CFS.

Man borde försöka hitta autoreaktiva B-celler vid ME/CFS, och studera hur de utvecklats. Kanske kan man via sekvensering av deras antigenbindande strukturer spåra om de först uppkommit via immunisering med tarm-mikrober och sedan vidareutvecklats till att bli skadligt autoimmuna?

3. Slutord

ME/CFS är en utmaning. För medicinsk forskning och etik, för hela sjukvården och för samhället. Jakten på evidens får stora konsekvenser för tiotusentals människor i vårt land, eftersom vården skall vara evidensbaserad. Men som artikeln visar har tecknen till att sjukdomen har autoimmuna inslag ökat. Sjukhistorien tyder i många fall på att infektioner kan utlösa eller förvärra autoimmuniteten.

En risk med att försöka ge en hypotetisk helhetsförklaring, som i denna artikel, är att hypotesen uppfattas som fakta och att den styr den upplevda sjukhistorien. Men min kontakt med ME/CFS-patienter och ME/CFS-vårdande inom sjukvården har övertygat mig om att de flesta kan hantera den osäkerhet som hypoteser innebär. Utan hypoteser kan vi inte öka kunskapen om ME/CFS.

Referenser

1. Edwards JC, McGrath S, Baldwin A, Livingstone M, Kewley A. The biological challenge of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: a solvable problem. *Fatigue*. 2016;4(2):63-9, doi:10.1080/21641846.2016.1160598.
2. Syndrome CoDCfMECF. Beyond Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: Redefining an Illness. Washington (DC): Institute of Medicine; 2015.
3. Keller BA, Pryor JL, Giloteaux L. Inability of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome patients to reproduce VO(2)peak indicates functional impairment. *J Transl Med*. 2014;12:104, doi:10.1186/1479-5876-12-104.
4. Fluge O, Bruland O, Risa K, Storstein A, Kristoffersen EK, Sapkota D, et al. Benefit from B-lymphocyte depletion using the anti-CD20 antibody rituximab in chronic fatigue syndrome. A double-blind and placebo-controlled study. *PLoS One*. 2011;6(10):e26358, doi:10.1371/journal.pone.0026358.
5. Fluge O, Mella O. Clinical impact of B-cell depletion with the anti-CD20 antibody rituximab in chronic fatigue syndrome: a preliminary case series. *BMC Neurol*. 2009;9:28, doi:10.1186/1471-2377-9-28.
6. Fluge O, Risa K, Lunde S, Alme K, Rekeland IG, Sapkota D, et al. B-Lymphocyte Depletion in Myalgic Encephalopathy/Chronic Fatigue Syndrome. An Open-Label Phase II Study with Rituximab Maintenance Treatment. *PLoS One*. 2015;10(7):e0129898, doi:10.1371/journal.pone.0129898.
7. Carruthers BM. Definitions and aetiology of myalgic encephalomyelitis: how the Canadian consensus clinical definition of myalgic encephalomyelitis works. *J Clin Pathol*. 2007;60(2):117-9, doi:10.1136/jcp.2006.042754.
8. Carruthers BM, van de Sande MI, De Meirleir KL, Klimas NG, Broderick G, Mitchell T, et al. Myalgic encephalomyelitis: International Consensus Criteria. *J Intern Med*. 2011;270(4):327-38, doi:10.1111/j.1365-2796.2011.02428.x.
9. Basted AC, Marshall LM. Review of Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: an evidence-based approach to diagnosis and management by clinicians. *Rev Environ Health*. 2015;30(4):223-49, doi:10.1515/reveh-2015-0026.
10. Zhang L, Gough J, Christmas D, Matthey DL, Richards SC, Main J, et al. Microbial infections in eight genomic subtypes of chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis. *J Clin Pathol*. 2010;63(2):156-64, doi:10.1136/jcp.2009.072561.
11. Katz BZ, Shiraishi Y, Mears CJ, Binns HJ, Taylor R. Chronic fatigue syndrome after infectious mononucleosis in adolescents. *Pediatrics*. 2009;124(1):189-93, doi:10.1542/peds.2008-1879.
12. Lunemann JD, Munz C. Epstein-Barr virus and multiple sclerosis. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2007;7(3):253-8.
13. Marquez AC, Horwitz MS. The Role of Latently Infected B Cells in CNS Autoimmunity. *Front Immunol*. 2015;6:544, doi:10.3389/fimmu.2015.00544.
14. Posnett DN. Herpesviruses and autoimmunity. *Curr Opin Investig Drugs*. 2008;9(5):505-14.
15. Lindsey JW, deGannes SL, Pate KA, Zhao X. Antibodies specific for Epstein-Barr virus nuclear antigen-1 cross-react with human heterogeneous nuclear ribonucleoprotein L. *Mol Immunol*. 2016;69:7-12, doi:10.1016/j.molimm.2015.11.007.
16. Elliott SE, Parchim NF, Kellems RE, Xia Y, Soffici AR, Daugherty PS. A pre-eclampsia-associated Epstein-Barr virus antibody cross-reacts with placental GPR50. *Clin Immunol*. 2016;168:64-71, doi:10.1016/j.clim.2016.05.002.
17. Ahmed SS, Volkmoth W, Duca J, Corti L, Pallaoro M, Pezzicoli A, et al. Antibodies to influenza nucleoprotein cross-react with human hypocretin receptor 2. *Sci Transl Med*. 2015;7(294):294ra105, doi:10.1126/scitranslmed.aab2354.

18. Feltelius N, Persson I, Ahlqvist-Rastad J, Andersson M, Arnheim-Dahlstrom L, Bergman P, et al. A coordinated cross-disciplinary research initiative to address an increased incidence of narcolepsy following the 2009-2010 Pandemrix vaccination programme in Sweden. *J Intern Med.* 2015;278(4):335-53, doi:10.1111/joim.12391.
19. Morroy G, Keijmel SP, Delsing CE, Bleijenberg G, Langendam M, Timen A, et al. Fatigue following Acute Q-Fever: A Systematic Literature Review. *PLoS One.* 2016;11(5):e0155884, doi:10.1371/journal.pone.0155884.
20. Cvejic E, Lemon J, Hickie IB, Lloyd AR, Vollmer-Conna U. Neurocognitive disturbances associated with acute infectious mononucleosis, Ross River fever and Q fever: a preliminary investigation of inflammatory and genetic correlates. *Brain Behav Immun.* 2014;36:207-14, doi:10.1016/j.bbi.2013.11.002.
21. Hickie I, Davenport T, Wakefield D, Vollmer-Conna U, Cameron B, Vernon SD, et al. Post-infective and chronic fatigue syndromes precipitated by viral and non-viral pathogens: prospective cohort study. *BMJ.* 2006;333(7568):575, doi:10.1136/bmj.38933.585764.AE.
22. Moens U, Van Ghelue M, Song X, Ehlers B. Serological cross-reactivity between human polyomaviruses. *Rev Med Virol.* 2013;23(4):250-64, doi:10.1002/rmv.1747.
23. Van Ghelue M, Khan MT, Ehlers B, Moens U. Genome analysis of the new human polyomaviruses. *Rev Med Virol.* 2012;22(6):354-77, doi:10.1002/rmv.1711.
24. Kerr JR. The role of parvovirus B19 in the pathogenesis of autoimmunity and autoimmune disease. *J Clin Pathol.* 2016;69(4):279-91, doi:10.1136/jclinpath-2015-203455.
25. Berry M, Gamielidien J, Fielding BC. Identification of new respiratory viruses in the new millennium. *Viruses.* 2015;7(3):996-1019, doi:10.3390/v7030996.
26. Fallahi P, Ferrari SM, Vita R, Benvenga S, Antonelli A. The role of human parvovirus B19 and hepatitis C virus in the development of thyroid disorders. *Rev Endocr Metab Disord.* 2016, doi:10.1007/s11154-016-9361-4.
27. Young JC, Chehoud C, Bittinger K, Bailey A, Diamond JM, Cantu E, et al. Viral metagenomics reveal blooms of anelloviruses in the respiratory tract of lung transplant recipients. *Am J Transplant.* 2015;15(1):200-9, doi:10.1111/ajt.13031.
28. Gorzer I, Jaksch P, Kundi M, Seitz T, Klepetko W, Puchhammer-Stockl E. Pre-transplant plasma Torque Teno virus load and increase dynamics after lung transplantation. *PLoS One.* 2015;10(3):e0122975, doi:10.1371/journal.pone.0122975.
29. Walton AH, Muenzer JT, Rasche D, Boomer JS, Sato B, Brownstein BH, et al. Reactivation of multiple viruses in patients with sepsis. *PLoS One.* 2014;9(2):e98819, doi:10.1371/journal.pone.0098819.
30. Elfaitouri A, Herrmann B, Bolin-Wiener A, Wang Y, Gottfries CG, Zachrisson O, et al. Epitopes of microbial and human heat shock protein 60 and their recognition in myalgic encephalomyelitis. *PLoS One.* 2013;8(11):e81155, doi:10.1371/journal.pone.0081155.
31. Blomberg J, Blomberg F, Sjosten A, Sheikholvaezin A, Bolin-Wiener A, Elfaitouri A, et al. No evidence for xenotropic murine leukemia-related virus infection in Sweden using internally controlled multi-epitope suspension array serology. *Clin Vaccine Immunol.* 2012;19(9):1399-410, doi:10.1128/CVI.00391-12.
32. Chen RC, Naiyanetr P, Shu SA, Wang J, Yang GX, Kenny TP, et al. Antimitochondrial antibody heterogeneity and the xenobiotic etiology of primary biliary cirrhosis. *Hepatology.* 2013;57(4):1498-508, doi:10.1002/hep.26157.
33. Kaplan MM. *Novosphingobium aromaticivorans*: a potential initiator of primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol.* 2004;99(11):2147-9, doi:10.1111/j.1572-0241.2004.41121.x.
34. Rutherford G, Manning P, Newton JL. Under-standing Muscle Dysfunction in Chronic Fatigue Syndrome. *J Aging Res.* 2016;2016:2497348, doi:10.1155/2016/2497348.

35. Gorman GS, Elson JL, Newman J, Payne B, McFarland R, Newton JL, et al. Perceived fatigue is highly prevalent and debilitating in patients with mitochondrial disease. *Neuromuscul Disord.* 2015;25(7):563-6, doi:10.1016/j.nmd.2015.03.001.
36. Twisk FN. Accurate diagnosis of myalgic encephalomyelitis and chronic fatigue syndrome based upon objective test methods for characteristic symptoms. *World J Methodol.* 2015;5(2):68-87, doi:10.5662/wjm.v5.i2.68.
37. Snell CR, Stevens SR, Davenport TE, Van Ness JM. Discriminative validity of metabolic and workload measurements for identifying people with chronic fatigue syndrome. *Phys Ther.* 2013;93(11):1484-92, doi:10.2522/ptj.20110368.
38. Davenport TE, Stevens SR, Baroni K, Van Ness M, Snell CR. Diagnostic accuracy of symptoms characterising chronic fatigue syndrome. *Disabil Rehabil.* 2011;33(19-20):1768-75, doi:10.3109/09638288.2010.546936.
39. Hornig M, Gottschalk G, Peterson DL, Knox KK, Schultz AF, Eddy ML, et al. Cytokine network analysis of cerebrospinal fluid in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *Mol Psychiatry.* 2016;21(2):261-9, doi:10.1038/mp.2015.29.
40. Hornig M, Montoya JG, Klimas NG, Levine S, Felsenstein D, Bateman L, et al. Distinct plasma immune signatures in ME/CFS are present early in the course of illness. *Sci Adv.* 2015;1(1), doi:10.1126/sciadv.1400121.
41. Smylie AL, Broderick G, Fernandes H, Razdan S, Barnes Z, Collado F, et al. A comparison of sex-specific immune signatures in Gulf War illness and chronic fatigue syndrome. *BMC Immunol.* 2013;14:29, doi:10.1186/1471-2172-14-29.
42. Brenu EW, van Driel ML, Staines DR, Ashton KJ, Ramos SB, Keane J, et al. Immunological abnormalities as potential biomarkers in Chronic Fatigue Syndrome/Myalgic Encephalomyelitis. *J Transl Med.* 2011;9:81, doi:10.1186/1479-5876-9-81.
43. Lee HJ, Li CW, Hammerstad SS, Stefan M, Tomer Y. Immunogenetics of autoimmune thyroid diseases: A comprehensive review. *J Autoimmun.* 2015;64:82-90, doi:10.1016/j.jaut.2015.07.009.
44. Theander E, Jacobsson LT. Relationship of Sjogren's syndrome to other connective tissue and autoimmune disorders. *Rheum Dis Clin North Am.* 2008;34(4):935-47, viii-ix, doi:10.1016/j.rdc.2008.08.009.
45. Kurien BT, Scofield RH. Autoantibody determination in the diagnosis of systemic lupus erythematosus. *Scand J Immunol.* 2006;64(3):227-35, doi:10.1111/j.1365-3083.2006.01819.x.
46. Nakatomi Y, Mizuno K, Ishii A, Wada Y, Tanaka M, Tazawa S, et al. Neuroinflammation in Patients with Chronic Fatigue Syndrome/Myalgic Encephalomyelitis: An (1)(1)C-(R)-PK11195 PET Study. *J Nucl Med.* 2014;55(6):945-50, doi:10.2967/jnu-med.113.131045.
47. Suurmond J, Diamond B. Autoantibodies in systemic autoimmune diseases: specificity and pathogenicity. *J Clin Invest.* 2015;125(6):2194-202, doi:10.1172/JCI78084.
48. Loebel M, Grabowski P, Heidecke H, Bauer S, Hanitsch LG, Wittke K, et al. Antibodies to beta adrenergic and muscarinic cholinergic receptors in patients with Chronic Fatigue Syndrome. *Brain Behav Immun.* 2016;52:32-9, doi:10.1016/j.bbi.2015.09.013.
49. Borchers AT, Gershwin ME. Fibromyalgia: A Critical and Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2015;49(2):100-51, doi:10.1007/s12016-015-8509-4.
50. Wallace DJ, Gavin IM, Karpenko O, Barkhordar F, Gillis BS. Cytokine and chemokine profiles in fibromyalgia, rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus: a potentially useful tool in differential diagnosis. *Rheumatol Int.* 2015;35(6):991-6, doi:10.1007/s00296-014-3172-2.
51. Ahmad J, Blumen H, Tagoe CE. Association of antithyroid peroxidase antibody with fibromyalgia in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.* 2015;35(8):1415-21, doi:10.1007/s00296-015-3278-1.

52. Dahan S, Tomljenovic L, Shoenfeld Y. Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome (POTS) - A novel member of the autoimmune family. *Lupus*. 2016;25(4):339-42, doi:10.1177/0961203316629558.
53. Tagoe CE. Rheumatic symptoms in autoimmune thyroiditis. *Curr Rheumatol Rep*. 2015;17(2):5, doi:10.1007/s11926-014-0479-7.
54. Ahmad J, Tagoe CE. Fibromyalgia and chronic widespread pain in autoimmune thyroid disease. *Clin Rheumatol*. 2014;33(7):885-91, doi:10.1007/s10067-014-2490-9.
55. Carayanniotis G. The cryptic self in thyroid autoimmunity: the paradigm of thyroglobulin. *Autoimmunity*. 2003;36(6-7):423-8.
56. Bonafede RP, Downey DC, Bennett RM. An association of fibromyalgia with primary Sjogren's syndrome: a prospective study of 72 patients. *J Rheumatol*. 1995;22(1):133-6.
57. Wilson RB, Gluck OS, Tesser JR, Rice JC, Meyer A, Bridges AJ. Antipolymer antibody reactivity in a subset of patients with fibromyalgia correlates with severity. *J Rheumatol*. 1999;26(2):402-7.
58. Kerschbaumer A, Duftner C, Wenger M, Klauser A, Schirmer M. Fibromyalgia may mask onset of autoimmune diseases. *Eur J Pain*. 2003;7(3):295-6, doi:10.1016/S1090-3801(02)00112-X.
59. Bazzichi L, Rossi A, Giuliano T, De Feo F, Giacomelli C, Consensi A, et al. Association between thyroid autoimmunity and fibromyalgic disease severity. *Clin Rheumatol*. 2007;26(12):2115-20, doi:10.1007/s10067-007-0636-8.
60. Buskila D, Atzeni F, Sarzi-Puttini P. Etiology of fibromyalgia: the possible role of infection and vaccination. *Autoimmun Rev*. 2008;8(1):41-3, doi:10.1016/j.autrev.2008.07.023.
61. Buskila D, Sarzi-Puttini P. Fibromyalgia and autoimmune diseases: the pain behind autoimmunity. *Isr Med Assoc J*. 2008;10(1):77-8.
62. Atzeni F, Cazzola M, Benucci M, Di Franco M, Salaffi F, Sarzi-Puttini P. Chronic widespread pain in the spectrum of rheumatological diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2011;25(2):165-71, doi:10.1016/j.berh.2010.01.011.
63. Donmez S, Pamuk ON, Umit EG, Top MS. Autoimmune rheumatic disease associated symptoms in fibromyalgia patients and their influence on anxiety, depression and somatization: a comparative study. *Clin Exp Rheumatol*. 2012;30(6 Suppl 74):65-9.
64. Suk JH, Lee JH, Kim JM. Association between thyroid autoimmunity and fibromyalgia. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2012;120(7):401-4, doi:10.1055/s-0032-1309008.
65. Di Franco M, Guzzo MP, Spinelli FR, Atzeni F, Sarzi-Puttini P, Conti F, et al. Pain and systemic lupus erythematosus. *Reumatismo*. 2014;66(1):33-8, doi:10.4081/reumatismo.2014.762.
66. Giacomelli C, Talarico R, Baldini C, Bazzichi L. Pain in Sjogren's syndrome. *Reumatismo*. 2014;66(1):39-43, doi:10.4081/reumatismo.2014.763.
67. Torrente-Segarra V, Salman-Monte TC, Rua-Figueroa I, Perez-Vicente S, Lopez-Longo FJ, Galindo-Izquierdo M, et al. Fibromyalgia prevalence and related factors in a large registry of patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol*. 2016;34(2 Suppl 96):40-7.
68. Klein R, Berg PA. High incidence of antibodies to 5-hydroxytryptamine, gangliosides and phospholipids in patients with chronic fatigue and fibromyalgia syndrome and their relatives: evidence for a clinical entity of both disorders. *Eur J Med Res*. 1995;1(1):21-6.
69. Goebel A. Autoantibody pain. *Autoimmun Rev*. 2016;15(6):552-7, doi:10.1016/j.autrev.2016.02.011.
70. Klein CJ, Lennon VA, Aston PA, McKeon A, Pittock SJ. Chronic pain as a manifestation of potassium channel-complex autoimmunity. *Neurology*. 2012;79(11):1136-44, doi:10.1212/WNL.0b013e3182698cab.

71. Akamizu T, Kohn LD, Mori T. Molecular studies on thyrotropin (TSH) receptor and anti-TSH receptor antibodies. *Endocr J*. 1995;42(5):617-27.
72. Kimpinski K, Iodice V, Vernino S, Sandroni P, Low PA. Association of N-type calcium channel autoimmunity in patients with autoimmune autonomic ganglionopathy. *Auton Neurosci*. 2009;150(1-2):136-9, doi:10.1016/j.autneu.2009.06.002.
73. Pimentel M, Morales W, Rezaie A, Marsh E, Lembo A, Mirocha J, et al. Development and validation of a biomarker for diarrhea-predominant irritable bowel syndrome in human subjects. *PLoS One*. 2015;10(5):e0126438, doi:10.1371/journal.pone.0126438.
74. Alexopoulos H, Biba A, Dalakas MC. Anti-B-Cell Therapies in Autoimmune Neurological Diseases: Rationale and Efficacy Trials. *Neurotherapeutics*. 2016;13(1):20-33, doi:10.1007/s13311-015-0402-6.
75. Rath E, Zwerina J, Oppl B, Nell-Duxneuner V. Efficacy and safety of rituximab in rheumatic diseases. *Wien Med Wochenschr*. 2015;165(1-2):28-35, doi:10.1007/s10354-014-0331-8.
76. Vaz NM, Carvalho CR. On the origin of immunopathology. *J Theor Biol*. 2015;375:61-70, doi:10.1016/j.jtbi.2014.06.006.
77. Ferreira CM, Vieira AT, Vinolo MA, Oliveira FA, Curi R, Martins Fdos S. The central role of the gut microbiota in chronic inflammatory diseases. *J Immunol Res*. 2014;2014:689492, doi:10.1155/2014/689492.
78. Vaarala O. Gut microbiota and type 1 diabetes. *Rev Diabet Stud*. 2012;9(4):251-9, doi:10.1900/RDS.2012.9.251.
79. Fasano A, Shea-Donohue T. Mechanisms of disease: the role of intestinal barrier function in the pathogenesis of gastrointestinal autoimmune diseases. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 2005;2(9):416-22, doi:10.1038/ncp-gasthep0259.
80. Noverr MC, Huffnagle GB. Does the microbiota regulate immune responses outside the gut? *Trends Microbiol*. 2004;12(12):562-8, doi:10.1016/j.tim.2004.10.008.
81. Navaneetharaja N, Griffiths V, Wileman T, Carding SR. A Role for the Intestinal Microbiota and Virome in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS)? *J Clin Med*. 2016;5(6), doi:10.3390/jcm5060055.
82. Shukla SK, Cook D, Meyer J, Vernon SD, Le T, Clevidence D, et al. Changes in Gut and Plasma Microbiome following Exercise Challenge in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS). *PLoS One*. 2015;10(12):e0145453, doi:10.1371/journal.pone.0145453.
83. Quigley EM. Leaky gut - concept or clinical entity? *Curr Opin Gastroenterol*. 2016;32(2):74-9, doi:10.1097/MOG.0000000000000243.
84. Michielan A, D'Inca R. Intestinal Permeability in Inflammatory Bowel Disease: Pathogenesis, Clinical Evaluation, and Therapy of Leaky Gut. *Mediators Inflamm*. 2015;2015:628157, doi:10.1155/2015/628157.
85. Lin R, Zhou L, Zhang J, Wang B. Abnormal intestinal permeability and microbiota in patients with autoimmune hepatitis. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015;8(5):5153-60.
86. Taneja V. Arthritis susceptibility and the gut microbiome. *FEBS Lett*. 2014;588(22):4244-9, doi:10.1016/j.febslet.2014.05.034.
87. Fasano A. Leaky gut and autoimmune diseases. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2012;42(1):71-8, doi:10.1007/s12016-011-8291-x.
88. de Kort S, Keszthelyi D, Masclee AA. Leaky gut and diabetes mellitus: what is the link? *Obes Rev*. 2011;12(6):449-58, doi:10.1111/j.1467-789X.2010.00845.x.
89. Mensah F, Bansal A, Berkovitz S, Sharma A, Reddy V, Leandro MJ, et al. Extended B cell phenotype in patients with myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: a cross-sectional study. *Clin Exp Immunol*. 2016;184(2):237-47, doi:10.1111/cei.12749.