

# Prevalência de anticorpos séricos contra rubéola em doenças autoimunes

Arie Altman<sup>1</sup>, Martine Szyper-Kravitz<sup>1</sup>, Nancy Agmon-Levin<sup>1</sup>, Boris Gilburd<sup>2</sup>, Juan-Manuel Anaja<sup>3</sup>, Ori Barzilai<sup>2</sup>, Maya Ram<sup>2</sup>, Nicola Bizzaro<sup>4</sup>, Ljudmila Stojanovich<sup>5</sup>, Jan Damoiseaux<sup>6</sup>, Jan Willem Cohen Tervaert<sup>6</sup>, Stefano Bombardieri<sup>7</sup>, Howard Amital<sup>1</sup>, Ari Shamis<sup>8</sup>, Yehuda Shoenfeld<sup>1,8,9</sup>

## RESUMO

**Introdução:** A associação entre infecções e doenças autoimunes (DAIs) está bem descrita na literatura médica. Vários agentes infecciosos foram implicados como indutores de respostas autoimunes, tais como o parvovírus B19, o vírus Epstein-Barr, o citomegalovírus e os vírus da hepatite. **Pacientes e métodos:** Foram examinados 1.173 soros de pacientes com 14 doenças autoimunes diferentes e 238 soros de controles saudáveis pareados geograficamente na busca por evidência de infecção rubeólica prévia. Todas as amostras foram testadas para a presença de anticorpos séricos contra rubéola usando-se o sistema Bio-Rad BioPlex 2200. **Resultados:** Como um grupo, os pacientes com DAIs apresentaram maior prevalência de anticorpos IgM antirrubéola em comparação aos controles saudáveis (11,7% versus 5,4%;  $P = 0,001$ ). A prevalência de anticorpos IgM antirrubéola foi significativamente maior em 5/14 DAIs, a saber: arterite de células gigantes (33,3%), cirrose biliar primária (24%), síndrome antifosfolípídica (20,6%), polimiosite (16%) e doença intestinal inflamatória (16%). Detectou-se prevalência semelhante de anticorpos IgM antirrubéola nos controles de diferentes países. Detectou-se alta prevalência de anticorpos IgG antirrubéola em pacientes com DAIs (89,9%) e controles. **Conclusão:** A prevalência aumentada de anticorpos IgM antirrubéola em DAIs sugere que a rubéola possa desempenhar um papel na etiopatogênese de várias DAIs.

**Palavras-chave:** anticorpos, doenças autoimunes, rubéola (sarampo alemão).

© 2012 Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

## INTRODUÇÃO

A associação entre infecções e o aparecimento de autoimunidade está bem descrita na literatura médica.<sup>1-5</sup> Infecções virais podem promover autoimunidade por meio de vários mecanismos diferentes, que, por vezes, podem estar combinados. Tais mecanismos incluem a citólise direta de células infectadas por vírus, a indução de respostas autoimunes a “autoantígenos alterados”, o mimetismo molecular que resulta em ativação de células T e/ou B autorreativas por antígenos virais e a ativação *bystander* de células T autorreativas, que pode ser determinada

por superantígenos virais. Além disso, os vírus podem induzir distúrbios no equilíbrio fino entre células T reguladoras (Tregs) e células T autorreativas, favorecendo a autorreatividade tanto por infecção específica quanto por destruição de Treg ou por expansão de células T autorreativas. Os vírus podem levar à ativação da imunidade inata ao disparar os receptores do tipo *toll*. É possível que seja necessária a atuação conjunta de múltiplos mecanismos para o início da doença.<sup>1-6</sup>

Vários vírus foram implicados como possíveis iniciadores ou promotores de respostas autoimunes. As infecções virais, em geral, produzem respostas autoimunes transitórias, mais comumente

Recebido em 17/01/2012. Aprovado, após revisão, em 05/03/2012. Os autores declaram a inexistência de conflito de interesse.

Zabludowicz Center for Autoimmune Diseases, Chaim Sheba Medical Center.

1. Centro de Doenças Autoimunes Zabludowicz, Chaim Sheba Medical Center; Departamento de Medicina “B”, Chaim Sheba Medical Center

2. Centro de Doenças Autoimunes Zabludowicz, Chaim Sheba Medical Center

3. Centro de Pesquisa em Doenças Autoimunes, Corporación para Investigaciones Biológicas, Rosario University Medellin

4. Laboratório de Patologia Clínica, Ospedale Civile

5. Bezhanijka Kosa University Medical Center

6. Laboratório de Imunologia Clínica, Maastricht University Medical Center

7. Departamento de Medicina Interna, Divisão de Reumatologia, Universidade de Pisa

8. Sheba General Hospital

9. Sackler Faculty of Medicine, Titular do Laura Schwarz-KipChair for Research of Autoimmune Diseases, Tel-Aviv University, Israel

Correspondência para: Prof. Yehuda Shoenfeld, M.D., FRCP Head of the Zabludowicz Center for Autoimmune Diseases, Chaim Sheba Medical Center. Tel-Hashomer 52621, Israel. Fone: 972-3-5308070. Fax: 972-3-5352855. E-mail: shoenfel@post.tau.ac.il

direcionadas contra as células sanguíneas, acompanhadas por elevação transitória nos títulos de anticorpos. O parvovírus B19, o vírus Epstein-Barr (EBV), o citomegalovírus (CMV) e os vírus da hepatite estão sabidamente associados à indução de anemia hemolítica autoimune, trombocitopenia e artrite.<sup>1-6</sup> Para a maioria dos pacientes infectados, os sintomas clínicos e os títulos de anticorpos são transitórios e declinam em algumas semanas.

A rubéola e a síndrome da rubéola congênita (SRC) são causadas pelo vírus da rubéola (VR). A infecção da rubéola apresenta-se geralmente como febre baixa acompanhada por *rash* cutâneo, conjuntivite, dor de garganta, cefaleia, mialgia, anorexia, náusea, linfadenopatia dolorosa e petéquias no palato mole.<sup>7</sup> O envolvimento articular é uma manifestação comum na doença. Artrite ou artralguas ocorrem em até 50% das mulheres adultas, desenvolvendo-se logo depois do início do *rash*. A transmissão transplacentária do VR para o feto durante a organogênese leva a malformações congênitas graves, referidas em conjunto como SRC.<sup>8</sup> Essa síndrome inclui perda de audição neurossensorial, anomalias oculares, cardiopatia congênita e anomalias do sistema nervoso central.<sup>7</sup> Início tardio de *diabetes mellitus* tipo 1 (DMT1) e anomalias tireoidianas podem desenvolver-se na primeira ou segunda décadas de vida, representando a associação mais bem conhecida de rubéola com doenças autoimunes (DAIs).<sup>7-10</sup> Estudos genéticos demonstraram que pacientes com SRC e que desenvolveram DMT1 tinham um aumento significativo do haplótipo HLA-DR3 e uma diminuição do haplótipo HLA-DR2, que são características de autoimunidade.<sup>7,11</sup> Além disso, anomalias de células T e autoanticorpos contra insulina e células das ilhotas foram demonstrados em indivíduos com SRC que desenvolveram DMT1.<sup>10-13</sup>

Estudos mais recentes questionaram a associação entre SRC e o desenvolvimento daqueles autoanticorpos.<sup>14</sup> Evidência experimental para uma possível relação causal entre rubéola e DMT1 pode ser obtida de um modelo experimental de DMT1 em hamsters, em que a infecção de hamsters recém-nascidos com rubéola induz o DMT1.<sup>15</sup> Como não se encontram sinais de efeitos citopatológicos após infecção de células de ilhotas humanas por rubéola,<sup>16</sup> um dos mecanismos de lesão mais aceitos é o imune por meio de mimetismo molecular. Isso é corroborado por achados de reatividade cruzada de células T de pacientes com SRC afetados por DMT1, entre peptídeos do vírus da rubéola e determinantes da proteína GAD.<sup>17</sup> Achados adicionais da SRC, tais como doença pulmonar e cutânea de início tardio em lactentes, infiltração linfocítica em pâncreas de lactentes à autopsia e detecção de anticorpos contra as células de ilhotas pancreáticas e autoanticorpos contra insulina em alguns indivíduos, falam a favor de a rubéola desempenhar um papel no desenvolvimento de DMT1.<sup>7,12,13,17,18</sup> A autoimunidade

tireoidiana é também mais comum na SRC,<sup>19,20</sup> reforçando o conceito de autoimunidade associada à rubéola.

Devido a seus muitos efeitos teratogênicos que levam à SRC, a rubéola é um importante tópico em saúde pública. A melhor estratégia para prevenir a rubéola e a SRC é a vacinação, que vem sendo reforçada pela OMS e atualmente é aplicada em todo o mundo. Uma única dose da vacina da rubéola confere imunidade em 95% ou mais dos vacinados com idade mínima de 12 meses.

Até o momento, a exposição à rubéola havia sido avaliada apenas em pequenos grupos de pacientes com DAIs selecionadas. Neste estudo, recrutamos uma grande coorte de pacientes com várias DAIs e avaliamos seus soros, em busca de evidência de exposição prévia à rubéola e suas possíveis implicações.

## PACIENTES

Amostras de soro foram coletadas de 1.173 pacientes com 14 diferentes DAIs, que incluíram: artrite reumatoide (AR), lúpus eritematoso sistêmico (LES), síndrome antifosfolípídica (SAF), doença inflamatória do intestino (DII), polimiosite, esclerose sistêmica (ES), cirrose biliar primária (CBP), síndrome de Sjögren (SS), esclerose múltipla (EM), doença tireoidiana autoimune (doença de Graves e tireoidite de Hashimoto), vasculites – incluindo a arterite de células gigantes (ACG) – e pênfigo vulgar (PV). Os soros de controle foram coletados de 238 controles saudáveis e geograficamente pareados com distribuições de idade e gênero semelhantes. Este estudo foi aprovado pelos comitês de ética locais e atendeu às diretrizes éticas da Declaração de Helsinque (Edimburgo, 2000).

## MÉTODOS

Todos os soros foram testados para a presença de anticorpos séricos (IgM e IgG) contra rubéola usando-se o Bio-Rad BioPlex 2200 system® (Hercules, CA, EUA), um analisador totalmente automático, de acesso aleatório, construído a partir da conjugação de tecnologias de múltiplas microesferas magnéticas e citometria de fluxo. O sistema tem por base 25 diferentes populações de microesferas magnéticas de 8 µm, marcadas com dois fluoróforos para fins de classificação. Cada microesfera é recoberta com proteínas específicas, de acordo com o ensaio testado, representando, assim, um antígeno-alvo diferente. Em resumo, microesferas coloridas recobertas com diferentes antígenos foram misturadas, juntamente com a amostra do paciente e a amostra do diluente e, então, incubadas por 20 minutos a 37 °C.

Após um ciclo de lavagem, diferentes isotipos de anticorpos anti-humanos, de acordo com os diferentes ensaios, conjugados

com ficoeritrina (PE) foram adicionados às microesferas marcadas e incubados por 10 minutos a 37 °C. Após remoção do excesso de conjugado, a mistura de microesferas foi passada pelo detector que identifica as microesferas com base na fluorescência do marcador. A quantidade de anticorpo ligada à microesfera foi determinada pela fluorescência da PE.

Os dados brutos foram inicialmente medidos como intensidade relativa de fluorescência, e então convertidos em razão de fluorescência usando-se uma microesfera padrão interna pré-marcada, que é incluída em cada conjunto de microesferas para normalizar o sinal do detector. Uma série de calibradores foi analisada junto com as amostras dos pacientes para converter as razões de fluorescência para unidades de concentração de anticorpos. Duas microesferas-controle adicionais também foram incluídas em todas as incubações. Uma microesfera de verificação do soro e outra em branco foram adicionadas para verificar a adição do soro ao recipiente de reação e a ausência de ligação inespecífica significativa, respectivamente. Títulos elevados de anticorpos IgG antirrubéola foram determinados a 10 UI/mL, conforme instruções do fabricante. Na época em que os testes foram realizados, o kit BioPlex para IgM ainda estava sendo desenvolvido; portanto, encontrava-se indisponível comercialmente. Assim, decidimos por um valor de ponto de corte de dois desvios padrão acima do grupo-controle

normal pareado geograficamente para definir os resultados como positivos. A tecnologia aplicada neste estudo já havia sido publicada e avaliada anteriormente, inclusive em nossos estudos prévios e em outras publicações.<sup>21,22</sup>

Todos os dados foram expressos como média ± intervalo de confiança. A análise estatística foi realizada com o teste de Mann-Whitney *U*. O nível de significância adotado foi de  $P < 0,05$ . O programa Matlab (Mathworks, Natick, MA, EUA) foi usado para todas as análises estatísticas.

## RESULTADOS

Os 1.173 pacientes com DAI e seus respectivos controles originaram-se de dois grupos distintos, analisados separadamente: pacientes europeus ocidentais e pacientes colombianos. Os 722 pacientes europeus ocidentais apresentaram as seguintes DAIs: SAF primária (97 pacientes), LES e SAF secundária (60), vasculites ANCA-positivas (32), ACG (21), DII (80 com doença de Crohn e 39 com colite ulcerativa), polimiosite (100), tireoidite de Hashimoto (50), doença de Graves (70), PV (29), CBP (66) e ES (78). Os 451 pacientes colombianos apresentaram as seguintes DAIs: AR (152 pacientes); LES (119); EM (98); e SS (82).

A Tabela 1 resume a prevalência de anticorpos IgM e IgG antirrubéola nas diferentes DAIs, de acordo com a origem

**Tabela 1**

Prevalência de IgM e IgG antirrubéola em doenças autoimunes

DAIs europeias	No. de pacientes avaliados (IgM)	Níveis de IgM > 1,8 UI/mL % (n)	P	No. de pacientes avaliados (IgG)	Níveis de IgG > 10 UI/mL % (n)	P
SAF	97	20,6% (20)	< 0,001	96	97,9% (94)	NS
LES-SAF	60	11,6% (7)	NS	62	98,4% (61)	NS
Vasculites	32	9,4% (3)	NS	31	90,3% (28)	NS
ACG	21	33,3% (7)	< 0,001	29	96,5% (28)	NS
DII	119	15,9% (19)	0,015	115	93,9% (108)	NS
PM	100	16% (16)	0,02	98	95,9% (95)	NS
Graves	70	5,7% (4)	NS	70	98,6% (69)	NS
Hashimoto	50	10% (5)	NS	50	90% (45)	NS
PV	29	13,8% (4)	NS	29	96,5% (28)	NS
CBP	66	24,2% (16)	< 0,001	69	88,4% (61)	NS
ES	78	12,8% (10)	NS	80	93,7% (75)	NS
DAIs colombianas	No. de pacientes avaliados (IgM)	Níveis de IgM > 2,6 UI/mL % (n)	P	No. de pacientes avaliados (IgG)	Níveis de IgG > 10 UI/mL % (n)	P
LES	119	6,7% (8)	NS	290	90% (261)	NS
SS	82	4,8% (4)	NS	84	78,6% (66)	NS
AR	152	8,5% (13)	NS	187	93% (174)	NS
EM	98	2% (2)	NS			

geográfica. Importante notar que a prevalência de IgM antirrubéola entre os controles das duas áreas geográficas distintas foi baixa e não diferiu significativamente (5,1% e 5,7%;  $P = 0,3$ ). Em contraste, como um grupo, os pacientes com DAIs tiveram maior prevalência de anticorpos IgM contra rubéola, 138/1.173 pacientes (11,7%), em comparação a 13/238 (5,4%) controles saudáveis pareados ( $P = 0,001$ ).

A prevalência de anticorpos IgM antirrubéola foi significativamente maior em 5/14 DAIs diferentes, principalmente em pacientes com ACG (33,3%), CBP (24%), SAF (20,6%), polimiosite (16%) e DII (15,9%), quando comparada às de seus respectivos controles. Uma prevalência alta semelhante de anticorpos IgG antirrubéola foi detectada entre pacientes com DAIs (89,9%) e entre controles, embora com diferenças entre os países. A prevalência foi significativamente maior em controles saudáveis europeus em relação aos controles colombianos (95,9% *versus* 89,3%;  $P = 0,01$ ).

## DISCUSSÃO

A infecção rubeólica foi associada a várias características autoimunes, tais como distúrbios hematológicos transitórios, doenças articulares, DMT1 de início tardio e anomalias tireoidianas.<sup>7</sup> Como a vacinação contra a rubéola tornou-se uma prática padrão no mundo ocidental, procuramos explorar a possível ligação entre a exposição à rubéola no passado, tanto por meio da infecção natural quanto pela vacinação, e várias DAIs. Este é o primeiro estudo que avalia a prevalência da exposição à rubéola no passado em uma coorte de pacientes que, além de ser muito grande, possui amplo espectro de DAIs.

O VR é um vírus de RNA de cadeia simples, que possui uma estrutura central, o nucleocapsídeo composto de proteína C, sendo circundado por um envelope lipídico. O envelope externo contém várias cópias de dois polipeptídeos vírus-específicos (E1, E2), importantes para a virulência e a imunidade viral.<sup>7</sup> Após a invasão do epitélio da nasofaringe, o VR dissemina-se através do sangue (viremia primária) para linfáticos regionais e distantes, replicando-se no sistema reticuloendotelial. Segue-se então uma viremia secundária, quando o VR pode ser identificado em diferentes locais do organismo, tais como linfonodos, urina, líquor, líquido sinovial e pulmões. A infecção pode ser adquirida de um paciente completamente assintomático ou de um indivíduo que esteja eliminando o vírus durante o período de incubação.

As principais manifestações da rubéola incluem *rash* cutâneo, conjuntivite, dor de garganta, cefaleia, mialgia, febre, linfadenopatia dolorosa e petéquias no palato mole. O *rash* desaparece à medida que a resposta imune humoral se

desenvolve, em paralelo também ao fim da viremia.<sup>7</sup> Artrite ou artralguas são comuns durante ou após a infecção por rubéola. A artrite em geral é simétrica e poliarticular, envolvendo mais comumente as articulações metacárpicas e interfalangeanas proximais das mãos, seguindo-se as de pulsos, joelhos e tornozelos.<sup>7</sup> A artrite é, em geral, autolimitada,<sup>7</sup> embora possa ser acompanhada por derrames maciços, e sintomas articulares prolongados ou recidivantes podem seguir-se à exposição ao VR ou vacina contra rubéola.<sup>23</sup> Como o VR pode infectar diretamente as células sinoviais,<sup>24</sup> e como a artrite aparece concomitantemente à resposta de anticorpos, imunocomplexos podem estar envolvidos na patogênese da artrite rubeólica.<sup>7</sup>

Complicações raras da infecção pelo VR incluem encefalite, encefalopatia pós-infecciosa, polirradiculite de Guillain-Barré, púrpura trombocitopênica e anemia hemolítica. Na SRC, os pacientes são tipicamente afetados por perda auditiva neurossensorial, anomalias oculares, cardiopatia congênita e anomalias do sistema nervoso central.<sup>7</sup> Outros achados na SRC incluem hepatoesplenomegalia, icterícia, hepatite, lesões ósseas, anemia e púrpura trombocitopênica, consistindo as manifestações de instalação tardia em anomalias da tireoide e DMT1.<sup>7</sup> Essas últimas manifestações reforçam um possível papel do VR na indução de distúrbios autoimunes.

A maioria das infecções rubeólicas leva a duradoura imunidade mediada por anticorpos. As respostas humoral e celular são produzidas contra todas as três proteínas estruturais (proteína C e gp E1 e E2). A proteína do capsídeo e gp E1 e E2 contêm importantes epítopos de células B e T-helper que neutralizam vírus.<sup>25-29</sup> Como o VR foi isolado de pacientes com artrite prolongada associada à rubéola com respostas de anticorpos aparentemente adequadas,<sup>30</sup> vários autores sugeriram que os anticorpos sozinhos podem às vezes ser insuficientes para erradicar o VR, aumentando a importante contribuição de células T citotóxicas específicas do capsídeo para a eliminação do VR.<sup>29</sup> O método de escolha para o diagnóstico de rubéola é a detecção de anticorpos IgM específicos da rubéola em uma única amostra de sangue, ou uma significativa (> quatro vezes) elevação nos títulos de anticorpos IgG específicos da rubéola entre os espécimes séricos da fase aguda e convalescente.<sup>31</sup>

No presente estudo, um significativo aumento nos anticorpos IgM específicos da rubéola foi detectado nas cinco seguintes DAIs: SAF, ACG, DII, polimiosite e CBP. Esses resultados reforçam a importância da exposição à infecção em DAIs.

Vários autores demonstraram a associação de exposição à rubéola, tanto por infecção natural quanto por vacinação, com manifestações autoimunes, tais como anemia hemolítica autoimune, púrpura trombocitopênica autoimune, artrite e



artralgia.<sup>23,32-35</sup> O envolvimento articular foi demonstrado especialmente em mulheres.<sup>32-35</sup> Especificamente, a vacina contra rubéola foi associada ao desenvolvimento de artralgia transitória (~ 25%), artrite aguda (< 10%) e até raramente de artrite crônica.<sup>23,36,37</sup> Gênero feminino, idade mais avançada, negatividade sorológica anterior e certos tipos de HLA parecem ser fatores de risco.<sup>23</sup>

Alguns autores sugeriram que a infecção anterior por rubéola possa associar-se com AR e AR juvenil.<sup>38-40</sup> Em uma análise prévia do perfil de anticorpos contra rubéola em grupos selecionados de pacientes com artrite juvenil, artrite associada com a vacina da rubéola, LES e AR adulta, os títulos de anticorpos contra rubéola em pacientes com LES e AR foram semelhantes aos dos controles, mas, na artrite associada à vacina e na artrite juvenil, os níveis estavam significativamente elevados. Além disso, no grupo juvenil, antígenos da rubéola foram detectados no líquido sinovial em 33% dos pacientes, levando os autores a sugerir que a infecção rubeólica possa desempenhar um papel em pelo menos uma parte dos pacientes com artrite juvenil.<sup>40</sup> Tal noção foi reforçada por um caso recente relatado por Korematsu *et al.*,<sup>41</sup> em que uma jovem desenvolveu abruptamente uma recidiva grave de artrite idiopática juvenil do tipo sistêmico após remissão prolongada, cinco dias depois de vacinar-se contra rubéola. O início súbito e a relação temporal com a vacinação sugerem que mimetismo molecular possa ser um mecanismo plausível para reativação grave da doença. Outros estudos falharam em fornecer evidência conclusiva do papel da rubéola na etiopatologia da AR juvenil.<sup>42</sup>

Em nossa grande coorte de pacientes com LES e AR não conseguimos demonstrar um aumento de prevalência de rubéola após exposição, nem títulos elevados de anticorpos contra rubéola. Nossos resultados estão de acordo com estudos recentes, que não demonstraram risco aumentado de artropatia crônica em mulheres vacinadas contra rubéola.<sup>23,35,43</sup> Interessante notar que, em um subgrupo de pacientes lúpicos neuropsiquiátricos, nosso grupo já havia relatado elevação de títulos de anticorpos IgM contra rubéola, que apresentavam correlação marginal com psicose e depressão.<sup>44</sup>

Nossa análise revelou prevalência aumentada de anticorpos IgM antirrubéola na ACG (33,3%). Não encontramos estudos anteriores sobre exposição à rubéola no passado em pacientes com ACG. Talvez devido ao fato de que a rubéola seja, em geral, uma infecção que afeta jovens e a ACG uma doença de indivíduos mais idosos, tal associação não tenha sido explorada. Nossos resultados preliminares devem encorajar estudos adicionais para confirmar e explorar essa possível ligação.

A associação de rubéola e doença hepática foi documentada por vários autores.<sup>45-47</sup> No passado, títulos bastante elevados de

anticorpos contra rubéola foram detectados em pacientes com hepatite crônica persistente, hepatite crônica ativa e, ocasionalmente, com hepatite aguda.<sup>45-47</sup> Mais recentemente, Kalvenes *et al.*<sup>48</sup> demonstraram alta resposta de anticorpos contra rubéola em pacientes com hepatite crônica autoimune ativa, usando três sistemas antígeno-anticorpo distintos, ilustrando uma resposta aumentada às proteínas estruturais da rubéola nesses pacientes. Mas a utilização de ensaios de radioimunoprecipitação (RIPA) não revelou aumento nos títulos de anticorpos contra rubéola em pacientes com CBP. Esses resultados em pacientes com CBP diferem daqueles dos outros grupos de doenças hepáticas, e também dos achados do presente estudo, podendo refletir diferenças na população estudada e/ou na tecnologia do ensaio.

Já foi bem documentado que várias infecções podem ser acompanhadas por aumento nos anticorpos antifosfolípidos circulantes, incluindo a infecção rubeólica.<sup>49,50</sup> Descobrimos uma prevalência significativa de IgM antirrubéola em pacientes com SAF primária (20,6%), mas não em pacientes com SAF secundária (LES e SAF). Até onde sabemos, este é o primeiro relato de associação entre exposição à rubéola e SAF primária, e, sendo assim, merece investigação adicional. Em pacientes com SAF secundária os títulos de IgM antirrubéola não se elevaram, à semelhança do que ocorre com pacientes apenas com LES.

No presente estudo, títulos elevados de IgM antirrubéola foram detectados em uma significativa porcentagem de pacientes com polimiosite (16%). Descobrimos apenas um estudo, realizado há 30 anos, que avaliou os títulos de anticorpos para infecções virais, incluindo rubéola, em 20 crianças com polimiosite.<sup>51</sup> Diferente de nossos resultados, naquele estudo os títulos de anticorpos antirrubéola não estavam elevados. Mas os estudos não diferem apenas quanto ao tamanho das amostras e à idade dos pacientes, pois aqueles realizados na década de 1970 provavelmente incluíram grandes porcentagens de indivíduos não vacinados, e talvez não expostos aos pacientes com rubéola. Tais diferenças podem explicar a discrepância entre os resultados.

No grupo de DII de nosso estudo detectamos uma significativa porcentagem de pacientes (16%) com elevação dos títulos de IgM antirrubéola. Vários estudos sobre a possível relação entre exposição à rubéola ou vacina MMR e DII foram conduzidos.<sup>52-54</sup> A maioria de tais estudos foi epidemiológica e baseada em documentação de vacinação ou doença, e um dos estudos avaliou os títulos de IgG antirrubéola. Nenhum desses estudos achou qualquer associação entre o desenvolvimento de colite ulcerativa ou doença de Crohn e a exposição anterior ao sarampo, caxumba ou rubéola, quer através de infecção natural, quer através de vacinação.

Semelhantemente, em nossa coorte de pacientes com DII, não observamos diferenças quanto aos níveis de IgG antirrubéola em comparação aos dos controles, mas os títulos de IgM estavam significativamente elevados. Esse achado precisa ser confirmado em estudos futuros.

Em nossa grande coorte de pacientes com um amplo espectro de DAI não encontramos diferenças significativas nos títulos de IgG antirrubéola, que foram semelhantes em quase todas as outras doenças e controles. A alta prevalência de soropositividade para IgG antirrubéola reflete o sucesso do esforço global para erradicar a SRC por meio de vacinação em todo o mundo. É interessante notar que, comparando-se os dois grupos-controle, descobrimos que a prevalência foi significativamente maior em controles europeus saudáveis em relação aos controles colombianos (95,9% *versus* 89,3%;  $P = 0,01$ ). Tal diferença pode ser explicada pela introdução mais precoce da vacina rubeólica e maior cobertura de vacinação na Europa ocidental que na Colômbia.

Embora a vacinação contra rubéola esteja disponível há mais de 30 anos e os esforços globais tenham alcançado alta cobertura de vacinação no mundo ocidental, como reflete a alta porcentagem de soropositividade para IgG em nossos pacientes e controles, este estudo detectou diferenças significativas nos títulos de IgM antirrubéola. Uma porcentagem significativa de pacientes selecionados com DAIs apresentou títulos elevados de IgM antirrubéola. Nossos resultados vão ao encontro da evidência acumulada da associação entre infecções e DAIs, reforçando a importância da exposição prévia a agentes infecciosos na indução de DAIs.

## REFERENCES

### REFERÊNCIAS

- Pordeus V, Szyper-Kravitz M, Levy RA, Vaz NM, Shoenfeld Y. Infections and autoimmunity: a panorama. *Clin Rev Allergy Immunol* 2008; 34:283–99.
- Doria A, Zampieri S, Sarzi-Puttini P. Exploring the complex relationships between infections and autoimmunity. *Autoimmun Rev* 2008; 8(2):89–91.
- Youinou P, Pers JO, Gershwin ME, Shoenfeld Y. Geo-epidemiology and autoimmunity. *J Autoimmun* 2010; 34(3):J163–7.
- Shapira Y, Agmon-Levin N, Shoenfeld Y. Defining and analyzing geoepidemiology and human autoimmunity. *J Autoimmun* 2010; 34(3):J168–77.
- Shoenfeld Y, Agmon-Levin N. “ASIA” – Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants. *J Autoimmun* 2011; 36(1):4–8.
- Christen U, Hintermann E, Holdener M, von Herrath MG. Viral triggers for autoimmunity: Is the “glass of molecular mimicry” half full or half empty? *J Autoimmun* 2010; 34(1):38–44.
- Banatvala JE, Brown DWG. Rubella. *Lancet* 2004; 363(9415):1127–37.
- Webster WS. Teratogen update: congenital rubella. *Teratology* 1998; 58(1):13–23.
- Menser MA, Forrest JM, Bransby RD. Rubella infection and diabetes-mellitus. *Lancet* 1978; 1(8055):57–60.
- Ginsberg-Fellner F, Witt ME, Yagihashi S, Dobersen MJ, Taub F, Fedun B *et al.* Congenital-rubella syndrome as a model for type 1 (insulin-dependent) diabetes-mellitus: increased prevalence of islet cell surface antibodies. *Diabetologia* 1984; 27 Suppl:87–9.
- Rubinstein P, Walker ME, Fedun B, Witt ME, Cooper LZ, Ginsberg-Fellner F. The HLA system in congenital rubella patients with and without diabetes. *Diabetes* 1982; 31(12):1088–91.
- McEvoy R, Cooper L, Rubinstein P, Fedun B, Ginsberg-Fellner F. Type I diabetes mellitus (IDDM) and autoimmunity in patients with congenital rubella syndrome (CRS): increased incidence of insulin autoantibodies. *Diabetes* 1986; 35:187A.
- Rabinow S, George K, Loughlin R, Soeldner J. Predisposition to type I diabetes and organ-specific autoimmunity in congenital rubella: T cell abnormalities in young adults. *Diabetes* 1986; 35:187A.
- Viskari H, Paronen J, Keskinen P, Simell S, Zawilinska B, Zgorniak-Nowosielska I *et al.* Humoral beta-cell autoimmunity is rare in patients with the congenital rubella syndrome. *Clin Exp Immunol* 2003; 133(3):378–83.
- Rayfield EJ, Kelly KJ, Yoon JW. Rubella virus-induced diabetes in the hamster. *Diabetes* 1986; 35(11):1278–81.
- Numazaki K, Goldman H, Seemayer TA, Wong I, Wainberg MA. Infection by human cytomegalovirus and rubella virus of cultured human fetal islets of Langerhans. *In Vivo* 1990; 4(1):49–54.
- Ou D, Mitchell LA, Metzger DL, Gillam S, Tingle AJ. Cross-reactive rubella virus and glutamic acid decarboxylase (65 and 67) protein determinants recognised by T cells of patients with type I diabetes mellitus. *Diabetologia* 2000; 43(6):750–62.
- Burgess MA, Forrest JM. Congenital rubella and diabetes mellitus. *Diabetologia* 2009; 52(2):369–70.
- Takasu N, Ikema T, Komiya I, Mimura G. Forty-year observation of 280 Japanese patients with congenital rubella syndrome. *Diabetes Care* 2005; 28(9):2331–2.
- Tozzoli R, Barzilai O, Ram M, Villalta D, Bizzaro N, Sherer Y *et al.* Infections and autoimmune thyroid diseases: parallel detection of antibodies against pathogens with proteomic technology. *Autoimmun Rev* 2008; 8(2):112–5.
- Shovman O, Gilburd B, Barzilai O, Shinar E, Larida B, Zandman-Goddard G *et al.* Evaluation of the BioPlex 2200 ANA screen: analysis of 510 healthy subjects: incidence of natural/predictive autoantibodies. *Ann N Y Acad Sci* 2005; 1050:380–8.
- Klutts JS, Liao RS, Dunne WM Jr, Gronowski AM. Evaluation of a multiplexed bead assay for assessment of Epstein-Barr virus immunologic status. *J Clin Microbiol* 2004; 42(11):4996–5000.
- Schattner A. Consequence or coincidence? The occurrence, pathogenesis and significance of autoimmune manifestations after viral vaccines. *Vaccine* 2005; 23(30):3876–86.
- Cunningham AL, Fraser JR. Persistent rubella virus infection of human synovial cells cultured in vitro. *J Infect Dis* 1985; 151(4):638–45.
- Corboba P, Grutadauria S, Cuffini C, Zapata M. Neutralizing monoclonal antibody to the E1 glycoprotein epitope of rubella virus mediates virus arrest in VERO cells. *Viral Immunol* 2000; 13(1):83–92.

26. Mitchell LA, Décarie D, Tingle AJ, Zrein M, Lacroix M. Identification of immunoreactive regions of rubella virus E1 and E2 envelope proteins by using synthetic peptides. *Virus Res* 1993; 29(1):33–57.
27. Ou D, Chong P, Triplet B, Gillam S. Analysis of T- and B-cell epitopes of capsid protein of rubella virus by using synthetic peptides. *J Virol* 1992; 66(3):1674–81.
28. Ou D, Mitchell LA, Décarie D, Gillam S, Tingle AJ. Characterization of an overlapping CD8<sup>+</sup> and CD4<sup>+</sup> T-cell epitope on rubella capsid protein. *Virology* 1997; 235(2):286–92.
29. Lovett AE, Hahn CS, Rice CM, Frey TK, Wolinsky JS. Rubella virus-specific cytotoxic T-lymphocyte responses: identification of the capsid as a target of major histocompatibility complex class I-restricted lysis and definition of two epitopes. *J Virol* 1993; 67(10):5849–58.
30. Chantler JK, Ford DK, Tingle AJ. Persistent rubella infection and rubella-associated arthritis. *Lancet* 1982; 1(8285):1323–5.
31. Mendelson E, Aboudy Y, Smetana Z, Tepperberg M, Grossman Z. Laboratory assessment and diagnosis of congenital viral infections: Rubella, cytomegalovirus (CMV), varicella-zoster virus (VZV), herpes simplex virus (HSV), parvovirus B19 and human immunodeficiency virus (HIV). *Reprod Toxicol* 2006; 21(4):350–82.
32. Fraser JR, Cunningham AL, Hayes K, Leach R, Lunt R. Rubella arthritis in adults. Isolation of virus, cytology and other aspects of the synovial reaction. *Clin Exp Rheumatol* 1983; 1(4):287–93.
33. Tingle AJ, Allen M, Petty RE, Kettys GD, Chantler JK. Rubella-associated arthritis. I. Comparative study of joint manifestations associated with natural rubella infection and RA 27/3 rubella immunization. *Ann Rheum Dis* 1986; 45(2):110–4.
34. Geier DA, Geier MR. A one year followup of chronic arthritis following rubella and hepatitis B vaccination based upon analysis of the Vaccine Adverse Events Reporting System (VAERS) database. *Clin Exp Rheumatol* 2002; 20(6):767–71.
35. Ray P, Black S, Shinefield H, Dillon A, Schwalbe J, Holmes S *et al.* Risk of chronic arthropathy among women after rubella vaccination. Vaccine Safety Datalink Team, *JAMA* 1997; 278(7):551–6.
36. Tingle AJ, Chantler JK, Pot KH, Paty DW, Ford DK. Postpartum rubella immunization: association with development of prolonged arthritis, neurologic sequelae, and chronic rubella viremia. *J Infect Dis* 1985; 152(3):606–12.
37. Howson CP, Fineberg HV. Adverse events following pertussis and rubella vaccines. Summary of a report of the Institute of Medicine. *JAMA* 1992; 267(3):392–6.
38. Tobón GJ, Youinou P, Saraux A. The environment, geo-epidemiology, and autoimmune disease: Rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev* 2010; 9(5):A288–92.
39. Berkun Y, Padeh S. Environmental factors and the geoepidemiology of juvenile idiopathic arthritis. *Autoimmun Rev* 2010; 9(5):A319–24.
40. Ogra PL, Chiba Y, Ogra SS, Dzierba JL, Herd JK. Rubella-virus infection in juvenile rheumatoid arthritis. *Lancet* 1975; 1(7917):1157–61.
41. Korematsu S, Miyahara H, Kawano T, Yamada H, Akiyoshi K, Sato K *et al.* A relapse of systemic type juvenile idiopathic arthritis after a rubella vaccination in a patient during a long-term remission period. *Vaccine* 2009; 27(37):5041–2.
42. Bosma TJ, Etherington J, O’Shea S, Corbett K, Cottam F, Holt L *et al.* Rubella virus and chronic joint disease: is there an association? *J Clin Microbiol* 1998; 36(12):3524–6.
43. Slater PE, Ben-Zvi T, Fogel A, Ehrenfeld M, Ever-Hadani S. Absence of an association between rubella vaccination and arthritis in underimmune postpartum women. *Vaccine* 1995; 13(16):1529–32.
44. Zandman-Goddard G, Berkun Y, Barzilai O, Boaz M, Ram M, Anaya JM *et al.* Neuropsychiatric lupus and infectious triggers. *Lupus* 2008; 17(5):380–4.
45. Triger DR, Kurtz JB, Wright R. Viral antibodies and autoantibodies in chronic liver disease. *Gut* 1974; 15(2):94–8.
46. Myren J, Berild D, Orstavik I, Serck Hanssen A. Virus antibodies in the serum of patients with liver disease. *Scand J Gastroenterol* 1982; 17(1):5–9.
47. Sloth K, Vaheri A, Laitinen O, Faber V, CHAP. Rubella antibodies and acute viral hepatitis. *Scand J Infect Dis* 1977; 9(3):161–5.
48. Kalvenes MB, Flø R, Kalland KH, Haukenes G. Elevated rubella antibodies in patients with chronic liver disease. *J Med Virol* 1994; 44(1):30–6.
49. Blank M, Asherson RA, Cervera R, Shoenfeld Y. Antiphospholipid syndrome infectious origin. *J Clin Immunol* 2004; 24(1):12–23.
50. Vaarala O, Palosuo T, Kleemola M, Aho K. Anticardiolipin response in acute infections. *Clin Immunol Immunopathol* 1986; 41(1):8–15.
51. Koch M, Brody JA, Nemo GJ, Sever JL. Antibody levels to parainfluenza, rubella, measles, and influenza A virus in children with polymyositis. *Arthritis Rheum* 1975; 18(4):353–5.
52. Davis RL, Kramarz P, Bohlke K, Benson P, Thompson RS, Mullooly J *et al.* Measles-mumps-rubella and other measles-containing vaccines do not increase the risk for inflammatory bowel disease: a case-control study from the Vaccine Safety Datalink project. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2001; 155(3):354–9.
53. Demicheli V, Jefferson T, Rivetti A, Price D. Vaccines for measles, mumps and rubella in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (4):CD004407.
54. Bernstein CN, Rawsthorne P, Blanchard JF. Population-based case-control study of measles, mumps, and rubella and inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13(6):759–62.