

VERSTOORDE BIOCHEMISCHE PROCESSEN IN ME/CVS

K.L. De Meirleir, M.D., PhD

Emeritus gewoon hoogleraar VUB

Internist – cardioloog – revalidatie-arts

Medisch directeur Himmunitas vzw

Medical Director WPI, University of Nevada, Reno, NV, USA

04/11/2020 – werksessie ME/CFS

Universiteit Utrecht en ZonMw



Clinicus stelt zich drie vragen:

1. Is er een latente (actieve) infectie aanwezig?
2. Welke type(n) immuundysfunctie is er?
3. Wat gebeurt er in het digestief systeem?



ME/CVS

I.C.C. 2011 – Journal of Internal Medicine:


- ▶ Vermoeidheid, niet weggaand na rusten
- ▶ Slaapstoornissen
- ▶ Spierpijnen
- ▶ Gewrichtspijnen
- ▶ Cognitieve dysfunctie
- ▶ Hoofdpijn
- ▶ P.E.M.
- ▶ Autonome dysfunctie (inflammatie, laag bloedvolume)
- ▶ Neuro-endocriene afwijkingen
- ▶ Immune dysfunctie



Latente actieve infecties?

1. Tot nu toe ongekende infecties.

- 50 % Borrelia infectie (B. Miyamotoi, B. Recurrent fever type, B. Burgdorferi) – nieuwe onderzoekstechnieken (phage Borrelia qPCR)
- Andere: Yersinia Pseudotuberculosis, Tularemie, andere gramnegatieve bacteriën, parasieten, enkele virussen zoals Parvovirus B19

- 
2. Reactivatie van herpesvirussen (secundair – getuigen van Th1 → Th2 switch)
 3. Endogene LPS door bacteriële translocatie / S.I.B.O.



Immuundysfunctie

- ▶ Activatie van inflammatoire en celgemedieerde immuniteit
- ▶ Activatie van oxidatieve en nitrosatieve pathways
- ▶ Neuro-endocriene stoornissen
- ▶ Auto-immune reactie tegen zenuwcellen, andere cellen en eiwitten



1. Laaggradige inflammatie

- ▶ NF kappaB / COX-2 / PGE2
- ▶ iNOS
- ▶ Pro-inflammatoire cytokines IL-1B, IL-4, IL-5, IL-6, IL-12 en chemokines (IL-8 e.a.)
- ▶ Immuundepressie – lage NK cell cytotoxiciteit
- ▶ Auto-immune reacties
- ▶ Verstoorde 2-5A oligoadenylate synthetase / RNase L
- ▶ Overmatige activatie IFN gamma bij reactivatie herpes virussen
- ▶ Hoge neopterin spiegels
- ▶ Th1 → Th2 shift, T cel veranderingen
- ▶ Verhoogde bacteriële translocatie – LPS / sCD14 effect gram \ominus bacteria



2. NK cel veranderingen

- ▶ CD3-CD57+ lymfocyten laag in aantal en hun activiteit is verlaagd – verminderde lytische functie
- ▶ Recent: neurotransmitter deregulatie, o.m. acetylcholine, activatie van nicotinic receptors leiden naar intracellulaire veranderingen, ook bij de NK cellen



3. Immunoglobulines

- ▶ Totale IgG en subklasse deficiënties (IgG3 vnl.)
- ▶ IgA, IgM tegen LPS verhoogd (intestinale bacteriën)
- ▶ Chronische inflammatie – verhoogde darmpermeabiliteit
- ▶ Lytische enzymen – elastase



4. Auto-immuniteit (auto-immune fenomenen)

- ▶ Uitgelegd door chronische infecties, vorming van nieuwe epitopen (oxidatief / nitrosatief), immunologische overreactie (B cellen), verhoogde bacteriële translocatie
- ▶ Antilichamen: ANA's (13-68 %), anti-neuronale antibodies, gangliosiden, dopamine, 5HT1A receptoren
- ▶ Diverse andere auto-antilichamen
- ▶ Persoonlijk denk ik dat dit alles eerder gevolg is van de onderliggende aandoening



5. B cel dysfunctie

- ▶ Constante interactie van B cellen met pathogenen leidt naar dysfunctie van de immuuntolerantie
- ▶ B cellen met autoreactiviteit persisteren
- ▶ Bij nieuwe infectie productie van antilichamen tegen de microben en auto-antigenen
- ▶ B cellen met CD20+CD5+ fenotype sterk gestegen (reactivatie EBV)




6. 2-5OAS/RNaseL pathway

- ▶ Ontregeling RNaseL: intracellulaire organismen worden moeilijker geëlimineerd
- ▶ PKR pathway – geactiveerd – groei regeling



CZS veranderingen

- ▶ Neuroinflammatie:
 - ▶ Hypoperfusie
 - ▶ Bloedvolume vermindering
 - ▶ Pro-inflammatoire activiteit (CSU)
 - ▶ Kynurenic acid, quinolinic acid en LPS
- ▶ Neuronale sensitisatie:
 - ▶ Neuropathische pijn – inflammatoire moleculen
 - ▶ Perifere pijn - pijnmodulatie

- 
- ▶ Glia activatie
 - ▶ Door systemische activatie
 - ▶ Door neuronale en immunologische signalen (IL-6/TNF alpha glutamate)
 - ▶ Gliatoxines
 - ▶ Veranderingen in serotonine transmissie
 - ▶ Rol 5HTP
 - ▶ LPS
 - ▶ Inflammatoire cytokines
 - ▶ Genetische studies: polymorfisme in componenten van serotoninerge neurotransmissie



Neuro-endocriene stoornissen

HPA-as:

- ▶ Lage cortisol → vermoeidheid, arthralgieën, slaapstoornissen, gedragsstoornissen
- ▶ Lage speeksel cortisol
- ▶ Deregulatie van antwoord op stress (langdurige activatie van stress response leidt naar onderactiviteit)
- ▶ Chronische activatie van de immuno-inflammatoire pathway → HPA-as hypofunctie en omgekeerd



Genetische voorbeschiktheid

- ▶ Slechts enkele tweelingenstudies
- ▶ Meer studies nodig
- ▶ Epigenetische veranderingen – DNA methylatie

Recente studie 826 genen:

- adaptatieve immuunantwoorden
- handhaven van inflammatoire toestand



Neurotransmitter deregulatie

- ▶ Serotonine
 - ▶ acetylcholine
- 