

ALGUNAS CLAVES PARA EL DIAGNÓSTICO Y EL TRATAMIENTO DE ENFERMOS CON SFC/EM*

© ASSSEM**
Barcelona (España)
Noviembre 2010

* Este documento tiene carácter **puramente divulgativo** y en ningún caso deberá utilizarse para el diagnóstico ni el tratamiento de enfermos de SFC/EM si no es bajo la supervisión de personal médico debidamente cualificado.

**ASSSEM: Asociación de Sanitarios al Servicio de la Encefalomiélitis Miálgica, inscrita en el "Registre d'Associacions de la Generalitat de Catalunya" con el nº 013661
www.asssem.org, ó asssem@asssem.org

Algunas claves para el diagnóstico y el tratamiento de enfermos con SFC/EM

ALGUNAS CLAVES PARA el DIAGNÓSTICO y el TRATAMIENTO de ENFERMOS con SFC/EM

Coordinado por ASSSEM (1)
www.asssem.org

0.- Escenario de la enfermedad

El presente documento nace ante el complicado escenario al que se enfrenta el paciente de Síndrome de Fatiga Crónica/Encefalomiélitis Miálgica:

- Entre 2 y 6 años para ser diagnosticado en Cataluña o entre 6 y 20 en función de cada CCAA pasando por un gran número y tipo de facultativo.
- Especialistas con listas de espera de entre 2 y 3 años.
- Diagnóstico efectuado sólo en relación a la clínica sin testear con pruebas de laboratorio el estado de salud del paciente (reactivaciones virales, estado inmunológico y de la inflamación, cáncer).
- Una vez diagnosticados no reciben ningún tipo de tratamiento adecuado y/o son polimedicados frente a la sintomatología con fármacos que empeoran su estado de salud.
- Algunos enfermos son visitados por los mismos especialistas, pero de pago, o buscan tratamientos en la experiencia de otros enfermos, o por Internet.

Lejos de ser una patología psicológica o relacionada con la reumatología, las últimas investigaciones ponen de manifiesto que el sistema inmune de dichos enfermos se encuentra seriamente mermado de forma que poseen un elevado riesgo de padecer ciertos tipos de cáncer a edades inusualmente tempranas, infecciones virales oportunistas, y en el último año, la relación causal que podría mantener con el XMRV, un gammaretrovirus encontrado en una proporción elevada de enfermos.

1.- Objetivo

Que el médico de atención primaria pueda diagnosticar mediante la clínica y algunas pruebas de laboratorio al enfermo de Síndrome de Fatiga Crónica/Encefalomiélitis Miálgica (SFC/EM) y/o derivarlo a aquellos especialistas que puedan contribuir de forma satisfactoria en la evolución de su patología.

La autoría de dicho documento, meramente divulgativo, nace como iniciativa de un equipo de sanitarios que conforman ASSSEM (1), pretendiendo ser eminentemente práctico y útil tanto para el enfermo cómo para el equipo sanitario que lo evalúa.

2.- Clasificación

EM/SFC es una enfermedad orgánica fisiopatológica multisistémica adquirida que existe tanto en forma esporádica como epidémica. La Encefalomiélitis Miálgica (G93.3 del ICD 10), que incluye el SFC, está clasificada como enfermedad neurológica en la Clasificación Internacional de Enfermedades de la Organización Mundial de la Salud (OMS). La fatiga crónica no debe ser confundida con EM/SFC

porque la "fatiga" de EM/SFC representa el agotamiento fisiopatológico y es solamente uno de sus muchos síntomas (2).

3.- Etiología

La mayoría de pacientes disfrutó de un estilo de vida sano y activo antes del inicio de EM/SFC. La importancia de la implicación viral es respaldada por frecuentes desencadenantes infecciosos. Elevados niveles de una gran variedad de patógenos intracelulares sugieren que una alteración en la respuesta del organismo frente a las infecciones tiene un papel revelador. La presencia de inmunocomplejos activados es respaldada por la activación de altos niveles de linfocitos T; la reducida actividad celular es sugerida por la baja citotoxicidad de las células asesinas naturales. En muchos casos hay hallazgos confirmados de disregulación bioquímica de la vía de defensa antiviral de la 25A sintetasa/ribonucleasa (RNasa L) en monocitos. Otros eventos previos incluyen inmunización, anestésicos, lesiones físicas, exposición a contaminantes ambientales, químicos y metales pesados (...) (2).

4.- El diagnóstico

4.1.- La Clínica

En caso de ya tener diagnosticado el SFC/Em, indique la Unidad (Hospital o Centro) que se lo diagnosticó, el nombre del médico, el año de aparición de la enfermedad y el año del diagnóstico y el Grado (I, II, III ó IV):

Unidad:	Nombre médico:		
Año de aparición:	Aparición: gradual	no gradual	
Año del diagnóstico:	Grado:		

Para llevar a cabo el diagnóstico se utilizan los Criterios Canadienses (2) los cuales hemos adecuado al siguiente formulario.

4.1.1.- Severidad en la sintomatología

Señale con una cruz del 0 al 3 su grado de afectación en donde 0 es inexistente y 3 es muy intenso.

	0	1	2	3
CANSANCIO EXTREMO desde hace más de 6 meses				
Cansancio o fatiga post-esfuerzo que no remite a las 24 h				
Trastornos del SUEÑO (insomnio, sueño no reparador)				
Dolores MUSCULARES y/o ARTICULARES (sin inflamación)				
Trastornos NEUROCOGNITIVOS como:				
- Confusión				
- Falta de concentración				
- Falta de memoria				
- Dificultad para encontrar la "palabra adecuada"				
- Hipersensibilidad a la luz y/o al ruido				
Trastornos NEUROVEGETATIVOS como:				
- Mareos (al andar, al ponerse en pie)				
- Desvanecimientos, lipotimias				
- Trastornos intestinales como:				
- Gases, distensión abdominal				

Algunas claves para el diagnóstico y el tratamiento de enfermos con SFC/EM

	0	1	2	3
- Diarrea y/o estreñimiento, SCI (S. Colon irritable)				
- Ardor y/o reflujo				
- Frecuencia urinaria aumentada				
- Arritmias				
- Trastornos respiratorios, ahogos				
Manifestaciones INFLAMATORIAS como:				
- Ganglios inflamados y/o sensibles (cuello y axilas)				
- Dolor garganta				
- Estado GRIPAL continuo (sensación de "trancazo" permanente)				
Manifestaciones NEUROENDOCRINAS como:				
- Baja Temperatura (35 a 36 ° C)				
- Intolerancia al calor y/o al frío				
- Falta o excesivo apetito				
- Agravamiento de los síntomas con el estrés				
- Sudores nocturnos				
- Picores o rojeces				
Nuevas sensibilidades a Medicamentos/Olores/Productos químicos/Pequeñas cantidades de Alcohol				
Marcados cambios de peso				
Infecciones recurrentes (orina, garganta, pulmonares)				
Cáncer (indique el número)				
Subtotal (sume los puntos de cada columna)	X0	x1	x2	X3
Total (sume los subtotales)		+	+	+

Si el valor obtenido oscila entre 0 a 40 su sintomatología es	LEVE	
Si el valor obtenido oscila entre 41 a 80 su sintomatología es	MODERADA	
Si el valor obtenido oscila entre 81 a 120 su sintomatología es	SEVERA	

4.1.2.- Escala de valoración funcional (3)

Se definen cuatro grados de afectación según la repercusión de la fatiga del paciente y su calidad de vida.

Grado I: El paciente presenta fatiga ocasional u oscilante, sin limitación significativa (menos del 50%) en la actividad laboral y en las actividades de la vida cotidiana.

Grado II: Presencia de fatiga persistente, oscilante pero sin mejora, con marcada repercusión (más del 50%) en la actividad laboral y también en las actividades de la vida cotidiana.

Grado III: Fatiga marcada que no permite hacer ningún tipo de actividad y que limita a más del 80% la autonomía y las actividades de la vida cotidiana.

Grado IV: Fatiga extrema que precisa ayuda de otras personas para las actividades básicas y que imposibilita la autonomía y las actividades de la vida cotidiana.

Indique con una cruz el Grado, recordando que el grado I corresponde a una alta autonomía y el grado IV corresponde a una baja autonomía.

GRADO I		GRADO II		GRADO III		GRADO IV	
---------	--	----------	--	-----------	--	----------	--

Algunas claves para el diagnóstico y el tratamiento de enfermos con SFC/EM

4.1.3.- Otras patologías relacionadas

El SFC/EM en ocasiones viene asociado a la FM (Fibromialgia) y al SQM (Síndrome Químico Múltiple) conocidas como SSC ⁽⁴⁾ (Síndromes de Sensibilidad Central).

La diferencia básica entre FM y SFC/EM es que el SFC/EM suele ser desencadenado por una infección viral. Suele haber mayor fatiga, malestar y fatiga post-esfuerzo y disfunción cognitiva, cardíaca e inmune que en la FM. El dolor es la característica más relevante en la FM, que a menudo es desencadenado por un trauma físico. Muchos pacientes con SFC/EM también cumplen los criterios de FM. Las pruebas ⁽⁵⁾ que analizan la alteración de las vías de defensa antiviral pueden distinguir SFC/EM de FM. Los pacientes que cumplen ambos criterios tienen los mismos resultados que los pacientes con solo SFC/EM ⁽⁶⁾.

En el SQM la persona afectada pierde la tolerancia a sustancias químicas presentes en el medio ambiente y que habitualmente son toleradas por otras personas ⁽⁷⁾. Esta patología se desencadena en personas con una predisposición genética similar a la de la FM y el SFC/EM ⁽⁸⁾ a partir de la exposición a sustancias químicas, casi siempre en concentraciones que no son consideradas tóxicas por la toxicología clásica.

¿Ha sido diagnosticado de?:

FIBROMIALGIA	GRADO	AÑO:
SQM	GRADO	AÑO:

Otras entidades co-mórbidas serían el Síndrome de Dolor Miofacial (SMF)

4.1.4.- Patologías a EXCLUIR

- Depresión o trastornos somatomorfos:

No se encuentra ante una persona deprimida por la sintomatología mostrada (dolor articular y muscular, severa cefalea, frecuente dolor de garganta e infecciones respiratorias superiores, nódulos linfáticos dolorosos, IOC, síntomas cardiovasculares, taquicardia y deterioros cognitivos que nada tienen que ver con la depresión) ⁽⁹⁾.

Tampoco se justifican los trastornos de tipo somatomorfos dada la alta incidencia de reactivaciones virales ^(10, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26) y de cáncer ^(11, 12, 17, 18, 27).

- Otras patologías a excluir ⁽²⁾:

Enfermedad de Addison, síndrome de Cushing, hipo/hiper tiroidismo, deficiencia de hierro, diabetes y cáncer.

Trastornos del sueño, como síndrome de resistencia de vías superiores y apnea del sueño.

Enfermedades reumatológicas como artritis reumatoidea, lupus, poliomiositis y polimialgia reumática.

Trastornos inmunes (SIDA).

Algunas claves para el diagnóstico y el tratamiento de enfermos con SFC/EM

Enfermedades neurológicas como esclerosis múltiple (EM), Parkinson, miastenia gravis y deficiencia de vit. B12.

Enfermedades infecciosas como tuberculosis, hepatitis crónica, enfermedad de Lyme, etc.

4.2.- Pruebas de Laboratorio

4.2.1.- Reactivaciones virales

Numerosos son los estudios que demuestran una clara reactivación de virus del grupo de los herpesvirus, como el Epstein-Barr Virus (EBV), el Citomegalovirus (CMV) el HHV-6, Parvovirus B-19 y enterovirus. (19, 20, 21, 22 23, 24, 26).

En todos los casos se produce el **aumento de la IgG cuyo significado no es el de infección pasada o latencia sino el de una reactivación** que pondría de manifiesto un estado de disregulación inmunitaria patente incapaz de controlar infecciones víricas pasadas, de forma que el virus adquiriría nuevamente potencial patógeno.

Una reactivación del EBV, con aumento en los títulos de IgG-VCA y de IgG-EAr de forma análoga a la que se encuentra en enfermos inmunosuprimidos (28), pondría de manifiesto una marcada deficiencia del sistema inmunitario, que podría traducirse en el aumento de enfermedades linfoproliferativas, esplenomegalia, hepatomegalia, inversión del cociente CD4/CD8 y baja tasa de NK (33).

La interpretación correcta en el diagnóstico serológico por EBV sería (28):

	IgM-VCA	IgG- VCA	IgG-EA	IgG-EBNA
INFECCIÓN PRIMARIA	++	-	+/-	-
INFECCIÓN PASADA	-	+	-	+
REACTIVACIÓN	-	+++	++	+/-

Una reactivación por EBV se produce cuando se detecta cualitativamente el IgG-EA y cuando se ha producido un incremento de 4 veces los títulos de IgG-VCA. (29, 30, 31, 32).

La prueba de Paul-Bunnell NO ofrece ninguna información en cuanto a reactivaciones ya que únicamente busca las IgM-VCA que se refieren a una infección reciente.

En el caso del CMV se consideraría que existe una reactivación cuando se cuadriplican los títulos de IgG (33).

- Solicitud de pruebas

IgG-VCA EBV; IgG-EA EBV; IgG-EBNA EBV; IgG CMV; IgG HHV-6; IgG Herpes Simple 1; IgG Herpes Simple 2; IgG Varicela zoster; IgG Parvovirus B-19; IgG Clamidia; IgG Mycoplasma. Es preferible que la técnica empleada sea IFI vs EIA.

En caso de no poder disponer de estas pruebas por la Sanidad Pública, puede informar al paciente de que existen algunos laboratorios privados que las realizan, por ej. Lab Cerba.

Algunas claves para el diagnóstico y el tratamiento de enfermos con SFC/EM

4.2.2.- Activación de la RNAsa

Son muchos los estudios que han detectado niveles elevados de la enzima intracelular linfocitaria RNAsa en pacientes con SFC (35, 36, 37, 38).

La RNasa se activa cuando un virus infecta una célula, pasando de su estado de reposo (de 80 kDa) a su estado activado (37 kDa). En personas sanas, una vez la infección está controlada, la RNasa pasa a su estado inactivo, pero en pacientes con SFC siempre se encuentra activada, lo que demuestra la imposibilidad de control de estos agentes infecciosos. Entre el 80 y el 94.7 % de los pacientes con SFC/EM tiene una vía antiviral 2-5A demasiado activada y disfuncional. Cuanto más alto es el nivel de la RNasa más severos son los síntomas (39).

Otras enzimas implicadas en dicho proceso son la elastasa, encargada de activar la RNasa y la actividad de la PKR.

- Solicitud de pruebas

- Fragmentación RNasaL (37/80 kDa). Valor normal < 0.50
- Actividad RNasaL. Valor normal < 50
- Elastasa. Valor normal < 150 U/mg
- PKRA Valor normal < 2.0

Se pueden solicitar a RedLabs Belgium (www.redlabs.be)

4.2.3.- Alteraciones del sistema inmunitario y de la inflamación

Existe considerable literatura científica en la que se encuentran claras anomalías en el sistema inmunitario de los enfermos con SFC (39, 40, 41) en la que se describen:

- Reducción en la función de las Natural Killer (NK) (39,42) con deficiencia en la actividad de las mismas (control intracelular de patógenos, como virus y del cáncer) debido a deficiencias en perforinas y granzimas tanto en NK como en linfocitos T (CD8+) (43,49)
- Aumento de la inflamación celular (44)
- Perfiles de citoquinas alterados (45, 27) con elevación de citoquinas proinflamatorias (46,47) y polarización de la inmunidad hacia Th2 en detrimento de Th1 (humoral vs celular con deficiencia en el control de virus y cáncer) (46, 48)
- Activación linfocitaria crónica (39,41)

En Julio de 2009 en un hospital oncológico en Noruega, al tratar casualmente a 3 enfermos de SFC con Rituximab contra un Linfoma no-Hodgkin, advirtieron que desaparecía la sintomatología SFC cuando el medicamento hacía indetectable en sangre el nivel de los linfocitos B (C19) y remitía al volver a detectarlos, lo que sugeriría que los linfocitos B estarían implicados en la patogénesis del SFC (50).

Por otro lado, desde el Laboratorio de Retrovirología de IrsiCaixa en Can Ruti (Badalona-Barcelona) el equipo formado por los Dres. Clotet, Blanco y Cabrera en

Algunas claves para el diagnóstico y el tratamiento de enfermos con SFC/EM

un estudio piloto enfocado a detectar la presencia del retrovirus XMRV y el estado inmunológico en enfermos de SFC señala que:

“Los pacientes con SFC mostraron alteraciones cualitativas pero no cuantitativas en todos los tipos de células inmunes. Las células B presentan un fenotipo parcialmente similar a algunos trastornos autoinmunes o infecciones virales (...) un fenotipo anérgico** observado en células T de individuos con SFC podría estar relacionado con un control deficiente de las infecciones virales y podría explicar la falta de activación y senescencia en nuestros pacientes (...) En general, los resultados sugieren una disfunción inmune global de etiología desconocida como causante del SFC”*** (51).

- Solicitud de pruebas

- **Tipaje linfocitario.**

Mide que el perfil de linfocitos sea el correcto

En caso de no poder llevarse a cabo por la Sanidad Pública se pueden solicitar en Lab Dr Lab. Cerba (estudio ILMI).

- **Actividad Natural Killer**

Mide la actividad de dichas células, no el número

Actualmente sólo se lleva a cabo en RedLabs (PERF- Perforin Expression)

- **Estudio de la Inflamación**

Mide el nivel de citoquinas proinflamatorias y el balance Th1/Th2

Actualmente en RedLabs (www.redlabs.be)

CYTS (citoquinas proinflamatorias)

CYTH (balance Th1/Th2)

4.2.4.- Alta incidencia de cáncer

Un sistema inmune debilitado en el que los sistemas de control (linfocitos B, T y NK) se encuentran debilitados facilita el crecimiento de células neoplásicas y predispone al enfermo de SFC a sufrir con mayor frecuencia y a edades anormalmente tempranas diversos tipos de cáncer, como por ej. los linfomas no-Hodgkin (13,14,15,16).

En un estudio realizado en USA, la media de muertes por cáncer en enfermos de SFC era de 47,8 años, mientras que la media en población normal es a los 73 años (los enfermos de SFC mueren 25 años antes de cáncer que las personas sanas) (27).

Por tipos, los más frecuentes son los relacionados con el sistema inmunitario, como por ejemplo el linfoma no-Hodgkin, linfoma de células de manto (CLL) o leucemia linfocítica crónica (MCL) (11, 12, 17), tumores cerebrales –gliomas y astrocitomas- (12), y los hormonales como el tiroideo (18) próstata, testículo, ovarios (53).

La incidencia de cáncer de tiroides en enfermos de SFC es del 6 % mientras que en población normal se encuentra entre el 0.0005% al 0.003% (entre 2000 y 12000 veces más frecuente) (18).

La incidencia de Linfoma no-Hodgkin en población general es del 0.02 % mientras que en enfermos de SFC es del 5 % (17) (250 veces más frecuente).

Algunas claves para el diagnóstico y el tratamiento de enfermos con SFC/EM

- Solicitud de pruebas

Marcadores tumorales generales y específicos para cada tipo de cáncer.
TAC, ECO tiroidea, prostática, testicular, ovárica, mamografía.

4.2.5.- El XMRV

El 8 de Octubre de 2009 se detecta el gammaretrovirus XMRV en un 68% de enfermos de SFC y en un 3.7% de personas sanas. Dicho retrovirus, el cuarto conocido que infecta a la especie humana, se encontró en células blancas (linfocitos B, T y NK) ⁽⁵²⁾.

El hallazgo se produce en el WPI, un instituto americano creado para encontrar la causa del SFC, conjuntamente con el NCI y la Clínica Cleveland.

El XMRV fue encontrado por primera vez en el 2006 en un cierto carcinoma de próstata altamente agresivo en pacientes con una mutación genética para la enzima RNasa ⁽⁵³⁾ (que es la enzima que se encuentra sobreactivada en enfermos de SFC) y es hormonodependiente ⁽⁵⁴⁾.

Durante este año muchos han sido los estudios que no han encontrado el XMRV y algunos que sí lo han hecho como el del Dr. Alter de la FDA Norteamericana ⁽⁵⁵⁾, y el equipo de IrsiCaixa en Can Ruti Badalona-Barcelona ^(56, 57) entre otros.

Asimismo se ha demostrado su contagiosidad en modelos animales (monos) ⁽⁵⁸⁾ y su presencia en secreciones del tracto respiratorio en inmunosuprimidos ⁽⁵⁹⁾. Se postula con su contagiosidad por sangre, fluidos orgánicos e incluso saliva ^(52, 59).

Su presencia en secreciones cervicales y en semen en individuos sanos es del 5-10% y del 7% respectivamente ^(69, pto 0127)

Algunos países como Canadá han prohibido las donaciones de sangre a los enfermos de SFC. Estados Unidos está trabajando con los bancos de sangre en determinar estos aspectos, mientras que en España no existe una medida clara al respecto. Se prevé que la incidencia en portadores sanos, según estudios y áreas geográficas, oscilaría entre el 4 y el 8% de afectados ^(52,55).

La falta de detección del XMRV podría deberse al hecho de que no se utilizasen las técnicas adecuadas ni se siguieran los protocolos descritos en el estudio de Science ⁽⁶⁰⁾, agravado por el hecho de que salvo en los primeras semanas el virus se encuentra muy poco replicativo en plasma y se postula con reservorios todavía por determinar.

La prevalencia del XMRV en cáncer de próstata es de alrededor de un 25%, encontrándose en células de Leydig (las células que sintetizan la testosterona en los testículos) en 8 de 8 pacientes con cáncer de próstata de los cuales 2 también lo tenían en la próstata ^(69, pto 0108).

La prevalencia del XMRV en cáncer de pecho es del 25% ^(69, pto 109)

- Solicitud de pruebas

Algunas claves para el diagnóstico y el tratamiento de enfermos con SFC/EM

- Laboratorio de retrovirología de IrsiCaixa en Can Ruti (Badalona-Barcelona)
Por el momento (Noviembre 2010) no acepta nuevos pacientes ya que se encuentra sin financiación

- Laboratorio de retrovirología Carlos III en Madrid.

Por el momento abierto y sí que acepta nuevos pacientes (aunque no han detectado ningún positivo para XMRV en pacientes de SFC)

- Laboratorios VIP Dx (USA). La muestra de sangre deberá extraerse en Biolab London para que llegue en 24 h a Reno (info@vipdx.com)

- Co-cultivo
- Serología

- RedLabs Belgium
(www.redlabs-be)

- Co-cultivo

- Serología (la envían a VIP Dx en USA)

5.- Posibles tratamientos

En este apartado no pretendemos aconsejar ningún tratamiento. Simplemente reseñamos aquellos tratamientos que creemos demostrada su eficacia en aspectos concretos de la enfermedad. Hasta el momento no se ha encontrado ningún tratamiento que cure por completo el SFC/EM, aunque sí algunos que de forma parcial lo han conseguido.

A resaltar la importancia que tiene la actitud del clínico hacia el paciente que está evaluando. Estos son algunos fragmentos extraídos de los "Criterios Canadienses" (2) que consideramos muy ilustrativos:

"Reducir la confusión del paciente, dar un diagnóstico positivo, reasegurar el cuidado continuado y dar esperanza realista. Un clima de incredulidad ante la enfermedad puede favorecer el riesgo de suicidio".

"Respete el conocimiento del paciente sobre su cuerpo y experiencias".

"Ayude al paciente en su limitado entorno personal, emocional y de actividades donde pueda ser lo más activo posible sin agravar sus síntomas, y luego anime a extender gradualmente sus límites a su propio ritmo, si es posible".

5.1.- Antivirales

Valtrex (valaciclovir)

El valaciclovir es un precursor del aciclovir pero más concentrado.

Según Lerner y col, indicado para combatir reactivaciones virales por EBV en diferentes estudios, a dosis de 14.3mgr/6 h durante varios meses (6,9).

Algunas claves para el diagnóstico y el tratamiento de enfermos con SFC/EM

Este tratamiento debe ser exclusivamente administrado bajo estricta supervisión médica especializada.

Valcyte (valganciclovir)

El valganciclovir es un precursor del ganciclovir .que se administra por vía oral.

Es efectivo contra infecciones activas de CMV (citomegalovirus) en retinitis en enfermos con SIDA y para evitar infecciones en trasplantes de riñón.

Es un antiviral de alta toxicidad y en su administración deben llevarse un control regular de la actividad renal, hepática e histograma sanguíneo.

Este tratamiento debe ser exclusivamente administrado bajo estricta supervisión médica especializada.

Según Montoya y col, el tratamiento con este fármaco en 12 pacientes con SFC con elevados títulos de IgG para EBV y HHV-6 durante 6 meses produjeron en 9 de ellos la normalización de dichos títulos y la recuperación de la actividad de forma considerable (61).

5.2.- Antirretrovirales

Varios estudios *in vitro* demuestran la actividad de diferentes ARV (Antirretrovirales) contra el XMRV.

En un estudio publicado por la Dra. Singh et al (62), de un total de 45 ARV utilizados contra el VIH, hay tres que tienen marcada actividad *in Vitro* contra el XMRV:

Raltegravir (Issentrés) que es un inhibidor de la integrasa, y dos nucleósidos inhibidores de la transcriptasa inversa como el Tenofovir (TDF) y Zidovudina (AZT) (62, 63, 64).

Por ahora no existen ensayos *in vivo*, ni en modelos animales ni en humanos y hasta que estos ensayos no sean realizados **desaconsejamos el uso de estos medicamentos bajo ningún concepto, salvo que sean prescritos y controlados por clínicos especialistas (infectólogos, inmunólogos, retrovirólogos).**

Existen algunas experiencias documentadas, por ej. el de la Dra. J. Deckoff-Jones y su hija que, positivas a XMRV y que iniciaron un tratamiento combinado de AZT, Ral y Ten (TARGA) de forma progresiva, han experimentado una mejora considerable (<http://treatingxmr.v.blogspot.com>).

También existen algunas experiencias de tratamientos con AZT (300mg/día) con resultados satisfactorios.

5.3.- Otros tratamientos

Se han barajado múltiples tratamientos para paliar los síntomas del SFC, normalmente con poco éxito.

Desaconsejamos terapias milagrosas poco fundamentadas y que a veces empeoran el estado del enfermo y/o desacreditan la gravedad de la patología (ej. la Terapia Reverse).

Asimismo desaconsejamos la TCC –Terapia Conductual Cognitiva- ya que no se ha demostrado su eficacia clínica e incluso podría dañar con según que actividades el ya de persé estado de salud comprometido del enfermo.

Algunas claves para el diagnóstico y el tratamiento de enfermos con SFC/EM

Según el Dr. A. Komaroff ⁽⁶⁵⁾ autoridad mundial con base en Harvard:

“la evidencia del proceso biológico es inconsistente con la hipótesis de que (el síndrome) implique síntomas que son solamente imaginados o amplificados debido al estrés psiquiátrico subyacente. Ha llegado la hora de apartar esta hipótesis”

Tal y como hemos comentado existen experiencias dirigidas por especialistas con dilatada formación en las que se intenta restablecer la funcionalidad de determinados sistemas mediante homeopatía, microimmunoterapia y fitoterapia.

Asimismo el control de la alimentación eliminando aquellos alimentos potencialmente alergénicos y/o tóxicos podría contribuir a la mejora relativa de los enfermos.

Podrá encontrar más información en: www.ASSSEM.org

5.3.1.- Tratamiento con microimmunoterapia

La Micro-Inmunoterapia es un enfoque de la inmunología que utiliza sustancias inmunocompetentes en dosis homeopáticas. La Micro-Inmunoterapia tiene como objetivos, modular el Sistema Inmunitario utilizando reguladores inmunológicos y contrarrestar las causas de la enfermedad gracias al papel clave que juegan los SNA® (Ácidos Nucleicos Específicos). Estas dos acciones se combinan para proporcionar un tratamiento efectivo, suave y sin efectos adversos.

1. Tratamientos antiinflamatorios:

La fórmula 2LARTH¹ es un compuesto de diluciones homeopáticas de las principales citoquinas inflamatorias combinadas con una parte de ácido nucleico específico cuya diana es la expresión del gen IL2.

2. Re-equilibrar el sistema inmunitario:

En el SFC/EM, el sistema inmune puede estar en situación de hipoactividad o bien de hiperactividad; dos fórmulas específicas pueden permitir reequilibrar las actividades inmunes según el caso. Las dos fórmulas contienen diluciones homeopáticas de citoquinas y factores de crecimiento:

2LEID¹ aporta un apoyo inmunitario en diferentes patologías acompañadas de un estado inmunitario normal o deficiente.

2LEAI¹ aporta un apoyo inmunitario en estado de hiperreactividad inmunitaria.

3 El agente patógeno como diana:

Cuando se comprueba la existencia de un virus o de un agente patógeno detrás del SFC/EM –reactivaciones virales por aumento de las Ig's como se ha descrito en el punto 4.2.1, la micro-inmunoterapia gracias a sus fórmulas que combinan ácidos nucleicos específicos con citoquinas moduladoras del sistema inmunitario– preparadas en diluciones homeopáticas– va a contrarrestar la acción patogénica del agente.

Agente patógeno	En situación de normo o hipoactividad inmunitaria	En situación de hiperactividad inmunitaria
Epstein Barr virus	2LEBV ¹	2LXFS ¹
Cytomegalovirus*	2LCMV ¹	2LXFS ¹

Podrá encontrar más información Laboratorio Labo'Life España SA

5.4.- Medicación no aconsejable

No es aconsejable polimediar al paciente en base a sus síntomas.

Medicamentos como antidepresivos, ansiolíticos o antiinflamatorios podrían empeorar el estado del paciente a medio plazo (66).

En los "Criterios Canadienses" (2) se postulan una serie de tratamientos asintomáticos que podrían ser utilizados bajo control médico y con sumo tino.

6.- Derivaciones adecuadas

6.1.- Especialistas en SFC

Actualmente existen en España dos unidades de SFC/EM, ambas en Barcelona, y que reseñamos a continuación:

- Hospital Clínic de Barcelona (Dr.Joaquim Fernández .-Solà)
- Hospital Vall d'Hebrón (Dr. José Alegre Martín)

No obstante estos y otros facultativos pasan visita de forma privada en diferentes centros de la geografía nacional. Más información en www.asssem.org sobre ellos y algunas consideraciones.

6.2.- Otros especialistas

- Retrovirólogos

Can Ruti en Badalona y el Carlos III en Madrid están estudiando el XMRV en pacientes con SFC. Sería interesante buscar en ambos centros la ayuda especializada necesaria y/o realizar todas aquellas derivaciones que se consideren necesarias a fin de ampliar financiación y estudios en esta línea, que consideramos lo más importante en estos momentos.

- Otros especialistas

Consideramos las mejores opciones: INMUNÓLOGOS, INFECTÓLOGOS (especialistas en VIH) o INTERNISTAS.

Consideramos muy importante, antes de derivar al paciente, haber llegado a un diagnóstico adecuado contrastado con aquellas pruebas analíticas que aquí se detallan.

En caso de derivación, se deberá coordinar en todo momento con el especialista, informándole claramente del estado de su paciente mediante un informe detallado y teniendo claro cuál es el objetivo de dicha derivación, así como del seguimiento del mismo.

7.- Conclusiones

El SFC/EM es una enfermedad multiorgánica y por el momento de etiología desconocida, aunque no psiquiátrica.

Es muy importante diagnosticar al paciente en las etapas iniciales y así evitarle derivaciones innecesarias y múltiples pruebas que inciden de forma negativa en su ya mermada salud.

Se ha demostrado que el sistema inmune se encuentra comprometido y ello provoca que ciertas reactivaciones oportunistas aparezcan en la mayoría de pacientes que deberían controlarse, como la alta tasa de ciertos tipos de cáncer a edades anormalmente tempranas.

Ciertos tratamientos mediante microimmunoterapia, homeopatía y fitoterapia parecen adecuados para devolver la homeostasis al organismo siendo desaconsejado polimediar al paciente con medicamentos para cada síntoma (antiinflamatorios, antidepresivos, Lyrica, etc.).

Recientes estudios han demostrado que ciertos antivirales (Valaciclovir, valganciclovir) podrían mejorar al paciente de SFC con reactivaciones virales, así como el uso de antirretrovirales para tratar el XMRV, que a falta de confirmación, podría jugar un papel determinante en la etiopatogenia de la enfermedad.

8.- Necesidad

No se entiende que en pleno siglo XXI una patología grave como el SFC/EM, que afectaría entre el 0.5% ⁽⁶⁷⁾ y 2.5% ⁽⁶⁸⁾ de la población, cuente con tan sólo dos especialistas en toda España y un presupuesto para investigación cero.

Esta incipiente iniciativa de sanitarios pretende ser ampliada con la incorporación de nuevos colaboradores, ya sean o no enfermos, o familiares de enfermos, médicos de familia, especialistas de diferentes ámbitos, enfermeras, investigadores, otros perfiles, etc., a fin de recuperar el retraso en investigación y desarrollo no tan sólo en el SFC/EM, sino en otras patologías relacionadas y en similar situación de dejadez como son FM y SQM, de forma que adquieran el rango de normalidad que la sociedad necesita.

Contacta con nosotros en:

www.asssem.org

© ASSSEM
Barcelona
Noviembre 2010

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- ASSSEM. Asociación de Sanitarios al Servicio de la Encefalomiéltis Miálgica.
www.asssem.org
- 2.- Carruthers B, I Van de Saude M,
Encefalitis miálgica/Síndrome de Fatiga Crónica: Definición del caso clínico y de las pautas para médicos. Visión general del documento Canadiense de consenso. ("Criterios Canadienses")B. Ed. Grad Dip Ed 2005/2006
- 3.- Alijotas J, Alegre J, Fernández Solà J, Cots JM, Panisell J, Peri JM, Pujol R.
Grupo de trabajo del síndrome de fatiga crónica de Cataluña. Documento de consenso sobre e diagnóstico y tratamiento del síndrome de fatiga crónica en Catalunya.Med Clin. 2002; 118:73-76
- 4.- Yunus MB
Central sensitivity síndromes: a unified concept for fibromialgia and other similar maladies. J. Indian Rheumatism Assoc. 2001; 8(1), 27-33
- 5.- De Meirleir K, Bisbal C, Campine I et al
A 37 KDa 2-5^a binding proteína as a potencial biochemical marker for chronic fatigue syndrome.Am J Med 108 (2): 99-105, 2000
- 6.- Lerner AM, Beqaj SH, Deeter RG, Fitzgerald JT.
Valacyclovir treatment in Epstein-Barr virus subset chronic fatigue syndrome: thirty-six months follow-up.In Vivo. 2007 Sep-Oct;21(5):707-13.
- 7.- Arnold P (2009), Arnold P.
Pequeñas causas, grandes repercusiones: sensibilidades químicas múltiples (fibromialgia y SFC).Biorritmes (17) ; 2009
- 8.- Bell IR, Baldwin CM, Schwartz GE.
Illness form levels of enviromental Chemicals: relevante to chronic fatigue syndrome and fibromialgia.Am J Med. 1998; 105; 74S-82S
- 9.- Lerner AM, Beqaj SH, Deeter RG, Dworkin HJ, Zervos M, Chang CH, Fitzgerald JT, Goldstein J, O'Neill W. A six-month trial of valacyclovir in the Epstein-Barr virus subset of chronic fatigue syndrome: improvement in left ventricular function.Drugs Today (Barc). 2002 Aug;38(8):549-61.
- 10.- Jaugherty SA, Henry BE, Peterson DC, Swarts RI, Bastien S, Thomas RS
Chronic fatigue syndrome in Northern Nevada Rev. Infect Dis. 1991 Jan-Feb; 13 Suppl 1: S39-44
- 11.- Levine PH, Atherton M, Fears T, Hoover R
An approach to studies of cancer subsequent to clusters of chronic fatigue syndrome: use of data from the Nevada State Cancer Registry. Clin. Infect. Dis. 1994 Jan; 18 Suppl 1: S49-53
- 12.- Levine PH, Fears TR, Cumming SP, Hoover RN
Cancer and fatigue illness in Northern Nevada. A casual hipótesis.Ann Epidemial 1998 May; 8(4); 245-9
- 13.- Palackdharry CS
The epidemiology of non-Hodgkin's lymphoma: why the increases incidence?.Oncology (Williston Park). 1994 Aug; 8 (8): 67-73; discusión 73-8
- 14.- Hartge P, Devesa SS
Quantification of the impact of known risk factor on time trends in non-Hodgkin's lymphoma incidence.Cancer Res. 1992 Oct 1; 52 (19 Suppl): 55665-55695
- 15.- Fisher SG, Fisher RI
The epidemiology of non Hodgkin's lymphoma. Oncogen 2004. Aug 23; 23 (38): 6524-34
- 16.- Pluda JM, Yarchoan R, Broder S
The occurrence of oportunist non-Hodgkin's lymphomas in the setting of infection with the human immunodeficiency.Clinical Oncology Program, National Cancer Institute, Bethesda, MD 20892
- 17.- Snyderman M, Sylvester-Barao I, Goetz D, Hagen K, Lombardi VC, Peterson DL, Levine PH, Ruscetti W, Mikovitz JA. XMRV: Virological, Immunological and Clinical correlations in patients with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) and Mantle Cell Lymphoma (MCL) WPI, Reno

- 18.- Hyde MD, Leveille MD, Vaudrey J
Tyroid malignancy association with cortical and subcortical brain SPECT changes in patients presenting with a myalgic encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome
Alabism Journal 10 (38) Oct 2007. Article N° AJ38-2
- 19.- Fark AR
Infectious mononucleosis, Epstein Barr virus, and chronic fatigue syndrome: a prospective case series. *J. Farm Pract. Feb*; 32 (2): 202, 205-6, 209
- 20.- Chia JK, Chia Ay
Chronic fatigue syndrome is associated with chronic enterovirus infection of the stomach
J. Clin. Pathol. Jan; 61 (1) ; 43-8. Epub 2007 Sep 13
- 21.-Shapiro JS
Does Varicella-zoster virus infection of the peripherals ganglia cause chronic fatigue syndrome?. Med Hypotheses 2009 Nov 73 (5): 728-34 Epub 2009 Jun 10
- 22.- Strauss
Studies of herpesvirus infection in Chronic Fatigue Syndrome. Ciba Found Symp 2004
- 23.-Chapenko S, Krumina A, Kozirevas S, Sultanova A, Viksna L, Murouska M.
Activation of human herpesviruses 6 and 7 in patients with chronic fatigue syndrome.. J. Clin. Virol. 2006; 37 Suppl 1: S47-51
- 24.-Komaroff
Is human herpesvirus-6 a trigger for chronic fatigue syndrome?. J. Clin. Virol. Dec, 37 2000 Dec, 37 Suppl: S39-46
- 25.- Nicolson GL, Gan R, Hacier J
Multiple co-infections (Mycoplasma, Chlamydia, human herpes virus-6) in blood of chronic fatigue syndrome patines: association with signs and symptoms. APMIS 2003 May; 111(5):557-66
- 26.- Ablashi DV, Eastman HB, Owen CB et al
Frequent HHB-6 antibody and HHV-6 reactivation in multiple sclerosis (MS) and chronic fatigue syndrome patients. *C. Clin Virol.* 16(3) 179-191, May 2000
- 27.- Jason LA, Corradi K, Gress S, Williams S, Torres-Harding S
Causes of death among patients with chronic fatigue syndrome. Health care Women Int. 2006 Aug; 27 (7): 615-26
- 28.-Mendoza J, Rojas A.
Diagnóstico serológico de la infección por el virus Epstein Barr. CCS; Dep de Investigación y desarrollo Vircell S.L. Granada 2003
- 29.- Lauzurica R, Frías C, Bayés B, Ausina V, Romero R.
Variabilidad en los marcadores serológicos del virus Epstein Barr en receptores adultos de transplante renal. *Nefrología Vol XXV. Numero 2.* 2005
- 30.- Kaden J, Peterson S, Kaden K, May G.
Epstein-Barr virus infections alter kidney transplantation. *Transplant Int.* 11 (Supl 11: S119-S124, 1998)
- 31.- Merilino C, Giauchino F, Tagnarelli G, Carvallo R, Sinesi F, Segoloni G, Negro Ponzi A.
Infezione da virus di Epstein-Barr e disordini linfoproliferativi in postatori di trapian to renale. Minerva Urol. Nefrol. 48: 139-143, 1996
- 32.- Aalto SM, Linnavvon K, Peltola H, Vuori E, Weissbrich B, Schubert J, Hedman L, Hedman K
Inmunoreactivation of Epstein-Barr virus due to cytomegalovirus infection. J. Med Virol 56: 186-191, 1998
- 33.- Perez JL, Oña M, Gimeno C, Mendoza J.
Diagnóstico de laboratorio de las infecciones por herpesvirus, 1995. Procedimientos de Microbiología Clínica. Recomendaciones de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica.
- 34.- Petrova M, Kamburov V.
EBV: silent comparison of causative agent of chronic liver disease. World Gastroenterol. 2010 Spe 7; 16 (33). 4130-4
- 35.- De Meirleir K, Bisbal C, Campinez, et al.
A 37 KDa 2-5 A binding protein as a potencial biochemical marker for chronic fatigue syndrome. *Am. J. Med.* 108 (2): 99-105, 2000
- 36.- Vojdani A, Loppa PC, Lapp CS
Dow regulation of RNase L inhibitors correlations with upregulation of interferon-induced proteins (2-5 A synthetase and Rancel) in patients with chronic fatigue immune dysfunction syndrome. *J. Clin. Lab. Immunol.* 50 (1): 1-16, 1998

- 37.- Shetzline SE, Martinand-Mari C, Reichenbach NL, Buletic Z, De Meirleir K, De Becher P, Peterson DL, Herst CV, Englebienne P, Suhadolnik RJ.
Structural and functional features of the 37 kDa 2-5 A- dependent RNase L in chronic fatigue syndrome.
- 38.- Meeus M, Nijs J, McGregor N, Meeusen R, De Schutter G, Truije S, Fremont M, Van Hoof, De Meirleir K
Unravelling intracellular immune dysfunctions in chronic fatigue syndrome: interactions between protein kinase R activity, RNase L cleavage and elastase activity, and their clinical relevance. *In vivo* 2008 Jan, Feb; 22 (1): 115-21
- 39.- Klimas NG, Morgan R, Salvado F, Fletcher MA.
Immunologic abnormalities of chronic fatigue syndrome. *J. Clin. Microbiol.* 1990; 28: 1403-1410
- 40.- Barker E, Fujimura SF, Fadem MB, Landay AL, Levy JA.
Immunologic abnormalities associated with chronic fatigue syndrome. *Clin. Inf. Dis.* 1994; 18 (Suppl 1): S136-41
- 41.- Landay AL, Jessop C, Lenette ET, Levy JA.
Chronic fatigue syndrome: clinical condition associated with immune reactivation. *Lancet* 1991; 338: 707-12
- 42.- Caligiuri M, Murray C, Buchwald D, Levine H, Cheney P et al.
Phenotypic and functional deficiency of natural killer cells in patients with chronic fatigue syndrome. *J. Immunol.* 1987; 139: 3306-3313
- 43.- Maker KJ, Klimas NG, Flewcher MA.
Chronic fatigue syndrome is associated with diminished intracellular perforin. *Clin. Exp. Immunol.* 2005; 142: 505-511
- 44.- Aspler AL, Bolshin C, Vernon SD, Broderick G.
Evidence of inflammatory immune signaling in chronic fatigue syndrome: A pilot study of gene expression in peripheral blood. *Behav. Brain Funct.* 2008; 4: 44. Sep 26
- 45.- Hurwitz BE, Coryelle UT, Parker M, Martin P, Laperriere A et al.
Chronic fatigue syndrome: illness severity sedentary lifestyle blood volume and evidence of diminished cardiac function. *Clin Sc: (Lond)* 118 (2): 125-135 2009 Oct 19
- 46.- Levine PH, Peterson D, Mc Namnee FL, O'Brien K, Gridley et al.
Does Chronic fatigue syndrome to non-Hodgkin's lymphoma?. *Cancer Res.* 1992; 52 (19) Suppl: 55165-55185
- 47.- Evergard B, Jonzon E, Sandberg A, Theorell T, Lindh G.
Differences between patients with chronic fatigue syndrome and with chronic at an infectious disease clinic in Stockholm, Sweden. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2003; S7: 361-368
- 48.- Jason LA, Plioplys AV, Torres-Harding S, Corradi K.
Comparing symptoms of chronic fatigue syndrome in a community-based vs testis care sample. *J. Health Psychol.* 2003; 8: 459-64
- 49.- Fletcher A, Zeng X, Maker K, Silvina L, Hurwitz B, Miguel A, Gordon B, Klimas NG.
Biomarkers in chronic fatigue syndrome: Evaluation of Natural killer Cell Function and Dipeptidyl Peptidase N/CD26. *PLoS One.* 2010. May 25; 5 (5): e 10817
- 50.- O Fluje; O Mella
Clinical impact of B-cell with the anti-CD20 antibody Rituximab in chronic fatigue syndrome: a preliminary case series. *BMC Neurol.* 2009 Jul 1; 9: 28
- 51.- Curriu J, Clotet B, Cabrera C, Blanco J.
Altered B, T and NK cell phenotype in chronic fatigue syndrome individuals. Poster nº 3 de IrsiCaixa en el primer Workshop Internacional del XMRV. 2010 Oct. Bethesda (Maryland-USA)
- 52.- Lombardi VC, Ruscetti FW, Das Gupta J, Pfof MA, Hagen KS, Peterson DL, Ruscetti SK, Bagni RK, Petrow-Sadowski C, Gold B, Dean M, Silverman RH, Mikovits JA.
Detection of an infectious retrovirus, XMRV, in blood cells of patients with chronic fatigue syndrome. *Science.* 2009 Oct 23; 326(5952):585-9. Epub 2009 Oct 8
- 53.- Lo SC, Pripuzova N, Li B, Komaroff AL, Hung GC, Wang R, Alter HJ
Detection of MLV-related virus gene sequences in blood of patients with chronic fatigue syndrome and healthy blood donors. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010 Sep 7; 107(36):15874-9. Epub 2010 Aug 23
- 54.- Dong B, Silverman RH.
Androgen stimulates transcription and replication of xenotropic murine leukemia virus-related virus. *J Virol.* 2010 Feb; 84(3):1648-51. Epub 2009 Nov 11.

- 55.- Urisman A, Molinaro RJ, Fischer N, Plummer SJ, Casey G, Klein EA, Malathi K, Magi-Galluzzi C, Tubbs RR, Ganem D, Silverman RH, DeRisi JL.
Identification of a novel Gammaretrovirus in prostate tumors of patients homozygous for R462Q RNASEL variant. *PLoS Pathog.* 2006 Mar;2(3):e25. Epub 2006 Mar 31.
- 56.- J. Blanco, J. Carrillo, E. Garcia, J. Areal, B. Clotet, C. Cabrera
Detection of XMRV sequences in EBV-transformed B cell lines. Poster nº 1de IrsiCaixa en el primer Workshop Internacional del XMRV. 2010 Oct. Bethesda (Maryland-USA)
- 57.- C. Cabrera, M. Curriu, J. Carrillo, M. Massanella, E. Garcia, B. Clotet, C. Carrato, J. Blanco
Xenotropic murine leukemia virus-related infection of human lymphoid tissue ex vivo. Poster nº 1de IrsiCaixa en el primer Workshop Internacional del XMRV. 2010 Oct. Bethesda (Maryland-USA)
- 58.- .Qiu X, Swanson P, Luk KC, Tu B, Villingner F, Das Gupta J, Silverman RH, Klein EA, Devare S, Schochetman G, Hackett J Jr.
Characterization of antibodies elicited by XMRV infection and development of immunoassays useful for epidemiologic studies. *Retrovirology.* 2010 Aug 17;7:68
- 59.- Fischer N, Schulz C, Stieler K, Hohn O, Lange C, Drosten C, Aepfelbacher M. Xenotropic murine leukemia virus-related gammaretrovirus in respiratory tract. *Emerg Infect Dis.* 2010 Jun;16(6):1000-2.
- 60.- Mikovits JA, Huang Y, Pfof MA, Lombardi VC, Bertolette DC, Hagen KS, Ruscetti FW.
Distribution of xenotropic murine leukemia virus-related virus (XMRV) infection in chronic fatigue syndrome and prostate cancer. *AIDS Rev.* 2010 Jul-Sep;12(3):149-52.
- 61.- Kogelnik AM, Loomis K, Hoegh-Petersen M, Rosso F, Hischer C, Montoya JG.
Use of valganciclovir in patients with elevated antibody titers against Human Herpesvirus-6 (HHV-6) and Epstein-Barr Virus (EBV) who were experiencing central nervous system dysfunction including long-standing fatigue. *J Clin Virol.* 2006 Dec;37 Suppl 1:S33-8
- 62.- Singh IR, Gorzynski JE, Drobysheva D, Bassit L, Schinazi RF.
Raltegravir is a potent inhibitor of XMRV, a virus implicated in prostate cancer and chronic fatigue syndrome. *PLoS One.* 2010 Apr 1;5(4):e9948.
- 63.- Sakuma R, Sakuma T, Ohmine S, Silverman RH, Ikeda Y.
Xenotropic murine leukemia virus-related virus is susceptible to AZT. *Virology.* 2010 Feb 5;397(1):1-6. Epub 2009 Dec 2.
- 64.- Paprotka T, Venkatachari NJ, Chaipan C, Burdick R, Delviks-Frankenberry KA, Hu WS, Pathak VK.
Inhibition of xenotropic murine leukemia virus-related virus by APOBEC3 proteins and antiviral drugs. *J Virol.* 2010 Jun;84(11):5719-29. Epub 2010 Mar 24.
- 65.- Komaroff AL.
The biology of the Chronic Fatigue Syndrome. *Amer J Med* 108:99105, Feb 2000.
- 66.- Myhill S, Booth NE, McLaren-Howard J.
Chronic fatigue syndrome and mitochondrial dysfunction. *Int J Clin Exp Med.* 2009;2(1):1-16. Epub 2009 Jan 15.
- 67.- Versluis RB, de Waal MW, Opmeer C, Petri H, Springer MP.
Prevalence of chronic fatigue syndrome in four family practices in Leiden. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde.* 1997; 141(31):1523-1526.
- 68.- Reeves W et al.
Prevalence of chronic fatigue syndrome in metropolitan, urban, and rural Georgia. *Population Health Metrics.* 2007, 5:5.
- 69.- Singh I
Compositions and Methods relating to XMRV-related diseases condition
WO 2010/132886; PCT/US2010/035144, 2010 Nov