

Relación entre la vacuna del virus del papiloma humano y la insuficiencia ovárica primaria: análisis actualizado

Finalidad de la revisión

La causa de la insuficiencia ovárica primaria (IOP) es multifactorial. En las causas conocidas se incluyen factores externos como quimioterapia, radioterapia, exposición a disruptores endocrinos químicos, infecciones que conducen a una lesión ovárica permanente, enfermedades autoinmunes, y causas genéticas. Se ha sugerido recientemente una asociación entre la vacuna tetravalente del papiloma humano (VPH4) y la IOP.

Descubrimientos recientes

Se están describiendo un número creciente de casos de IOP después de la vacunación con VPH4. Los posibles mecanismos de estos presuntos efectos de la VPH sobre las funciones reproductivas femeninas son o por un efecto tóxico o una respuesta autoinmune. Los desencadenantes podrían ser o el contenido inmunogénico de la vacuna (los antígenos) o los adyuvantes (estos últimos se utilizan para aumentar la reacción inmune). Los adyuvantes en el VPH4 contienen aluminio. Modelos animales han demostrado que la exposición al aluminio inhibe la manifestación de las hormonas reproductivas femeninas e induce cambios histológicos en los ovarios. Determinados genotipos pueden ser más susceptibles a desarrollar un síndrome autoinflamatorio después de la exposición a un factor medioambiental.

Resumen

Los mecanismos responsables de la IOP no están completamente esclarecidos. A pesar de que los informes de casos no pueden establecer la causa, tomar conciencia de una posible relación entre VPH4 e IOP nos ayudará a identificar y gestionar casos futuros que puedan aparecer.

Palabras clave

Adyuvante, aluminio, autoinmune/ síndrome inflamatorio inducido por adyuvantes, autoinmunidad, vacuna del virus del papiloma humano, insuficiencia ovárica primaria.

INTRODUCCIÓN

La insuficiencia ovárica primaria (IOP), también denominada fallo ovárico precoz o hipogonadismo hipogonadotrópico, se caracteriza por la triada de amenorrea de al menos cuatro meses, deficiencia de esteroides sexuales, y dos mediciones, al menos con un mes de diferencia entre ambas, de concentración sérica de hormona folículo estimulante (FSH) de más de 40 UI/l, en una mujer de menos de 40 años (>2 SD por debajo de la edad de la menopausia) [1-3]. La IOP se estima que afecta, aproximadamente, al 1% de las mujeres de 40 años, 1:1.000 en mujeres de 30, y 1:10.000 en mujeres de 20 [4]. Sin embargo, los índices de prevalencia actuales de la IOP no se conocen. Este análisis comentará las causas de la IOP y se centrará en los descubrimientos más recientes respecto de la posible asociación entre la vacunación tetravalente del virus de papiloma humano (HPV4) y la IOP.

CAUSAS DE LA INSUFICIENCIA OVÁRICA PRIMARIA

Las causas de la IOP son multifactoriales, y se pueden dividir clásicamente en tres categorías.

Causas externas

La causa más directa es una lesión iatrogénica de los ovarios, después de quimioterapia o radioterapia [5]. Los efectos tóxicos provocados por los disruptores endocrinos químicos (EDCs) pueden conducir a una IOP a través de dos mecanismos: alterando la disponibilidad de las hormonas ováricas; y alterando la unión y la actividad hormonal a nivel del receptor. Entre los posibles disruptores endocrinos están los pesticidas, componentes plásticos (ej, bisfenol A y ftalatos), dioxinas, bifenilos policlorados e hidrocarburos aromáticos policíclicos

[6]. Se ha encontrado una asociación entre fumar cigarrillos y la menopausia precoz y un incremento del riesgo de IOP idiopático (7). Se ha sugerido que infecciones virales tales como el VIH y las paperas son causas de IOP.

Enfermedades autoinmunes

Aproximadamente, entre el 10-30% de las mujeres con IOP tienen enfermedades autoinmunes órgano-específicas, de las que la más común es el hipotiroidismo, y la más importante clínicamente es la enfermedad de Addison. La IOP también está asociada con el síndrome poliglandular autoinmune, la miastenia gravis, el lupus eritematoso sistémico (LES) y la artritis reumatoide. El diagnóstico de IOP autoinmune se verifica con la consiguiente detección de anticuerpos. Se puede encontrar la IOP con autoanticuerpos antiovaricos, o con una respuesta autoinmunitaria adrenal variada. Las pacientes con IOP y con autoinmunidad adrenal habitualmente presentan autoanticuerpos que reconocen varios tipos de células productoras de esteroides de la corteza suprarrenal, los testículos, la placenta y los ovarios, y se llaman anticuerpos anti-células esteroideas. La ooforitis autoinmune se caracteriza por un infiltrado inflamatorio mononuclear en las células tecales de los folículos en desarrollo, sin infiltración linfocitaria de los folículos en estadios iniciales. Este infiltrado incluye plasma, células B, y células T. Se ha propuesto recientemente un nuevo criterio de clasificación para la IOP autoinmune, que comprende tres categorías distintas (posible, probable y confirmada) basadas en la presencia de autoanticuerpos, enfermedades autoinmunes, e histología ovárica [8*].

Causas genéticas

El conocimiento de las bases genéticas de la IOP está avanzando, a medida que los descubrimientos del proyecto del genoma humano y las nuevas tecnologías de secuenciación del ADN aumentan nuestra comprensión de los factores involucrados en el desarrollo ovárico. Muchos genes se han implicado en el desarrollo de la IOP, entre ellos la premutación del síndrome del cromosoma X frágil (FMR1), y los genes BMP15, LHR, FSHR, INHA, FOXL2, FOXO3, ERa, SF1, ERb, CYP19A1, así como otras malformaciones del cromosoma X incluyendo deleciones, translocaciones y alteraciones numéricas tales como el síndrome de Turner [9]. En diferentes estudios se han observado resultados inconsistentes relativos a la importancia de estos genes en la IOP, supuestamente como resultado de diferencias genéticas entre grupos étnicos [10]. Significativamente, la causa de la IOP sigue siendo desconocida en, aproximadamente, el 75-90 % de los casos. Aquí revisamos el posible papel de la vacuna del VPH en la IOP.

LA FUNCIÓN DE LA VACUNACIÓN Y LA INSUFICIENCIA OVÁRICA PRIMARIA

Se ha sugerido recientemente la relación entre la vacunación de VPH y la IOP, y se han publicado varios casos clínicos [11*,12,13] (Tabla 1). Todas las pacientes tuvieron una pubertad normal; todas excepto una tuvieron un cambio de ciclo de regular a irregular y menstruaciones escasas. Esto coincide con la manifestación general de la IOP, que se suele desarrollar después de una pubertad normal y una menstruación regular, con amenorrea primaria sólo en, aproximadamente, un 10% de los casos. Pronto puede aparecer oligomenorrea o polimenorrea, y a veces la menstruación cesa bruscamente [2]. Sólo una de los casos estudiados (caso 3 de la tabla) fue vacunada antes de la menarquia. El tiempo transcurrido desde el comienzo de la menstruación irregular hasta el diagnóstico, probablemente se debe a que las menstruaciones irregulares son comunes en este grupo de edad. Es importante señalar que el tratamiento con contraceptivos orales podría enmascarar el diagnóstico de la IOP, y el intervalo en el que se puede intervenir para preservar la reserva ovárica. En todos los casos las adolescentes / mujeres jóvenes se sometieron a intervenciones diagnósticas, incluyendo pruebas para el diagnóstico diferencial. Es interesante señalar que se detectaron anticuerpos antiováricos y/o antiperoxidasa tiroidea en tres de los seis casos (casos 1, 3, 4, tabla 1). La IOP se desarrolló en dos hermanas (casos 2, 3), lo que sugiere una posible susceptibilidad genética que predispone a la IOP postvacunal.

Para estudiar la asociación entre la IOP y la vacuna del VPH, se llevó a cabo un análisis de las principales bases de datos nacionales de registro de los efectos adversos tras la administración de la vacuna [14]. Se obtuvieron cuatro casos del Sistema de Notificación de Reacciones Adversas a las Vacunas, un caso de la base de datos australiana y dos de la base de datos europea. Una búsqueda para identificar más casos a partir de las altas hospitalarias con diagnóstico de IOP, no obtuvo ningún resultado [14]. La mayoría de las mujeres con sospecha de IOP no ingresan en el hospital para realizar las pruebas diagnósticas, por lo que esta búsqueda no es de mucha ayuda.

LA VACUNA DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO

La síntesis de la proteína recombinante L1 del VPH, el componente principal de la cápside viral, conduce al ensamblaje de partículas virus-like (VLPs). Cuando estas VLPs se administran junto con un adyuvante, provocan una respuesta inmune mayor que la obtenida tras una infección natural. Se desarrollaron dos vacunas para proteger contra la infección del VPH. La vacuna bivalente (Cervarix) que contiene 20 mcg de proteína L1 de cada serotipo VPH16 y VPH18, los dos serotipos oncogénicos más comunes de VPH que provocan cáncer cervical, con un adyuvante que contiene hidróxido de aluminio 3-O-desacyl-4-monofosforil lípido A. La vacuna tetravalente (Gardasil, VPH4) contiene 40ng de VPH 16, 20ng. de VPH 18, 20ng de VPH 6 Y 40 ng de VPH11, añadiendo protección contra las verrugas genitales (VPH tipo 6 y 11), e incluye sulfato de hidroxifosfato de aluminio amorfo como adyuvante.

ESTUDIOS PRECLÍNICOS Y CLÍNICOS PREVIOS A LA INTRODUCCIÓN DE LA VACUNA DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO

Según Little y Ward [11*] tres grandes problemas en la introducción de la vacuna del VPH4 tratan cuestiones relativas a su seguridad. Primero, en los ensayos preclínicos para estudiar su toxicidad, las ratas se examinaron con sólo dos dosis de vacunas en vez de con el ciclo completo de vacunación. Además, todavía faltan por hacer estudios reproductivos a largo plazo de hembras roedoras vacunadas. Segundo, faltan estudios clínicos en fase II y III sobre la seguridad de la vacuna VPH en fertilidad femenina. Los estudios que evalúan la seguridad de la vacuna VPH4 en la función ovárica son limitados debido a varias razones: alrededor del 50% de las chicas en estudio se perdieron a los 12 meses de seguimiento; el uso de contraceptivos ha podido provocar un enmascaramiento de la función ovárica; sólo se recogieron los efectos adversos durante dos semanas después de la vacunación; y los trastornos ocurridos más de 7 meses después de la vacunación, no se consideraron asociados a la vacuna.

Por último, los efectos autoinmunes o los tóxicos pueden ser desencadenados o incrementados por los adyuvantes, así como por los contenidos antigénicos de la vacuna [15,16]. Un adyuvante se define como "cualquier sustancia que actúa acelerando, prolongando o aumentando la respuesta inmune antígeno-específica" [17]. Un adyuvante puede estimular el sistema inmunológico e incrementar la respuesta de una vacuna, sin conferir él mismo ningún efecto antígeno específico. El coadyuvante en la vacuna VPH4 contiene aluminio. El placebo seleccionado como control en bastantes de los estudios de seguridad de la fase III del VPH4, fue el adyuvante con aluminio presente en la vacuna, el sulfato de hidroxifosfato de aluminio amorfo. Por tanto, la semejanza en los perfiles de seguridad entre la vacuna VPH4 y el placebo puede deberse al efecto del adyuvante [18].

EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO Y OTRAS RESPUESTAS AUTOINMUNES

Es interesante que la vacuna del VPH, especialmente la VPH4, se ha mostrado capaz de desencadenar respuestas autoinmunes [16], así como enfermedades similares a la esclerosis múltiple [19], encefalomiелitis diseminada aguda [20], LES [21, 22], síndrome de taquicardia postural [23, 24], y vasculitis cerebral [25]. Por el contrario, un amplio estudio poblacional de cohortes en Dinamarca y Suecia, basado en más de 696 000 dosis de la vacuna VPH4 entre mujeres, no mostró datos consistentes que apoyen la asociación causal entre la exposición a la vacuna VPH4 y enfermedades neurológicas, autoinmunes o tromboembolismos venosos

[26]. En un estudio caso-control realizado en Francia, no se observó ningún incremento en el riesgo después de la vacuna VPH4, de púrpura trombocitopénica idiopática, desmielinización central/ esclerosis múltiple, síndrome Guillain-Barré, trastornos del tejido conectivo (incluyendo LES, artritis reumatoide/ artritis juvenil), diabetes mellitus tipo 1, y tiroiditis autoinmune, comparado con un grupo de control [27]. Asimismo, un estudio de casi 4 millones de mujeres (edad 10-44) en dos países escandinavos, con dos años de seguimiento, informaron que la vacunación del VPH no estaba asociada con el desarrollo de esclerosis múltiple ni otras enfermedades desmielinizantes [28*].

MECANISMO DEL SUPUESTO EFECTO DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO 4

Varios mecanismos pueden estar involucrados en un efecto del VPH4 en la función reproductiva femenina. Un mecanismo propuesto es la toxicidad. Entre las toxinas investigadas que provocan la IOP, el metal aluminio es el que compone el adyuvante. A pesar de su abundancia y su distribución ubicua, el aluminio se conoce por tener efectos peligrosos en los organismos vivos [29]. El aluminio puede provocar efectos tóxicos en el cerebro, huesos, sistemas inmunológico y hematopoyético, al interferir con procesos celulares y metabólicos [29, 30]. La exposición profesional al aluminio provocó, por ejemplo, disminuciones en los niveles de la hormona estimulante tiroidea y prolactina entre los mineros [31]. Se considera que la exposición medioambiental al aluminio, así como a otros metales tóxicos contribuye al deterioro cognitivo en niños que viven en áreas rurales [32].

En lo que respecta a las enfermedades neurodegenerativas, la eliminación del aluminio mejoró los síntomas de la esclerosis múltiple [33]. En modelos animales, se ha demostrado que el aluminio se acumula en los sistemas reproductivos de machos y hembras y se demostró que era un disruptor endocrino [34-36]. Además, ambos análisis hormonales e histológicos manifestaron la inhibición de las funciones reproductivas en ratas hembras durante la exposición subcrónica al aluminio en el agua de bebida [37, 38]. En el último experimento, el aluminio obstaculizado en el cuerpo y el peso de los ovarios y la supresión de secreciones de estradiol, progesterona, la hormona luteinizante (HL), y (FSH) [38]. Otro experimento recogido que expone aluminio subcrónico al beber agua durante un periodo de 120 días alteró la estructura y función ovárica. Se ha descubierto que el aluminio altera el equilibrio metabólico de los oligoelementos, inhibe la actividad de las enzimas implicadas en la producción de energía, y reduce la expresión de los receptores de LH y FSH [37]. Aún más, la exposición de la tilapia del Nilo en agua que contiene aluminio, disminuye la concentración de proteínas en sus ovarios [39]. Se ha demostrado que el aluminio tiene un efecto tóxico en la estructura y tamaño de los ovarios de los hámsters chinos, que provocan disminución en E2, FSH, LH y sus receptores, y disminuyen la actividad enzimática y proteínica [40].

El segundo mecanismo propuesto es autoinmune. En los últimos años, se han acumulado evidencias apoyando lo que ahora se denomina Síndrome Autoinmune/autoinflamatorio Inducido por Adyuvantes (ASIA), un término acuñado por Shoenfeld y Agmon-Levin [41]. Este término se utiliza para describir un conjunto de síndromes clínicos tales como la siliconosis, el síndrome de la guerra del Golfo, el síndrome de miofascitis macrofágica, el síndrome del edificio enfermo, y fenómenos post-vacunales, que comparten signos y síntomas [16]. Los síntomas descritos con más frecuencia incluyen mialgia, miositis, artralgia, manifestaciones neurológicas, fiebre, boca seca, y alteraciones cognitivas. La presencia simultánea de estos síntomas plantea un denominador común, que se ha identificado en los adyuvantes. La aparición de las enfermedades inmuno-mediadas mencionadas arriba, sigue la estimulación crónica del sistema inmune por agentes con características adyuvantes. La prevalencia de enfermedades inmuno-mediadas está aumentando en un número de áreas geográficas y estos cambios geoepidemiológicos pueden explicarse por un conjunto de factores genéticos y medioambientales.

Aunque determinados marcadores genéticos (ej. HLA DRB1, HLA DQB1) pueden predisponer a la aparición de un síndrome autoinmune o autoinflamatorio, es necesaria la presencia de un factor medioambiental externo o endógeno que desencadene la respuesta inmune. Algunos de los factores medioambientales que incluyen un efecto adyuvante inmunológico son el aluminio, la silicona, el pristane y antígenos de agentes infecciosos [17, 41]. En la tabla 2 podemos ver un resumen de pros y contras con respecto a la vacunación del VPH4.

Tabla 2. Aspectos importantes concernientes a la vacuna del VPH y la IOP

Relevancia de la vacuna del papiloma humano	Motivos de preocupación relativas a la vacuna del VPH
El VPH origina cáncer de cérvix, vagina, vulva, pene, ano y en región orofaríngea. También verrugas anogenitales (condilomas acuminados).	La FDA aprobó por la vía rápida la vacuna VPH4, después de un proceso prioritario o revisión de sólo seis meses
La vacuna del VPH es altamente eficaz para prevenir la infección por este virus y disminuye la tasa de infección por estos serotipos y sus secuelas.	El test de Papanicolau proporciona diagnóstico y tratamiento precoz del cáncer de cérvix
Grandes estudios de cohortes no han encontrado evidencia que apoye la asociación entre la exposición a la vacuna del VPH4 y reacciones adversas de tipo autoinmune, neurológicas ni tromboembolismos venosos.	El número de notificaciones de efectos secundarios de tipo autoinmune después de recibir la vacuna VPH ha aumentado.
Sólo una pequeña proporción de las mujeres vacunadas desarrollan IOP a continuación.	Falta información sobre la incidencia real de IOP.
La vacuna del VPH4 se administra en la pubertad, uno de los momentos más proclives a la aparición de enfermedades autoinmunes	Es difícil demostrar la asociación temporal. Hay una predisposición genética en algunas personas para desarrollar ASIA

LA INFECCIÓN DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO

De los más de 150 tipos del VPH, aproximadamente 40 se transmiten a través del contacto sexual e infectan la zona anogenital y otras mucosas del cuerpo [42, 43]. Los serotipos mucosos del VPH están clasificados como VPH de alto riesgo oncogénico (serotipos 16 y 18) o VPH de bajo riesgo (serotipos 6 y 11). Los serotipos de alto riesgo provocan muchos cánceres de cérvix, vagina, vulva, pene y ano. El VPH16 está asociado con cánceres orofaríngeos. Los VPH de bajo riesgo originan verrugas anogenitales y papilomatosis respiratoria recurrente. La prevalencia de los tipos VPH 6 y 11 entre las mujeres sexualmente activas de edades entre 18-25 fue del 2,2 % y de los tipos 16-18 fue del 7,8 %. No hay duda de que la vacunación está en lo más alto de la lista de los grandes avances en medicina, y que ha supuesto un cambio muy importante en el manejo de ciertas enfermedades, eliminando por completo algunas de las causas más graves de morbilidad y mortalidad. La vacuna del VPH muestra una alta eficacia para la prevención y para la reducción de la carga de la infección del VPH y sus secuelas. Sin embargo, siempre debemos preguntarnos y comprobar el perfil de seguridad de las vacunas. Aunque los adyuvantes aumentan la potencia de la vacuna, pueden provocar efectos adversos y pueden inducir ASIA en los individuos genéticamente predispuestos [44*, 45].

CONCLUSIÓN

Los mecanismos responsables de la disfunción ovárica no se conocen aun totalmente. La comprensión de estos mecanismos mejorará las herramientas diagnósticas, las aproximaciones terapéuticas y las estrategias de prevención de IOP en adolescentes y mujeres. Como los informes de casos clínicos no pueden establecer las causas, todavía no podemos concluir si la IOP presente en adolescentes después de la vacuna del VPH4 está relacionada con dicha vacuna. Debemos de ser conscientes de los primeros signos sugerentes de amenorrea, como menstruación irregular, y tratar de no enmascararlos con contraceptivos orales hasta que se haya completado una primera fase del análisis. Estudios futuros del efecto de los adyuvantes que contienen aluminio en pacientes genéticamente susceptibles pueden ayudar a revelar los mecanismos implicados.

Reconocimientos

Agradecemos a Cindy Cohen, MA por la asistencia editorial.

Apoyo financiero y patrocinio

Este trabajo no ha sido apoyado por ninguna organización.

Conflictos de interés

N.G. declara que no hay ningún conflicto de interés. Y.S. ha colaborado como testigo experto en procesos relacionados con reacciones adversas a las vacunas en el Programa Nacional de Compensación por Lesiones por Vacunas de los Estados Unidos.

REFERENCIAS Y LECTURAS RECOMENDADAS

Artículos de interés particular, publicados dentro del periodo anual de revisión, han sido destacados como:

* de especial interés

** de destacado interés

1. Laven JS, Lumbroso S, Sultan C, Fauser BC. Management of infertility in a patient presenting with ovarian dysfunction and McCune-Albright syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:1076–1078.
2. Nelson LM. Clinical practice. Primary ovarian insufficiency. *N Engl J Med* 2009; 360:606–614.
3. Nelson LM, Covington SN, Rebar RW. An update: spontaneous premature ovarian failure is not an early menopause. *Fertil Steril* 2005; 83:1327–1332.
4. Cordts EB, Christofolini DM, Dos Santos AA, et al. Genetic aspects of premature ovarian failure: a literature review. *Arch Gynecol Obstet* 2011; 283:635–643.
5. Shelling AN. Premature ovarian failure. *Reproduction* 2010; 140:633–641.
6. Craig ZR, Wang W, Flaws JA. Endocrine-disrupting chemicals in ovarian function: effects on steroidogenesis, metabolism and nuclear receptor signaling. *Reproduction* 2011; 142:633–646.
7. Jin M, Yu Y, Huang H. An update on primary ovarian insufficiency. *Sci China Life Sci* 2012; 55:677–686.
- 8.* Silva CA, Yamakami LY, Aikawa NE, et al. Autoimmune primary ovarian insufficiency. *Autoimmun Rev* 2014; 13:427–430. This review discusses the approach to autoimmune POI.
9. Shelling AN. X chromosome defects and premature ovarian failure. *Aust N Z J Med* 2000; 30:5–7.
10. Pouresmaeili F, Fazeli Z. Premature ovarian failure: a critical condition in the reproductive potential with various genetic causes. *Int J Fertil Steril* 2014; 8:1–12.
- 11.* Little DT, Ward HRG. Adolescent premature ovarian insufficiency following human papillomavirus vaccination: a case series seen in general practice. *J Invest Med High Impact Case Rep* 2014; 2:1–12. This article reports on two more girls who developed POI and also received HPV vaccination and also outlines some of the problems with the HPV vaccination.
12. Little DT, Ward HR. Premature ovarian failure 3 years after menarche in a 16-year-old girl following human papillomavirus vaccination. *BMJ Case Rep* 2012; 2012:6879–6888.
13. Colafrancesco S, Perricone C, Tomljenovic L, Shoenfeld Y. Human papilloma virus vaccine and primary ovarian failure: another facet of the autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants. *Am J Reprod Immunol* 2013; 70:309–316.
14. Pellegrino P, Carnovale C, Perrone V, et al. On the association between human papillomavirus vaccine and primary ovarian failure. *Am J Reprod Immunol* 2014; 71:293–294.
15. Cerpa-Cruz S, Paredes-Casillas P, Landeros Navarro E, et al. Adverse events following immunization with vaccines containing adjuvants. *Immunol Res* 2013; 56:299–303.
16. Perricone C, Colafrancesco S, Mazor RD, et al. Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA) 2013: unveiling the pathogenic, clinical and diagnostic aspects. *J Autoimmun* 2013; 47:1–16.
17. Israeli E, Agmon-Levin N, Blank M, Shoenfeld Y. Adjuvants and autoimmunity. *Lupus* 2009; 18:1217–1225.

18. Tomljenovic L, Shaw CA. Too fast or not too fast: the FDA's approval of Merck's HPV vaccine Gardasil. *J Law Med Ethics* 2012; 40:673–681.
19. Sutton I, Lahoria R, Tan I, et al. CNS demyelination and quadrivalent HPV vaccination. *Mult Scler* 2009; 15:116–119.
20. Schaffer V, Wimmer S, Rotaru I, et al. HPV vaccine: a cornerstone of female health a possible cause of ADEM? *J Neurol* 2008; 255:1818–1820.
21. Soldevilla HF, Briones SF, Navarra SV. Systemic lupus erythematosus following HPV immunization or infection? *Lupus* 2012; 21:158–161.
22. Gatto M, Agmon-Levin N, Soriano A, et al. Human papillomavirus vaccine and systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol* 2013; 32:1301–1307.
23. Blitshteyn S. Postural tachycardia syndrome after vaccination with Gardasil. *Eur J Neurol* 2010; 17:e52.
24. Kinoshita T, Abe RT, Hinenno A, et al. Peripheral sympathetic nerve dysfunction in adolescent Japanese girls following immunization with the human papillomavirus vaccine. *Intern Med* 2014; 53:2185–2200.
25. Shaw CA, Tomljenovic L. Aluminum in the central nervous system (CNS): toxicity in humans and animals, vaccine adjuvants, and autoimmunity. *Immunol Res* 2013; 56:304–316.
26. Arnheim-Dahlstrom L, Pasternak B, Svanstrom H, et al. Autoimmune, neurological, and venous thromboembolic adverse events after immunisation of adolescent girls with quadrivalent human papillomavirus vaccine in Denmark and Sweden: cohort study. *BMJ* 2013; 347:f5906–f5911.
27. Grimaldi-Bensouda L, Guillemot D, Godeau B, et al. Autoimmune disorders and quadrivalent human papillomavirus vaccination of young female subjects. *J Intern Med* 2014; 275:398–408.
- 28.* Scheller NM, Svanstrom H, Pasternak B, et al. Quadrivalent HPV vaccination and risk of multiple sclerosis and other demyelinating diseases of the central nervous system. *Jama* 2015; 313:54–61. This study emphasizes the importance of large-scale trials and concludes that HPV vaccination was not associated with the development of multiple sclerosis or other demyelinating diseases.
29. Klish WJ, Baker SS, et al. American Academy of Pediatrics, Committee on Nutrition. Aluminum toxicity in infants and children. *Pediatrics* 1996; 97:413–416.
30. Hewitt CD, Savory J, Wills MR. Aspects of aluminum toxicity. *Clin Lab Med* 1990; 10:403–422.
31. Alessio L, Apostoli P, Ferioli A, et al. Behaviour of biological indicators of internal dose and some neuro-endocrine tests in aluminium workers. *Med Lav* 1989; 80:290–300.
32. do Nascimento SN, Charao MF, Moro AM, et al. Evaluation of toxic metals and essential elements in children with learning disabilities from a rural area of southern Brazil. *Int J Environ Res Public Health* 2014; 11:10806–10823.
33. Fulgenzi A, Vietti D, Ferrero ME. Aluminium involvement in neurotoxicity. *Biomed Res Int* 2014; 2014:758323–758327.
34. Sun H, Hu C, Jia L, et al. Effects of aluminum exposure on serum sex hormones and androgen receptor expression in male rats. *Biol Trace Elem Res* 2011; 144:1050–1058.
35. Ige SF, Akhigbe RE. The role of *Allium cepa* on aluminum-induced reproductive dysfunction in experimental male rat models. *J Hum Reprod Sci* 2012; 5:200–205.
36. Yousef MI, Salama AF. Propolis protection from reproductive toxicity caused by aluminium chloride in male rats. *Food Chem Toxicol* 2009; 47:1168–1175.
37. Fu Y, Jia FB, Wang J, et al. Effects of sub-chronic aluminum chloride exposure on rat ovaries. *Life Sci* 2014; 100:61–66.

38. Wang N, She Y, Zhu Y, et al. Effects of subchronic aluminum exposure on the reproductive function in female rats. *Biol Trace Elem Res* 2012; 145: 382–387.
39. Correia TG, Narcizo AM, Bianchini A, Moreira RG. Aluminum as an endocrine disruptor in female Nile tilapia (*Oreochromis niloticus*). *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol* 2010; 151:461–466.
40. Di Virgilio AL, Reigosa M, Arnal PM, Fernandez Lorenzo de Mele M. Comparative study of the cytotoxic and genotoxic effects of titanium oxide and aluminium oxide nanoparticles in Chinese hamster ovary (CHO-K1) cells. *J Hazard Mater* 2010; 177:711–718.
41. Shoenfeld Y, Agmon-Levin N. 'ASIA': autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants. *J Autoimmun* 2011; 36:4–8.
42. Markowitz LE, Dunne EF, Saraiya M, et al. Human papillomavirus vaccination: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2014; 63:1–30.
43. Blitshteyn S. Postural tachycardia syndrome following human papillomavirus vaccination. *Eur J Neurol* 2014; 21:135–139.
- 44.* Soriano A, Neshet G, Shoenfeld Y. Predicting postvaccination autoimmunity: who might be at risk? *Pharmacol Res* 2014; 92:18–22. This article emphasizes the importance of defining the individuals at risk for developing postvaccination autoimmunity.
45. Pellegrino P, Falvella FS, Perrone V, et al. The first steps towards the era of personalised vaccinology: predicting adverse reactions. *Pharmacogenomics J* 2014. [Epub ahead of print]