

## O PAPEL DO VÍRUS EPSTEIN BARR NA ETIOPATOGENIA DO LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO

THE INFLUENCE OF EPSTEIN-BARR VIRUS IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS ETIOLOGY

Samuel KOMINSKY<sup>2</sup>, Roberto AMORIM<sup>3</sup>, Elaine MONTEIRO<sup>4</sup>, Rui ABOUHANA<sup>5</sup>  
e Maria Rosângela Cunha Duarte COÊLHO<sup>1,6</sup>

### RESUMO

**Objetivo:** explicar de que maneira o VEB pode atuar na etiopatogenia do LES. **Método:** realização de revisão da literatura utilizando os trabalhos recentes sobre o assunto. **Considerações finais:** o VEB pode desencadear alterações auto-imunes, assim como pode anteceder as manifestações clínicas e imunológicas do LES, portanto tem papel importante na sua etiologia.

**DESCRITORES:** lúpus eritematoso sistêmico, vírus Epstein Barr, patogenia.

### INTRODUÇÃO

O Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) é uma doença auto-imune de etiologia desconhecida, na qual os auto-anticorpos encontram-se, universalmente, presentes. Os mecanismos responsáveis pela produção e perpetuação dessa resposta imune aberrante permanecem pouco esclarecidos<sup>1,2</sup>. Em sua etiologia variada estão incluídas alterações imunológicas acarretando a produção de auto anticorpos, ação de fatores genéticos, ambientais (radiação ultra violeta), vírus, drogas, hormônios e estresse<sup>3</sup>.

Dentre os prováveis fatores etiológicos ou etiopatogênicos do LES, a infecção viral tem sido largamente estudada. Os vírus desempenham um papel importante nas doenças auto-imunes e um dos mais freqüentemente citados, como desencadeante ou agravante das alterações auto-imunes, é o vírus Epstein Barr (EBV)<sup>4</sup>.

O EBV é um herpesvírus que infecta mais de 90% da população mundial, sendo o agente etiológico da mononucleose infecciosa. O ciclo viral, no interior do hospedeiro, inclui um período de latência e um de virulência no qual os vírus podem

emergir em quantidade suficiente para causar estimulação imune<sup>5</sup>.

### OBJETIVO

Explicar de que maneira o VEB pode atuar na etiopatogenia do LES.

### MÉTODO

Revisão da literatura utilizando os trabalhos recentes sobre o assunto.

### DISCUSSÃO

#### Lúpus eritematoso sistêmico e vírus epstein-barr

A associação entre infecção pelo EBV e LES tem sido descrita por diversos autores, bem como a reação cruzada de anticorpos contra constituintes protéicos virais e humanos<sup>6,7</sup>. A suspeita de tal associação foi reforçada pelo achado de altos títulos de anticorpos anti-EBV em pacientes com LES<sup>8</sup>, assim como, pela constatação de que a infecção pelo EBV antecede o aparecimento das alterações auto-imunes, que ocorrem no LES<sup>4,7</sup>. Um aumento da prevalência de infecções pelo EBV em pacientes jovens, portadores de LES, parece confirmar tais observações<sup>9</sup>.

Recebido em 30.01.2006 - Aprovado em 29.03.2006

<sup>1</sup>Setor de Virologia do Laboratório de Imunopatologia Keizo-Asami (LIKA), UFPE.

<sup>2</sup>Prof. Doutor, Depto. de Medicina Clínica, UFPE

<sup>3</sup>Médico, Pós-Residente, Disciplina de Reumatologia, UFPE.

<sup>4</sup>Médica Residente, Disciplina de Reumatologia, UFPE.

<sup>5</sup>Médico Residente, Disciplina de Reumatologia, UFPE.

<sup>6</sup>Profa. Doutora, Depto. de Fisiologia e Farmacologia, UFPE

## Patogenia

Na literatura, tem sido sugerido que o EBV apresenta-se mais como uma das causas do que como consequência das anormalidades da resposta imune induzidas pelo LES. O EBV pode ser capaz de infectar populações de linfócitos B auto-reativos, perpetuando sua presença em tais células, além de causar sua expansão mediante a indução de proliferação e diferenciação celular. Usualmente os linfócitos T citotóxicos são capazes de eliminar linfócitos B infectados pelo EBV, durante o processo de replicação celular. No entanto células B de memória com genoma viral podem sobreviver por longos períodos<sup>10</sup>.

A persistência de linfócitos B infectados pelo EBV, bem como a presença de linfócitos T auto-reativos poderia decorrer de uma falha no mecanismo de apoptose. O sistema Fas/Fas-ligante é um mecanismo para manutenção da tolerância periférica, ou seja, é capaz de induzir apoptose em linfócitos anormais presentes na circulação<sup>11</sup>. Assim um defeito no gene Fas pode ser um dos fatores relacionados com a persistência de linfócitos auto-reativos, responsáveis pelas alterações auto-imunes<sup>12</sup>.

Os linfócitos B infectados pelo EBV geralmente não são destruídos por linfócitos T e por células NK, podendo permanecer em repouso ou replicar, sem serem eliminados por meio destas células. É provável que a regulação negativa da proteína classe I do MHC, nas células infectadas, seja um dos principais responsáveis pelo mecanismo de escape de sua destruição<sup>13</sup>. Dessa maneira, a infecção pelo EBV pode causar expansão clonal linfócitos T auto-reativos que por sua vez auxiliariam os linfócitos B auto-reativos na produção de auto-anticorpos, bem como na perpetuação das respostas auto-imunes<sup>10</sup>.

A produção de auto-anticorpos normalmente requer a presença de linfócitos T auto-reativos, visto serem estas células de fundamental importância para a ativação de linfócitos B. Os linfócitos T auto-

reativos devem desempenhar papel importante, uma vez que a presença de imunoglobulinas do tipo IgG, de alta afinidade contra constituintes nucleares requer a presença dessas células em associação com linfócitos B<sup>14</sup>.

## Outros fatores

Para que tais eventos se façam presentes além da perda da tolerância, os pacientes deveriam apresentar predisposição genética que, associada a fatores ambientais como presença de EBV latente em linfócitos B favoreceria o surgimento das alterações auto-imunes presentes no LES<sup>35</sup>. Tais fatores podem atuar na perpetuação da resposta imune anormal, uma vez que linfócitos T auto-reativos podem surgir após infecção viral, sem, no entanto, causar dano tissular ou provocar resposta imune anormal e consequente lesão tecidual<sup>16</sup>.

Para explicar esse processo, de uma forma mais ampla, deveria haver: o envolvimento de predisposição genética, fator ambiental, perda da tolerância imunológica, a presença de genes que controlam a produção de citocinas, genes que regulam o mecanismo de apoptose, mecanismos responsáveis pela deleção de linfócitos auto-reativos, genes que facilitam a perpetuação de linfócitos infectados e os mecanismos de evasão que o EBV possui para que não seja reconhecido pelo linfócito T citotóxico.

Trabalhos sugerem que a infecção viral e as alterações imunológicas do LES poderiam anteceder o aparecimento clínico da doença, além dos pacientes com LES apresentarem deficiências na capacidade de eliminação do EBV. Outros sugerem a simultaneidade do início do LES com a replicação viral<sup>4,7</sup>.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

O Vírus Epstein-Barr apresenta-se como uma das principais causas das anormalidades da resposta imune induzidas pelo LES. Além disso, para a perpetuação das alterações e desenvolvimento do LES, são necessários, predisposição genética, fator ambiental, perda da tolerância imunológica. Portanto, o EBV apesar de sua importância na etiopatogênese do LES, não pode ser responsabilizado como único fator etiológico.

## SUMMARY

### THE INFLUENCE OF EPSTEIN-BARR VIRUS IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS ETIOLOGY

Samuel KOMINSKY, Roberto AMORIM, Elaine MONTEIRO, Rui ABOUHANA  
e Maria Rosângela Cunha Duarte COELHO

*Many are the theories that try to link systemic lupus erythematosus(LES) to viral infections virais, and Epstein-Barr virus(SLE) is the main. Objective:* For to explain how EBV can act in SLE aetiolog.*Conclusion:* EBV can excite auto-immune disorders, as well as can antecede the emergence of clinical and immunological manifestation of SLE. *So EBV seem to play important role in SLE.*

## REFERÊNCIAS

1. JAMES JÁ, NEAS BR, MOSER KL, HALL T, BRUNER GR, SESTAK AL, HARLEY JB. Systemic lupus erythematosus in adults is associated with previous Epstein-Barr virus exposure. *Arthritis Rheum*. Vol. 44 (5)p 1122-1126, 2001.
2. JACOBSON DL, GANGE SJ, ROSE NR, GRAHAM NMH. Epidemiology and estimated population burden of selected autoimmune diseases in the United States. *Clin Immunol Immunopathol*. Vol.84 p.223-243, 1997.
3. PHALEN MKF. Progress on Lupus: new clarity for baffling disease. E Mednews (on line) [www.amea-assn.org/scipubs/amnews/pick\\_02/hlsa100/.htm](http://www.amea-assn.org/scipubs/amnews/pick_02/hlsa100/.htm)2002.
4. VERDOLINI R, BUGATTI L, GIANGIACOMI M, NICOLINE M, FILOSA G, CÉRIO R. SYSTEMIC. lupus erythematosus induced by Epstein-Barr virus infection. *BR J Dermatol*.Vol146 (5)p.877-881,2002.
5. MCCLAIN MT, HAPP EC, HARLEY JB, JAMES JÁ. Anti-Sm autoantibodies in systemic lupus target highly basic surface structures of complexed spliceosomal autoantigens. *J Immunol*.Vol 168. p. 2054-2062, 2002.
6. KATZ BZ, SALIM IB, KIM S, NSIAH-KUMI P, WEINEL W. Epstein-Barr virus burden in adolescents with systemic lupus erythematosus. *Pediatr Infect Dis J* Vol 20(2)p.148-153, 2001.
7. DROR Y, BLACHAR Y, COHEN P, LIVNI N, ROSENMAN E, ASHKENAZI A. Systemic lupus erythematosus associated with acute Epstein-Barr virus infection. *Am J Kidney Dis*.Vol 32(5)p. 825-828.1998.
8. ORIGGI L, PEREGO R, HU C, BERTETTI E, D'AGOSTINO P, ASERO R, RIBOLDI P. Anti-Epstein-Barr virus antibodies in systemic lupus erythematosus. *Boll Ist Sieroter Millan*.Vol 67(2)p.116-122,1988.
9. JAMES JÁ, KAUFEMAN KM, FARRIS AD, TAYLOR-ALBERT E, LEHMAN TJA, HARLEY JB. An increased prevalence of Epstein-Barr virus infection in young patients suggests a possible etiology for systemic lupus erythematosus. *J Clin Invest*. Vol 100(12)p.3019-3026,1997.
10. THORLEY-LAWSON DA. Epstein-Barr virus: exploiting the immune-system. *Nat Rev Immunol*. Vol. 1p.75-82,2001.
11. VAN PARIJS L, ABBAS AK. Role of Fas-mediated cell death in the regulation of immune responses. *Curr Opin Immunol*. Vol 8p.355-361,1996.
12. WU J, ZHOU T, ZHANG J et al. Correction of accelerated autoimmune disease by early replacement of mutated Ipr gene with the normal Fas apoptosis gene in the cells of transgenic MRL-Ipr/Ipr Mice. *Proc Natl Acad Sci USA*.Vol 91,p.2344-2348,1994.
13. LI F et al. Reduced expression of peptide-loaded HLA class I molecules on multiple sclerosis lymphocytes. *Ann Neurol*. vol 38 p.147-154,1995.
14. SHEDLOCK DJ, SHEN H. Requirement for CD4 T cell help in generating functional CD8 T cell memory. *Science*. Vol. 300(5617)p.337-339. 2003.
15. PENDER MP. Infection of autoreactive B lymphocytes with EBV, causing chronic autoimmune disease. *Trends Immunol*.Vol 24(11)2003.
16. PENDER MP. Activation-induced apoptosis of auto reactive and alloreactive T lymphocytes in the target organ as a major mechanism of tolerance. *Immunol Cell Biol*. Vol 77 p.216-223,1999.

### Endereço para correspondência:

Dra. Maria Rosângela Cunha Duarte Coêlho  
Rua Manoel Lubambo, 118 - Afogados  
Recife (PE)- CEP: 50.850-040  
Fone : (081) 3271.85.86 . 3428 1651.  
e-mail:rcoelho@lika.ufpe.br