



UMF
UNIVERSITATEA DE
MEDICINĂ ȘI FARMACIE
IULIU HAȚIEGANU
CLUJ-NAPOCA



RUBRICA DISCIPLINEI MEDICINA DE FAMILIE UMF "Iuliu Hațieganu" CLUJ-NAPOCA ȘI A ASOCIAȚIEI MEDICILOR DE FAMILIE CLUJ

PRACTICA MEDICALĂ

Review

Retrospectiva infecției cu Epstein-Barr cauzatoare de sindromul de oboseală cronică sau encefalita mialgică

Asist. univ. dr. Bianca Olivia Cojan Mînzat^{1,2,3}, Dr. Mihai Columban^{1,2,3}, Asist. univ. dr. Sorina Rodica Pop^{1,2,3}, Șef de lucr. univ. dr. Codruța Mărginean^{1,4}, Șef de lucr. univ. dr. Sorina Livia Pop^{1,4}, Șef de lucr. univ. dr. Radu Revnic^{1,2,3}, Dr. Ioana Trifescu^{1,2,3}, Conf. univ. dr. Aida Puia^{1,2,3}

¹Universitatea de Medicina și Farmacie Cluj-Napoca, România, ²Cabinet Medical Medicină de Familie, Cluj-Napoca România, ³Medicină de familie, ⁴Medicină internă

Primit: 10.11.2023 • Acceptat pentru publicare: 30.11.2023

Rezumat

SOC/EM (sindromul de oboseală cronică/encefalomielită mialgică) reprezintă o entitate patologică complexă cu mecanisme imunologice și fiziopatologice incomplet elucidate până la ora actuală, care presupune de asemenea reactivarea EBV la o anumită subcategorie de pacienți. Reprezintă la nivel mondial un subiect de mare interes, având în vedere asemănările izbitoare cu statusul de "long COVID" identificat pe durata și post-pandemie datorată Coronavirusului 19. Atât entitatea "long COVID", cât și SOC/EM presupun sindrom inflamator multisistemic cu alterări imunologice, inflamație cronică și reactivare virală.

Simptomatologia clinică este una diversă și cuprinde astenie, oboseală cronică, afectare cognitivă și neurologică, mialgii, artralgii, tulburări gastrointestinale, tulburări de somn. În ambele patologii s-a observat că reactivarea EBV a fost elementul comun. Desigur că acestea se manifestă pe un anumit teren individual susceptibil, respectiv implicarea genetică având o contribuție aparte, subiect de mare interes pentru viitoare cercetări. SOC/EM ajunge să afecteze până la 2.5% din populația globală. Importanța subiectului se datorează și faptului că din urmă se apropie covârșitor și sindromul Burnout, care a ajuns să afecteze un procent de până la 74% din pacienții care sunt activi și lucrează ca angajați în diferite domenii. Adresabilitatea pentru simptome Burnout-like la nivel de cabinete ambulatorii a crescut foarte mult în perioada post-pandemică, fiind astfel necesară o abordare unitară la nivel mondial pentru un diagnostic precoce corect. Impactul asupra calității vieții pacienților este unul foarte mare, cu consecințe nu doar la nivel individual, ci și la nivelul sistemelor sanitar, social, economic.

Concluzii: Datele științifice actuale și perspectivele viitoarelor cercetări în legătură cu VEB și SOC/EM stimulează dialogul între comunitățile științifice și medicale pentru a contribui la avansarea cunoștințelor și îmbunătățirea calității vieții pacienților afectați de această asociere complexă. Prin evaluarea amplă a acestui impact asupra calității vieții, este important să înțelegem complexitatea și amploarea consecințelor SOC/EM și să subliniem nevoia unei abordări comprehensive în gestionarea acestei afecțiuni. Dezvoltarea strategiilor de intervenție care abordează atât aspectele fizice, cât și cele psiho-sociale reprezintă un pas crucial pentru îmbunătățirea vieții pacienților afectați de această afecțiune debilitantă.

Cuvinte cheie: *Virusul Epstein Barr, sindromul de oboseală cronică, encefalomielită mialgică*

MEDICAL PRACTICE

Review

Retrospective of Epstein-Barr infection causing chronic fatigue syndrome or myalgic encephalitis

Abstract

Chronic fatigue syndrome (CFS) also named as myalgic encephalomyelitis (EM) represents a complex pathological entity with immunological and pathophysiological mechanisms incompletely elucidated to date, which also presumes Epstein-Barr viral (EBV) reactivation in a certain subcategory of patients. It represents a topic of great interest worldwide, given the striking similarities with the "long COVID" status identified during and post-pandemic due to the Coronavirus 19. Both the entity "long COVID" and CFS/ME assume a multisystemic inflammatory syndrome with immunological alterations, chronic inflammation and viral reactivation.

The clinical symptomatology is diverse and includes asthenia, chronic fatigue, cognitive and neurological impairment, myalgias, arthralgias, gastrointestinal disorders, sleep disorders. In both pathologies, EBV reactivation was observed to be the common element. Of course, these elements act on a certain individual susceptible ground, namely the genetic involvement having a special contribution, a subject of interest for future research. CFS/EM affects up to 2.5% of the global population. The importance of the subject is also due to the fact that Burnout syndrome is overwhelmingly approaching, which has come to affect a percentage of up to 74% of patients who are active and work in various fields as employees. Addressability for Burnout-like symptoms at the outpatient clinic level has increased greatly in the post-pandemic period, thus requiring a unified approach worldwide.

Conclusions: Current scientific data and future research perspectives on EBV and CFS/EM stimulate dialogue between the scientific and medical communities to contribute to advancing knowledge and improving the quality of life of patients affected by this complex association. By comprehensively evaluating this impact on quality of life, it is important to understand the complexity and magnitude of the consequences of CFS/EM and to emphasize the need for a comprehensive approach in the management of this condition. The development of intervention strategies that address both physical and psychosocial aspects is a crucial step in improving the lives of patients affected by this debilitating condition.

Keywords: *Epstein-Barr Virus, chronic fatigue syndrome, myalgic encephalomyelitis*

1. Introducere

Infecția cu Virusul Epstein-Barr (VEB) și sindromul de oboseală cronică (SOC), cunoscut și sub denumirea de encefalomielită mialgică (EM), reprezintă domenii de cercetare medicală care intrigă și provoacă în egală măsură. VEB este un membru al familiei Herpesviridae, cunoscut și ca herpesvirus uman 4, fiind în centrul unei infecții cu potențial mononucleozic, afectând semnificativ populația la nivel global pentru că se găsește peste tot în lume (1). SOC/EM este caracterizat de oboseală persistentă însoțită de alte simptome variate și continuă să ridice întrebări fundamentale privind patogeniza sa, modalitățile de diagnostic și tratament eficiente. Până la ora actuală au fost elaborate 9 definiții de caz (2).

Această lucrare propune o trecere în revistă a acestei entități complexe, respectiv conexiunea dintre VEB și SOC/EM, aducând în prim-plan datele științifice actuale și trendul viitoarelor cercetări. Infecția cu VEB, inițial asociată cu mononucleoza infecțioasă, prezintă acum o provocare continuă, deoarece cercetările de până acum indică posibile conexiuni cu apariția SOC/EM într-o categorie de pacienți. Este esențială înțelegerea mecanismelor prin care VEB poate influența patogeniza și severitatea SOC/EM pentru a dezvolta strategii de diagnostic mai precise și tratamente eficiente (3). Sunt descrise în literatură până la ora actuală conexiunile dintre VEB și alte patologii atât benigne, cât și maligne, inclusiv patologii autoimune, fiind implicate variabilitatea genetică individuală, diferite tulburări la nivelul sistemului imun și capacitatea individuală redusă de a elimina/controla virusul EB (1). De asemenea, cercetările recente evidențiază că și la pacienții cu "long COVID" s-a identificat prezența VEB, rezultând ipoteza că ar putea avea legătură cu acesta intervenind la nivelul sistemului imun (4).

Este important să cunoaștem originea și caracteristicile VEB, înțelegând structura sa genetică, calea de transmitere și modul său de latență în celulele gazdă. O atenție deosebită este acordată în literatură diversității genotipice a VEB și prevalenței sale la nivel populațional, dar și contribuția sistemului imun la interacțiunea VEB-SOC/EM, existând modificări semnificative în răspunsul imun al pacienților cu SOC/EM.

De asemenea, este foarte importantă pe de o parte prezentarea clinică variată a SOC/EM, cu evidențierea simptomelor cheie care ar trebui să fie recunoscute de către medicul de familie și, pe de altă parte, impactul acestei afecțiuni asupra calității vieții pacienților. Trebuie să ținem cont de caracteristicile patologiei din această eră, în care sindromul Burnout este atât de frecvent întâlnit în rândul pacienților cu afectare la nivel global, patologie care se poate suprapune peste infecția cu EBV sau chiar să coexiste cu ea, pacienții având o stare generală alterată.

Cercetările post pandemie COVID-19 au început să evidențieze treptat asemănări importante dintre SOC/EM și "long Covid-19", linkul putând fi reactivarea EBV, iar elementul comun constând în declanșarea sindromului inflamator multisistemic (2). În practica clinică curentă poate fi dificilă uneori diferențierea acestora, fiind necesare

explorări paraclinice diverse, dar totodată și scoaterea temporară a pacientului din mediul în care acționează.

2. Explorarea originii și caracteristicilor genetice ale EBV

Virusul Epstein-Barr reprezintă o entitate complexă, cu un istoric bogat și biologice fascinante. Se distinge prin capacitatea sa de a infecta și de a persista în celulele B ale organismului gazdă un timp foarte îndelungat. Structura genetică a VEB este un element crucial în înțelegerea modului său de funcționare. Analiza genotipică a virusului dezvăluie o varietate semnificativă, cu diferite tulpini care pot prezenta variații în markeri genetici cheie.

Această diversitate genotipică ar putea juca un rol semnificativ în modul în care virusul interacționează cu sistemul imun al gazdei și în potențialul său de a influența patogeniza SOC/EM.

Calea de transmitere a VEB este și aceasta complexă și multiplă.

Transmiterea principală a virusului are loc prin contactul cu saliva infectată, iar aceasta poate implica diverse forme de contact, de la sărut și până la utilizarea obiectelor contaminate (tacâmuri, veselă, jucării, suzete în cazul copiilor mici și sugarilor).

Transmiterea verticală, de la mamă la copil, poate juca un rol în răspândirea infecției și ar putea avea implicații asupra riscului ulterior de dezvoltare a SOC/EM în cazul anumitor indivizi. De asemenea se mai poate transmite și prin contact sexual, transfuzii, transplant.

Latența VEB în celulele B ale gazdei reprezintă un alt aspect notabil. După infecție, virusul poate persista în stare latentă pentru perioade îndelungate, reactivându-se ulterior în anumite condiții, de exemplu în cazul celor cu imunitate compromisă. Această capacitate de a rămâne latent poate avea consecințe asupra modului în care virusul poate contribui la patogeniza SOC/EM, iar cercetările în acest domeniu ar putea aduce lumină asupra interacțiunii complexe dintre VEB și sistemul imun al gazdei.

2.1 Date epidemiologice

VEB este unul dintre cei mai răspândiți viruși umani, iar infecția cu acesta este extrem de comună la nivel global. Aproximativ 90% din populația adultă a lumii a fost expusă la VEB la un moment dat în viață, indicând o prevalență semnificativă a infecției (5). Această expunere la VEB în majoritatea cazurilor nu duce la simptome severe, dar poate cauza o infecție mononucleozică, în special la tineri și adolescenți, dar și în rândul preșcolariilor din colectivitate.

Prevalența VEB variază în funcție de factori precum vârsta, geografia și condițiile socio-economice. În general, infecția cu VEB este mai frecventă în țările cu nivel socio-economic mai scăzut și în regiunile cu aglomerări mai mari de populație.

SOC/EM afectează până la 2.5 % din populația generală.

2.2 Variabilitatea genotipică a VEB

VEB prezintă o varietate genotipică semnificativă, cu diferite tulpini ale virusului identificate în întreaga lume. Această variabilitate genotipică este observată în diferite regiuni geografice și în diverse grupuri de populație. Studiile genetice ale VEB au identificat mai multe tulpini distincte, cu variații în anumite regiuni ale genomului viral. Această diversitate genotipică poate avea implicații în răspunsul imun al gazdei și în evoluția bolii. De exemplu, anumite tulpini ale VEB pot avea proprietăți diferite în ceea ce privește capacitatea de acționare a sistemului imun sau de inducere a inflamației. Variabilitatea genotipică a VEB poate, astfel, influența modul în care virusul interacționează cu sistemul imun al gazdei și poate contribui la diversitatea prezentărilor clinice ale infecției.

În contextul conexiunii dintre VEB și SOC/EM, înțelegerea acestei variabilități genotipice ar putea oferi indicii importante în explicarea motivelor pentru care anumite persoane expuse la VEB dezvoltă ulterior sindromul de oboseală cronică. Cu siguranță, cercetările ulterioare vor fi esențiale pentru a dezvălui mai multe despre modul în care variabilitatea genotipică a VEB poate influența evoluția clinică și patogenia acestei afecțiuni complexe, atât pe termen scurt, cât și pe termen lung.

3. Prezentarea clinică și impactul asupra calității vieții în SOC/EM

Infecția cu EBV este de obicei autoimunită, majoritatea infecțiilor putând trece neobservate pentru că de cele mai multe ori, nu se disting de alte infecții acute virale obișnuite. De obicei, vindecarea are loc în 2-4 săptămâni. În schimb, unii pacienți infectați pot resimți oboseală pe o durată de mai multe săptămâni sau luni de zile.

Sindromul de oboseală cronică, cunoscut și sub denumirea de encefalomielită mialgică, este o afecțiune complexă și heterogenă, caracterizată în principal de oboseală cronică severă și persistentă, care nu este ameliorată de odihnă, și este adesea însoțită de simptome variate, inclusiv mialgii, dureri difuze, tulburări cognitive, disconfort abdominal și tulburări de somn. Aceasta se manifestă ca o entitate clinică complexă, caracterizată prin diversitatea semnelor și simptomelor experimentate de pacienți pe o durată de cel puțin 6 luni. Această diversitate pune în dificultate diagnosticarea și gestionarea patologiei, subliniind necesitatea unei abordări personalizate și aprofundate a acestei afecțiuni.

O caracteristică specifică a SOC/EM este oboseala severă și persistentă, care depășește semnificativ obișnuita oboseală resimțită în activitățile zilnice, putând fi totuși confundată cu oboseala din sdr. Burnout, acesta din urmă putând fi suspionat în urma unei anamneze riguroase. Această oboseală nu se remite cu odihna și poate afecta drastic capacitatea pacienților de a funcționa normal. Intensitatea acestui simptom poate varia considerabil, de la episoade de oboseală moderată până la perioade de epuizare extremă. Din acest motiv, este important să scoatem temporar pacientul de la locul de muncă, pentru a-

i oferi șansa de recuperare completă și astfel vom face și diagnosticul diferențial dintre cele 2 patologii, sau chiar identificarea unei posibile infecții COVID-19 în antecedentele recente ale pacienților.

Mulți pacienți cu SOC/EM prezintă polimialgii și poliartralгии persistente, adesea asociate cu rigiditate și sensibilitate crescută la mobilizare, simptomatologie cu puternic impact asupra mobilității și calității vieții, contribuind la complexitatea clinică a afecțiunii. Cogniția poate fi afectată de asemenea în SOC/EM, manifestându-se prin dificultăți de concentrare, tulburări de memorie și neclaritate mentală. Acest aspect, cunoscut sub denumirea de „ceață cerebrală” sau „ceață mentală”, poate crea provocări semnificative în îndeplinirea sarcinilor zilnice și poate afecta major calitatea vieții și a muncii pacienților. Pacienții pot întâmpina dificultăți în obținerea unui somn odihnitor și pot prezenta tulburări ale ritmului circadian, cum ar fi insomnie de adormire sau chiar somn fragmentat. Aceste tulburări de somn pot contribui la perpetuarea oboselei și pot afecta negativ recuperarea fizică și mentală a pacienților.

Prezentarea clinică variată a SOC/EM este evidențiată și de variațiile individuale semnificative. Anumite persoane pot experimenta perioade de remisiune, în timp ce altele se pot confrunta cu simptome persistente. Această variabilitate complică procesul de diagnosticare și necesită o anamneză riguroasă, o evaluare completă și complexă a simptomatologiei fiecărui caz, și un examen fizic complet.

Înțelegerea aprofundată a simptomelor individuale și a modului în care acestea variază între pacienți poate contribui la dezvoltarea unor intervenții diagnostice și terapeutice mai precise, dar și la îmbunătățirea calității vieții persoanelor afectate de această afecțiune enigmatică.

SOC/EM are un impact profund și extins asupra calității vieții pacienților din toate punctele de vedere: fizic, mental, social. Impactul asupra sănătății fizice este evidențiat de incapacitatea de a duce la bun sfârșit activități zilnice obișnuite. Oboseala persistentă și durerile musculare pot limita mobilitatea și funcționalitatea fizică a pacienților.

Capacitatea redusă de efort fizic și intoleranța la eforturi medii și mici pot duce la un cerc vicios, în care activitatea fizică limitată poate contribui la scăderea formei fizice și la exacerbarea simptomelor. Poate perturba semnificativ activitățile zilnice, de la îndeplinirea sarcinilor casnice până la participarea la evenimente sociale. Pacienții se pot confrunta cu dificultăți în menținerea unui program regulat și în îndeplinirea responsabilităților profesionale și personale. Aceste provocări pot afecta în mod semnificativ independența și autonomia pacienților.

Calitatea relațiilor interpersonale poate fi afectată de asemenea deoarece pacienții se pot confrunta cu dificultăți în comunicare, participare la evenimente sociale și menținerea conexiunilor emoționale. Sensibilitatea crescută la stimuli și stresul asociat cu gestionarea simptomelor pot influența negativ interacțiunile sociale. Toate acestea vor avea un impact semnificativ asupra stării

psihologice și emoționale a pacienților. Confruntarea cu o boală cronică, diagnosticul întârziat și incertitudinea asupra evoluției pot contribui la dezvoltarea anxietății și depresiei. Adesea, pacienții se confruntă cu frustrare și sentimente de izolare, având dificultăți în acceptarea și gestionarea bolii.

Tulburările de somn asociate cu SOC/EM pot exacerba starea de oboseală și afecta calitatea somnului, contribuind la un cerc vicios de simptome. Lipsa unui somn odihnitor poate agrava tulburările cognitive și poate influența negativ funcționarea generală a pacienților pe parcursul zilei.

De-asemenea pot fi incluse și dificultăți în accesul la asistența medicală și sprijin social. Diagnosticalele întârziate și lipsa unei înțelegeri comune a afecțiunii pot conduce la stigmatizare și la dificultăți în obținerea suportului necesar din partea comunității medicale și sociale.

4. Conexiunea dintre Virusul Epstein-Barr și Sindromul de Oboseală Cronică sau Encefalomielita Mialgică

Cu mulți ani în urmă au început să se facă pași mici cu privire la concluzionarea asupra faptului că există o legătură între VEB și SOC/EM, deși inițial s-a crezut că este doar o coincidență instalarea SOC după infecția cu EBV. Studiile epidemiologice au ajutat la elucidarea legăturii potențiale dintre infecția cu Virusul Epstein-Barr și dezvoltarea ulterioară a Sindromului de Oboseală Cronică sau Encefalomielitei Mialgice. Diverse cercetări au sugerat o asociere între expunerea la VEB și riscul crescut de a dezvolta SOC/EM într-o subcategorie de pacienți.

Datele din literatură susțin că un procent semnificativ al pacienților cu SOC/EM a prezentat seropozitivitate pentru VEB, indicând expunerea anterioară la acest virus. Alte studii au identificat, de asemenea, că infecția cu VEB poate fi un factor de risc în dezvoltarea ulterioară a SOC/EM, în special în cazul indivizilor care au experimentat o infecție acută cu mononucleoză infecțioasă ca rezultat al VEB (6).

Interacțiunea complexă dintre VEB și SOC/EM implică modificări semnificative în sistemul imun, jucând un rol esențial în patogeneza afecțiunii.

Mai multe mecanisme imunologice au fost expuse pentru a înțelege această interacțiune complexă care presupune: modularea răspunsului imun, reactivarea și disfuncția imună, inflamația cronică, tulburări în răspunsul la infecție. VEB are capacitatea de a modula răspunsul imun al gazdei prin diverse mecanisme, inclusiv schimbări ale expresiei genelor și suprimarea activității celulelor imune. Aceste modificări pot crea un mediu favorabil pentru persistența și latența virusului și pot influența reacțiile imune ulterioare.

Capacitatea VEB de a rămâne latent și de a se reactiva în anumite condiții poate declanșa o serie de evenimente imunologice în cascadă. Această reactivare poate duce la o creștere a inflamației cronice și poate contribui la disfuncția imună observată în SOC/EM.

Inflamația cronică este un element cheie în interacțiunea VEB-SOC/EM. Infecția cu VEB poate iniția un răspuns inflamator persistent, iar această inflamație cronică poate contribui la simptomele sistemice observate, cum ar

fi oboseala severă și durerile musculare. Studiile au sugerat că VEB poate perturba modul în care sistemul imun reacționează la alte infecții sau stimuli, creând un mediu pro-inflamator și potențializând simptomele caracteristice SOC/EM (7).

Sinteza rezultatelor studiilor clinice recente privind legătura dintre VEB și SOC sau EM a adus la lumină concluzii semnificative, oferind o perspectivă mai clară asupra acestei asocieri complexe. Acestea au implicat o varietate de metodologii și abordări statistice, furnizând date relevante și robuste pentru evaluarea impactului VEB în contextul SOC/EM.

Majoritatea studiilor clinice au utilizat analize serologice pentru a evalua prezența anticorpilor sanguini specifici pentru VEB în cazul pacienților cu SOC/EM.

Alte abordări au implicat analiza markerilor inflamatori și a reactivării virale, furnizând date suplimentare despre starea imunologică a pacienților. Detaliile metodologice și statistice au variat în funcție de fiecare studiu, dar majoritatea au implicat grupuri de control bine definite și analize statistice robuste pentru a evalua statistic semnificativ rezultatele obținute (8).

Rezultatele studiilor clinice recente au arătat că există o asociere semnificativă între expunerea la VEB și dezvoltarea ulterioară a SOC/EM.

Prevalența seropozitivității pentru VEB a fost crescută în rândul pacienților cu SOC/EM comparativ cu grupurile de control. De asemenea, s-au observat modificări semnificative în expresia genelor imune și în nivelurile de markeri inflamatori în cazul pacienților afectați de ambele entități.

Este însă esențial de menționat că, deși asocierea cu VEB este evidentă, aceasta nu implică o relație causală directă, iar mecanismele precise rămân încă neelucidate complet (9).

5. Perspectivele actuale și viitoare

Pe măsură ce cercetările în domeniul VEB și SOC/EM continuă să avanseze, este esențial să se exploreze mai profund detaliile mecanismelor imunologice și să se identifice markerii specifici care pot servi ca ținte pentru diagnostic și tratament.

Abordările terapeutice orientate spre modularea răspunsului imun și gestionarea inflamației cronice pot reprezenta direcții promițătoare pentru îmbunătățirea stării pacienților afectați de această asociere complexă.

Prin analiza detaliată a legăturii dintre VEB și SOC/EM, cercetările actuale vizează înțelegerea mai profundă a acestui fenomen și dezvoltarea unor strategii terapeutice precise pentru a acționa asupra aspectelor imunologice și inflamatorii care stau la baza bolii.

În vederea îmbunătățirii înțelegerii legăturii dintre VEB și SOC/EM și optimizării diagnosticării și terapiei, viitoarele cercetări ar trebui să se focuseze pe adoptarea unor criterii standardizate pentru definirea și diagnosticarea SOC/EM, identificarea markerilor specifici ai interacțiunii VEB-

SOC/EM, contribuind astfel la dezvoltarea unor teste diagnostice mai precise. De asemenea, ar fi utilă dezvoltarea unor terapii personalizate care să vizeze specific interacțiunea VEB-SOC/EM, aducând beneficii semnificative pentru pacienți (8).

Elaborarea unor protocoale clare și punctuale ar facilita procesul de diagnosticare, ajutând medicul să stabilească un diagnostic corect precoce, scurtând perioada necesară pentru un diagnostic diferențial, și de asemenea perioada necesară pentru sinteza diagnostică și terapeutică.

Prin explorarea mai profundă a tuturor acestora amintite mai sus și prin abordarea directă a limitelor actuale, pacienții afectați de această entitate patologică complexă ar putea avea un traiect mai facil prin verigile complexe patologice cu implicare multifacțată fizică, psihică și socială (10).

Având în vedere datele existente în literatura de specialitate sunt necesare studii suplimentare care să clarifice și mai mult supozițiile anterioare, pentru a aduce noi dovezi puternice cu privire la conexiunile VEB și implicarea acestuia cu toate consecințele aferente, respectiv necesitatea elaborării unei definiții de caz universal acceptate, și de ce nu, dezvoltarea unor terapii țintă care să vizeze mai ales acele persoane imunocompromise sau cu susceptibilitate genetică.

Conflict de interese: nu există

Acknowledgments: Toți autorii au avut contribuție egală la acest articol

Bibliografie

1. Tzellos S, Farrell PJ. Epstein-barr virus sequence variation-biology and disease. *Pathogens*. 2012;1(2):156-74. Available from: doi: 10.3390/pathogens1020156. PMID: 25436768; PMCID: PMC4235690.
2. Ruiz-Pablos M, Paiva B, Montero-Mateo R, Garcia N, Zabaleta A. Epstein-Barr Virus and the Origin of Myalgic Encephalomyelitis or Chronic Fatigue Syndrome. *Front Immunol*. 2021;12:656797. Available from: doi:10.3389/fimmu.2021.656797. PMID: 34867935; PMCID: PMC8634673.
3. Cortes Rivera M, Mastronardi C, Silva-Aldana CT, Arcos-Burgos M, Lidbury BA. Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: A Comprehensive Review. *Diagnostics (Basel)*. 2019;9(3):91. Available from: doi: 10.3390/diagnostics9030091. PMID: 31394725; PMCID: PMC6787585.
4. Sepúlveda N, Malato J, Sotzny F, Grabowska AD, Fonseca A, Cordeiro C, et al. Revisiting IgG Antibody Reactivity to Epstein-Barr Virus in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome and Its Potential Application to Disease Diagnosis. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:921101. Available from: doi: 10.3389/fmed.2022.921101. PMID: 35814774; PMCID: PMC9263839.
5. Hatton OL, Harris-Arnold A, Schaffert S, Krams SM, Martinez OM. The interplay between Epstein-Barr virus and B lymphocytes: implications for infection, immunity, and disease. *Immunol Res*. 2014;58(2-3):268-76. Available from: doi: 10.1007/s12026-014-8496-1. PMID: 24619311; PMCID: PMC4199828.
6. Kerr JR. Epstein-Barr Virus Induced Gene-2 Upregulation Identifies a Particular Subtype of Chronic Fatigue Syndrome/Myalgic Encephalomyelitis. *Front Pediatr*. 2019;7:59. Available from: doi: 10.3389/fped.2019.00059. PMID: 30918887; PMCID: PMC6424879.
7. Shikova E, Reshkova V, Kumanova A, Raleva S, Alexandrova D, Capo N, Murovska M, On Behalf Of The European Network On Me/Cfs Euromene. Cytomegalovirus, Epstein-Barr virus, and human herpesvirus-6 infections in patients with myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *J Med Virol*. 2020;92(12):3682-3688. Available from: doi: 10.1002/jmv.25744. Epub 2020 Mar 11. PMID: 32129496; PMCID: PMC7687071.
8. Soto NE, Straus SE. Chronic Fatigue Syndrome and Herpesviruses: the Fading Evidence. *Herpes*. 2000;7(2):46-50. Available from: PMID: 11867001.
9. Underhill RA. Myalgic encephalomyelitis, chronic fatigue syndrome: An infectious disease. *Med Hypotheses*. 2015;85(6):765-73. Available from: doi: 10.1016/j.mehy.2015.10.011. Epub 2016 Oct 19. PMID: 26604026.
10. Jason LA, Cotler J, Islam MF, Sunnquist M, Katz BZ. Risks for Developing Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome in College Students Following Infectious Mononucleosis: A Prospective Cohort Study. *Clin Infect Dis*. 2021;73(11):e3740-e3746. Available from: doi: 10.1093/cid/ciaa1886. PMID: 33367564; PMCID: PMC8664491.