

LAVORO ORIGINALE

Spondiloartriti sieronegative e patologia allergica nei pazienti con rettocolite ulcerosa*

Seronegative spondyloarthropathies and allergic diseases in patients with ulcerative colitis

F. Manguso¹, A. D'Arienzo¹, C. Astarita², F.P. D'Armiento³, D. Gargano², R. Peluso⁴,
T. Staiano¹, F. Ayala⁵, G. Mazzacca¹, R. Scarpa⁴

¹Gastroenterologia; ²Anatomia Patologica; ³Reumatologia; ⁴Dermatologia: Università degli Studi "Federico II" di Napoli; ⁵Medicina Interna, Laboratorio di Immunopatologia: Seconda Università degli Studi di Napoli

SUMMARY

Seronegative spondyloarthropathy (SpA) and allergic diseases are frequently observed in Ulcerative Colitis (UC). The aim of this study was to evaluate possible relationships between SpA, allergic contact dermatitis (ACD) and IgE-mediated allergic disease (AD) in patients with UC.

Fifty consecutive UC patients were graded with clinical, endoscopic and histologic activity scores and classified on the basis of Rachmilewitz and Truelove & Richard criteria. The rheumatologic evaluation included history and physical examination. Axial and peripheral joint involvement was confirmed by radiographic and scintiscan examination. SpA was diagnosed according to the ESSG criteria. The allergologic evaluation included personal history of allergy, prick and patch exposition to airborne, food and contact allergens. AD was confirmed by specific provocation tests, while ACD was determined by using the European Standard Series. Fifty healthy subjects served as controls.

Fourteen patients (28%) and 1 control subject (2%) showed SpA ($p < 0.001$). Diagnosis of rhinitis, conjunctivitis or asthma was made in 19 patients (38%) and 6 controls (12%) ($p = 0.01$), while ACD was found in 10 (20%) and 3 (6%) ($p = 0.03$), respectively. Only 2 patients had a concurrence of SpA and AD ($p = 0.03$), while SpA and ACD coexisted in 5 ($p = n.s.$). No patients contemporarily showed AD and ACD ($p = 0.008$).

Notwithstanding the high frequency of AD, SpA and ACD found in UC, the concurrence of AD with SpA or ACD is an unusual finding, while SpA and ACD may coexist. These data seem to indicate that AD and SpA, as well as AD and ACD, are strongly polarized conditions tending to mutual exclusion.

Reumatismo, 2002; 54(1):27-35

INTRODUZIONE

La rettocolite ulcerosa (RCU) è una patologia caratterizzata dalla costante flogosi della mucosa del colon, accompagnata talvolta da manifestazioni extraintestinali, più frequentemente a carico dell'apparato articolare e meno della cute e dell'occhio (1). L'artrite, con coinvolgimento assiale e/o periferico, che nella nostra popolazione è documentata nel 62% dei pazienti con RCU attiva (2),

è caratterizzata da assenza del fattore reumatoide (FR), ed è compresa tra le spondiloartriti sieronegative (SpA) (3). Recentemente il nostro gruppo ha dimostrato che nel 54% dei pazienti con RCU si riscontrano manifestazioni allergiche IgE-mediate (4). Per tale motivo l'artrite e l'atopia possono essere considerate le due più frequenti condizioni patologiche associate alla RCU.

La funzione del sistema immune è basata su complessi meccanismi regolatori tuttora non completamente compresi. I linfociti T helper (Th), divisi in due sottogruppi, sono caratterizzati da una differenziale produzione citochinica: interleuchina 2 ed interferone gamma da cellule Th1, interleuchina 4, 5, 6, e 10 da cellule Th2 (5). L'interleuchina 10 inibisce le cellule Th1, mentre l'interferone gamma

*Lavoro premiato al XXXVII Congresso SIR di Milano, 2000

Indirizzo per la corrispondenza:

Dr. Francesco Manguso, Cattedra di Gastroenterologia, Facoltà di Medicina, Università "Federico II", Via Sergio Pansini 5, 80131 Napoli, E-mail: manguso@unina.it

inibisce le cellule Th2 (5). L'inibizione di risposte immuni Th1 da parte di risposte di tipo Th2, e viceversa, è stata descritta in numerosi modelli di patologia umana e murina (6-13). Recenti studi hanno riportato una bassa prevalenza di atopia in pazienti con artrite reumatoide (AR) (14-16), ed una tendenza al miglioramento dei sintomi articolari nel periodo stagionale in cui vi è più frequente espressione di patologia allergica IgE-mediata (15). Queste osservazioni hanno fatto ipotizzare che l'atopia e l'AR siano ai due estremi dello spettro immunologico, e che la loro mutua esclusione sia dovuta alla presenza di contrastanti modelli cellulari T helper (17).

Lo studio della patologia allergica IgE-mediata e cellulomediata nei soggetti affetti da RCU con e senza artrite sieronegativa non è stato finora effettuato, ed i risultati potrebbero essere utili per la comprensione del comportamento del sistema immune in corso di tali manifestazioni. Scopo del nostro lavoro è stato quello di valutare nei pazienti con RCU la presenza di SpA, atopia e dermatite da contatto, ricercando le possibili correlazioni esistenti tra le diverse patologie.

PAZIENTI E METODI

A 63 pazienti ambulatoriali con colite ulcerosa (41M-22F) consecutivamente osservati presso la Gastroenterologia è stato chiesto di partecipare a questo studio. A 60 persone, casualmente selezionate mediante un software specifico nell'ambito del personale medico e paramedico dei Dipartimenti, è stato chiesto di partecipare come gruppo di controllo. I criteri di esclusione sono stati:

- 1) recente uso di farmaci potenzialmente interferenti con la performance dei test cutanei di allergia (18). I pazienti in trattamento con salazopirina e mesalazina non sono stati esclusi perché non vi è alcuna prova che i farmaci contenenti 5-ASA possano influenzare la diagnosi di allergia;
- 2) presenza del fattore reumatoide sierico.

La presenza del FR è stata messa in evidenza mediante il Latex test (19), ed è stato considerato positivo un titolo uguale o maggiore di 1:80 (20). Infine, sono stati esclusi dallo studio i soggetti di controllo con diagnosi di malattia infiammatoria cronica intestinale o con sintomi clinici di RCU. I pazienti RCU sono stati classificati mediante l'Indice di Attività Clinica secondo Rachmilewitz (21). Pazienti con uno score di attività clinica minore di 4 sono stati considerati in remissione, tra 4 e 8 in

attività lieve, tra 9 e 11 in attività moderata, e maggiore di 11 in attività severa. Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad una pancoloscopia con biopsie multiple della mucosa intestinale. Il grado di attività endoscopica è stato ottenuto mediante i criteri di Rachmilewitz (21). Pazienti con uno score endoscopico inferiore a 4 sono stati considerati in remissione, tra 4 e 6 in attività lieve, tra 7 e 9 in attività moderata e maggiore di 9 in attività severa di malattia. Per stabilire l'attività istologica della RCU, 2 campioni biopsici sono stati prelevati durante la procedura coloscopica nel cieco, ascendente, trasverso, discendente, sigma e retto, da mucosa normale e da aree giudicate le più severamente infiammate. Tutte le biopsie sono state lette e classificate da un esperto patologo non a conoscenza dello score clinico ed endoscopico della malattia. Il grado di attività istologica è stato ottenuto secondo i criteri di Truelove e Richard (22), ed i pazienti con score 0 stati considerati in remissione, score 1 in attività lieve, score 2 in attività moderata e score 3 in attività severa di malattia.

Tutti i pazienti ed i controlli sono stati esaminati per evidenziare un'eventuale patologia articolare. In presenza di artrite sono state chieste notizie anamnestiche relative all'esordio, la durata e la gravità di sintomi articolari. L'esame delle articolazioni periferiche e della colonna vertebrale è stato effettuato per identificare la presenza di dolorabilità, tumefazione dei tessuti molli, versamento, dolore ai movimenti attivi o passivi o dopo pressione digitale su siti inter- e para-vertebrali. È stata inoltre valutata la presenza di contrattura e/o limitazione di movimento. L'espansibilità toracica è stata misurata come differenza tra un'inspirazione ed un'expiratione entrambi massimali, a livello del 4° spazio intercostale nei maschi e subito sotto il seno nelle donne, con valori normali > 2.5 cm (23,24). La perdita della mobilità del tratto lombare della colonna vertebrale è stata valutata mediante la flessione laterale, l'iperestensione, la rotazione assiale, e la flessione del tronco. Inoltre, il test di Schober quantitativo (valore normale ≥ 5 cm) è stato effettuato per misurare la capacità di flettere la colonna lombare (25). Infine, è stato calcolato il numero delle articolazioni coinvolte.

I pazienti ed i soggetti di controllo con esame clinico positivo per artrite sono stati sottoposti ad esame radiologico e scintigrafico delle articolazioni. L'esame radiologico ha incluso la colonna vertebrale, le articolazioni sacroiliache e le articolazioni periferiche. Proiezioni antero-posteriori e latero-laterali della colonna vertebrale sono state utilizzate

per le articolazioni discostvertebrali ed i legamenti. Le proiezioni oblique sono state utilizzate per le articolazioni apofiseali, e la proiezione antero-posteriore trans-buccale per la valutazione dell'articolazione atlanto-occipitale. I sindesmofiti sono stati classificati sulla base dei criteri di McEwen (26). Proiezioni antero-posteriori ed oblique della pelvi sono state usate per l'esame radiologico delle articolazioni sacro-iliache ed il loro coinvolgimento è stato classificato secondo i criteri di New York (27). Le immagini radiologiche sono state lette in cieco ed in maniera indipendente da due radiologi. Le eventuali discordanze di valutazione sono state discusse collegialmente. L'esame scintigrafico osseo è stato effettuato dopo somministrazione endovenosa di ^{99m}Tc -metilenedifosfonato (740 MBq), usando una gamma camera ad ampio campo (Starport 400 AT, General Electric, Stati Uniti) per determinare la distribuzione e la severità della malattia articolare. Il coinvolgimento delle articolazioni sacroiliache è stato definito sulla base del rapporto di captazione sacroiliaco/sacro come suggerito da Percy e Lentle (28).

La diagnosi di spondiloartrite sieronegativa è stata formulata sui criteri del Gruppo Europeo di Studio per le Spondiloartropatie (ESSG) (29).

Tutti i pazienti ed i soggetti di controllo sono stati sottoposti ad una valutazione allergologica effettuata da specialisti non a conoscenza dello stato clinico intestinale ed articolare. La valutazione allergologica è stata basata su:

- 1) storia personale di rinite, congiuntivite, asma e dermatite allergica da contatto (DAC);
 - 2) esame clinico;
 - 3) esposizione prick o patch ad un pannello di allergeni consistente in pollini, acari, muffe, alimenti ed allergeni da contatto;
 - 4) prove di funzionalità respiratoria con misurazioni spirometriche dopo inalazione di un broncodilatatore o di metacolina;
 - 5) test di provocazione mediante allergeni specifici.
- I test cutanei prick sono stati effettuati con allergeni della Bayer (linea DHS), preferendo quelli più frequentemente osservati positivi nella nostra regione. Per i patch test (PT) sono stati utilizzati allergeni della serie standard europea del 1994, in accordo con l'International Contact Dermatitis Research Group (ICDRG) (30), usando allergeni fabbricati dalla Hermal Kurt Herman, Germania.

Tutti i pazienti e controlli sono stati sottoposti ad una batteria di prick test cutanei (SPT) mediante procedure standard (31). La reattività dei SPT è stata valutata dopo 15 minuti tenendo conto del

diametro massimo di ogni ponfo (mm). Il grado 0 è stato definito come assenza di reazione; grado 1 = diametro del ponfo almeno 3 mm più grande di quello del controllo negativo; grado 2 = reazione intermedia; grado 3 = ponfo equivalente a quello dell'istamina; grado 4 = reazione più intensa di quella provocata dall'istamina.

Per evidenziare un'ipersensibilità di tipo ritardato, i pazienti ed i soggetti di controllo sono stati sottoposti a PT mediante il pannello standard. Una piccola quantità di allergene sciolta in vaselina (circa 0.5 cm) è stata depositata dalla siringa nelle camere predisposte. Per allergeni in base acquosa abbiamo utilizzato un piccolo filtro di carta. Il pannello dei PT è stato applicato su pelle sana della schiena e fissato mediante nastro adesivo Micro-pore, lasciato in sede per 72 ore per permettere la formazione di una reazione locale di dermatite/eczema, e letto entro 1-2 ore (32). La reazione cutanea è stata classificata secondo i criteri dell'ICDRG (33) col seguente score: 0 = reazione negativa o dubbia (solo un debole eritema); 1 = reazione positiva lieve (eritema, possibile infiltrazione e papule); 2 = reazione positiva severa (eritema, infiltrazione, papule e vescicole); 3 = reazione positiva estrema (eritema intenso, infiltrazione e coalescenza delle vescicole).

Abbiamo considerato ciascun soggetto positivo ai test cutanei se la somma degli score era uguale o maggiore di 1 sia per le reazioni IgE-mediate che per quelle di tipo ritardato. Tutti i pazienti ed i soggetti di controllo risultati positivi alle prove allergiche cutanee di tipo prick sono stati considerati atopici, mentre quelli positivi ai patch test sono stati considerati affetti da DAC.

La diagnosi di asma è stata effettuata mediante criteri correntemente utilizzati (34) che includono la storia personale e l'esame obiettivo positivi per tale patologia, e la conferma mediante esame spirometrico con evidenza di un'anomala ostruzione delle vie aeree reversibile dopo l'inalazione di un broncodilatatore (35), o una sensibilità elevata delle vie aeree alla metacolina (36). La diagnosi di rinite e congiuntivite, basata sulla concordanza tra storia personale di allergia e positività prick ad aeroallergeni, è stata confermata con test di stimolo nasale o congiuntivale mediante l'uso degli antigeni risultati positivi al test cutaneo (37, 38). La diagnosi di allergia alimentare, solitamente confermata mediante un test in doppio cieco placebo-controllato, non è stata presa in considerazione. Infatti, nei nostri pazienti l'interpretazione del test di conferma sarebbe stata alterata dalla presenza di

sintomi gastro-intestinali, attribuibili sia alla malattia allergica alimentare sia a sintomi funzionali o organici associati alla RCU.

Lo studio è stato compiuto in accordo con la Dichiarazione di Helsinki ed è stato approvato dal Comitato Etico locale.

Analisi statistica

Il t test per campioni indipendenti è stato utilizzato per comparare le medie delle variabili continue. Per le variabili categoriche è stato utilizzato il test χ^2 di Pearson, oppure il test esatto quando più del 20% dei valori attesi erano inferiori a 5. Per tutte le analisi statistiche una probabilità uguale o minore del 5% è stata considerata significativa. Le analisi statistiche e la selezione casuale del campione sono state effettuate mediante il pacchetto software SPSS per Windows (versione 10.1.4).

RISULTATI

Sulla base del nostro protocollo 6 pazienti furono esclusi dallo studio perché in trattamento con steroidi, e 7 perché non fornirono il loro consenso informato alla colonscopia. Cinquanta pazienti con RCU, 32 maschi e 18 femmine, età 38.34 ± 13.96 (media \pm deviazione standard), range 16-69 anni, furono considerati eleggibili ed inclusi nello studio. Le caratteristiche dei pazienti sono descritte in tabella I. Dall'elenco dei soggetti selezionati come gruppo di controllo, 6 persone vennero escluse sulla base del protocollo e 4 perché rifiutarono la valutazione allergologica. Per tale motivo, 50 soggetti, 25 maschi e 25 femmine, età 40.04 ± 12.22 anni, range 21-65, senza sintomi clinici di RCU, risultarono eleggibili per il nostro studio.

Nessuna differenza statistica per quanto riguarda il sesso e l'età, anche dopo il loro raggruppamento in quattro classi (< 21, 21-35 36-50 e > 50 anni), è stato osservato tra i pazienti RCU ed i soggetti di controllo.

La SpA è stata diagnosticata in 14 pazienti (28%) ed in 1 soggetto di controllo (2%) ($p < 0.001$). In 2 pazienti (14.3%) i sintomi dell'artrite hanno preceduto l'esordio della colite ulcerosa, mentre in 10 (71.4%) l'artrite è stata osservata in tempi successivi. Nei rimanenti 2 casi (14.3%) l'esordio è stato contemporaneo. Sulla base della tipologia dell'impegno articolare sono stati individuati 2 sottogruppi di pazienti artritici (Tab. II).

Sottogruppo 1 con esclusivo impegno assiale: cinque pazienti costituiscono questo sottogruppo. Tut-

Tabella I - Caratteristiche dei pazienti con rettocolite ulcerosa.

Età (anni)* range	38.34 \pm 13.96 16-69
Sesso, maschile/femminile n.	32/18
Diagnosi n. (%)	
proctosigmoidite	9 (18)
colite sinistra	14 (28)
colite subtotale	8 (16)
colite totale	19 (38)
Attività clinica n. (%)	
remissione	33 (66)
lieve	15 (30)
moderata	2 (4)
Attività endoscopica n. (%)	
remissione	15 (30)
lieve	31 (62)
moderata	4 (8)
Attività istologica n. (%)	
remissione	15 (30)
lieve	25 (50)
moderata	10 (20)
Terapia n. (%)	
nessun trattamento	5 (10)
mesalazina orale	34 (68)
sulfasalazina orale	2 (4)
mesalazina topica	9 (18)
*Dato espresso come media \pm deviazione standard	

ti hanno riferito rachialgie della durata di più di 3 mesi. In 3 casi era presente una limitazione del movimento del tronco nei tre piani, ed in un caso limitazione dell'espansibilità toracica. L'esame radiologico assiale ha evidenziato in 2 casi la presenza di sindesmofiti di tipo marginale ed in tutti una sacroileite bilaterale. L'esame scintigrafico ha dimostrato un coinvolgimento del rachide in 4 casi e delle articolazioni sacroiliache in 5.

Sottogruppo 2 con impegno sia assiale che periferico: nove pazienti costituiscono questo sottogruppo. Tutti hanno riferito una storia di dolore alle articolazioni periferiche, alla giunzione dorso-lombare o al tratto lombare della colonna vertebrale. In 6 era presente una limitazione di movimento del tronco. L'esame radiologico assiale ha mostrato in 2 casi la presenza di sindesmofiti prevalentemente marginali ed asimmetrici, ed in tutti una sacroileite. L'esame radiologico delle articolazioni periferiche non ha mostrato alcun restringimento dell'interlinea articolare. Solo in un caso è

Tabella II - Impegno articolare nei 14 pazienti con rettocolite ulcerosa ed artrite.

Caratteristica	Sottogruppo articolare													
	Assiale					Assiale e periferico								
Sacroileite*	3b	3b	3b	3b	2b	2u	3b	2b	3b	4b	3b	3b	3u	3u
Colonna vertebrale	si	si	si	si	no	si	no	no	no	si	si	si	si	si
DIP	no	no	no	no	no	no	no	S	no	no	D	no	no	no
PIP	no	no	no	no	no	no	no	S	no	no	D	no	no	no
MCP	no	no	no	no	no	S	no	no	no	D	no	no	no	no
Polso	no	no	no	no	no	S	D	S	no	D	no	no	no	no
Gomito	no	no	no	no	no	no	D	no	no	S	S	no	no	no
Anca	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no	S
Ginocchio	no	no	no	no	no	no	no	no	S	no	no	S	S	S
Caviglia	no	no	no	no	no	no	S	no	S	no	no	no	D	no
Tarso	no	no	no	no	no	no	D	no						
MTP	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no	S	no
IP	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no	S	no
Sternoclavicolare	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no	D	no	no
Manubriosternale	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no	D	no	no
Spalla	no	no	no	no	no	no	no	no	no	S	no	no	no	no

DIP = interfalangea distale; PIP = interfalangea prossimale; MCP = metacarpofalangea;
MTP = metatarsofalangea; IP = interfalangea del piede; S = sinistra; D = destra.
*Grado di sacroileite sulla base dei criteri di New York²⁷; u = unilaterale; b = bilaterale.

stata osservata una lesione erosiva della prima articolazione metatarsale sinistra. L'esame scintigrafico ha mostrato captazione del rachide in 6 casi, e delle articolazioni sacroiliache in 8. Il coinvolgimento periferico è stato confermato da un marcato accumulo del tracciante nelle articolazioni clinicamente interessate.

Nessuna associazione significativa è stata evidenziata tra numero di articolazioni coinvolte e grado di attività (clinica, endoscopica ed istologica) o estensione della RCU. Inoltre, nessuno dei sottogruppi era caratterizzato da particolare attività o estensione della malattia intestinale.

Sui 50 controlli esaminati, in un solo caso si è evidenziata una sacroileite monolaterale di grado 2 con un associato coinvolgimento monolaterale dell'articolazione metacarpofalangea, interfalangea prossimale e distale del secondo dito della mano destra. In questo caso è stata formulata la diagnosi di artrite psoriasica per la coesistente presenza di caratteristiche lesioni cutanee eritemato-desquamanti.

Ventotto pazienti (56%) hanno riferito presunti sintomi allergici: rinite in 17 (34%), congiuntivite in 5 (10%), asma in 3 (6%), e DAC in 11 (22%). Nei soggetti di controllo i presunti sintomi allergici erano presenti in 9 casi (18%): rinite in 7 (14%), congiuntivite in 3 (6%), asma in 0 (0%), e DAC in 3

(6%). La frequenza di una storia personale di allergia è risultata maggiore nei pazienti che nei soggetti di controllo ($p < 0.001$).

Reazioni SPT positive sono state osservate in 27 pazienti (54%) e 15 controlli (30%) con una differenza statisticamente significativa tra i due gruppi ($p = 0.01$). Nella tabella III sono mostrate le frequenze delle reazioni positive per ciascun gruppo di allergeni. Questi dati sono anche espressi come percentuale di reazioni allergiche sia nell'ambito di ciascun gruppo di allergeni che di tutte le reazioni positive. Le reazioni cutanee (sia come numero cumulativo che come somma di score) non erano correlate al grado di attività clinica, endoscopica ed istologica, ed alla estensione colonica della malattia.

La positività ai PT è stata osservata in 10 pazienti (20%) e 3 controlli (6%) con una differenza statisticamente significativa tra i due gruppi ($p = 0.03$). Otto pazienti erano positivi al nichel solfato, 5 al bicromato di potassio, e 3 ad entrambi gli allergeni. In 1 paziente (10%) i sintomi della DAC hanno preceduto la comparsa di RCU, in 1 (10%) la comparsa è stata contemporanea, mentre nei rimanenti 8 (80%) la RCU ha preceduto la comparsa di DAC. Nel gruppo di controllo 1 soggetto aveva una reazione al nichel solfato, mentre in altri 2 la formaldeide o il mix di profumi diedero luogo a reazioni positive. Anche in questo caso i PT (numero

Tabella III - Risultati dei test cutanei prick in 50 pazienti con rettocolite ulcerosa e 50 controlli. I dati sono riportati sia come frequenze (n) che come percentuali (%) di reazioni positive.

	Pazienti			Controlli		
	n	%*	%†	n	%*	%†
POLLINI	39		50.6	24		55.8
Parietaria	13	33.3	16.9	6	25	13.9
Mix graminacee	9	23.1	11.7	5	20.8	11.6
Assenzio	8	20.5	10.4	4	16.7	9.3
Betulla	4	10.3	5.2	3	12.5	6.9
Nocciolo	2	5.1	2.6	2	8.3	4.7
Olivo	2	5.1	2.6	3	12.5	6.9
Mix conifere	1	2.6	1.3	1	4.2	2.3
ALIMENTI	22		28.6	12		27.9
Mix frutta 1	5	22.7	6.5	2	16.7	4.7
Uovo	4	18.2	5.2	1	8.3	2.3
Mix legumi	3	13.6	3.9	-	-	-
Mix vegetali	3	13.6	3.9	1	8.3	2.3
Latte	3	13.6	3.9	-	-	-
Mix cereali	2	9.1	2.6	3	25	6.9
Mix carni	2	9.1	2.6	-	-	-
Sedano	-	-	-	-	-	-
Mix pesce	-	-	-	2	16.7	4.7
Mix frutta 2	-	-	-	3	25	6.9
ACARI	12		15.6	7		16.3
Dermatofagoidi	12	100	15.6	7	100	16.3
MUFFE	4		5.1	-		-
Alternaria	3	75	3.9	-	-	-
Hormodendrum	1	25	1.3	-	-	-
Tutte le reazioni positive	77			43		
*Percentuale di reazioni allergiche per ciascun gruppo di allergeni. † Percentuale di reazioni allergiche in tutte le reazioni positive.						

o somma di score) non erano correlati col grado di attività clinica, endoscopica o istologica, ed alla estensione colonica della malattia intestinale.

Dopo i test di conferma, una diagnosi di malattia allergica è stata posta in 19 pazienti (38%): rinite e/o congiuntivite in 16 casi, asma in 1 caso, asma e rinite in 2 casi. L'asma è stata sempre attribuita a reazioni di ipersensibilità IgE-mediata in quanto la storia delle riacutizzazioni era collegata alla presenza degli aeroallergeni risultati positivi mediante gli SPT. In 8 pazienti (42.2%) i sintomi di malattia allergica IgE-mediata avevano preceduto la comparsa di RCU, in 4 casi (21.1%) la comparsa era stata contemporanea, mentre in 7 (36.8%) la comparsa era stata successiva alla RCU. Nei controlli, una diagnosi di rinite e/o congiuntivite è stata posta in

6 soggetti (12%). Nei pazienti RCU rispetto ai controlli è stata osservata una più alta frequenza di malattie allergiche IgE-mediate ($p = 0.01$).

La concomitante presenza di malattia allergica IgE-mediata e DAC non è stata documentata in alcun paziente ($p = 0.008$), mentre tale associazione è stata osservata solo in 1 soggetto di controllo ($p = n.s.$). Nei 50 pazienti con RCU, la positività agli SPT senza alcuna evidenza di coinvolgimento articolare è stata osservata in 19 casi (38%), artrite senza atopia in 12 (24%), ed una coesistenza di reazioni positive agli SPT ed artrite in 2 (4%) ($p = 0.003$). Una differenza significativa è stata osservata anche quando sono stati considerati solo i 19 pazienti con malattie allergiche IgE-mediate ($p = 0.03$). Reazioni positive ai PT senza alcuna evidenza di coinvolgimento articolare sono state osservate in 4 pazienti (8%), artrite senza DAC in 9 (18%), ed una coesistenza di DAC ed artrite in 5 (10%) ($p = n.s.$). Nei 2 soggetti con una coesistenza di atopia ed artrite, i sintomi di atopia hanno preceduto la comparsa della RCU, mentre l'artrite è comparsa solo successivamente. In nessuno dei 2 casi è stata evidenziata una DAC.

DISCUSSIONE

La classificazione della spondiloartrite associata alla rettocolite ulcerosa o alla malattia di Crohn ha subito, nel corso del precedente secolo, sostanziali cambiamenti. Dopo gli anni trenta, in cui tale associazione venne descritta per la prima volta (39, 40), l'artrite in corso di malattie infiammatorie croniche intestinali fu prevalentemente considerata una variante dell'artrite reumatoide (41). Successivamente, sulla base del quadro clinico e di laboratorio, venne stabilito il concetto di spondiloartrite sieronegativa (42) e differenti criteri vennero proposti per la sua classificazione (43, 44). Più recentemente, sulla base di criteri clinici, l'artrite ad esclusivo impegno periferico è stata classificata in tipo 1 e tipo 2 (45).

In questo lavoro abbiamo ricercato la presenza di allergia ed artrite in pazienti con rettocolite ulcerosa. È stata evidenziata un'alta frequenza di coinvolgimento articolare con due distinte tipologie d'impegno. Lo studio allergologico ha mostrato nei pazienti un'alta frequenza di atopia e malattie allergiche ad essa correlate. Anche la dermatite da contatto è stata più frequentemente osservata nei pazienti rispetto ai controlli. Nonostante l'alta frequenza di artrite ed atopia nei soggetti con RCU,

l'associazione tra artrite e malattie allergiche IgE-mediate è stata evidenziata solo in due casi. In nessun paziente è stata osservata associazione tra malattie allergiche IgE-mediate e dermatite da contatto. Al contrario, l'associazione artrite-dermatite da contatto è stata di frequente riscontro.

L'atopia è chiaramente una patologia Th2 (46), mentre nella dermatite da contatto prevalgono risposte di tipo Th1 (47). Nella RCU i dati non sono sufficienti per caratterizzare il fenotipo citochinico T linfocitario come Th1 o Th2. Anche se alcuni autori vorrebbero classificare la RCU come malattia di tipo Th2 (48, 49), la presenza di aumentati livelli di interferone gamma e la diminuita produzione di interleuchina 4 rende difficile questo proposito (50).

Pochi studi sono stati effettuati per evidenziare il pattern citochinico in pazienti con artriti sieronegative (51-54), e la maggior parte di essi sono stati dedicati alle forme reattive. Anche se nelle artriti sieronegative una dominanza Th1 o Th2 non è stata ancora ben stabilita, i nostri risultati supportano l'idea che l'atopia e la SpA siano ai due estremi dello spettro immunologico come già postulato per l'AR. Da questo punto di vista la SpA potrebbe essere ancora considerata a ragione una variante clinica dell'artrite reumatoide.

I nostri dati mostrano che i pazienti con colite ulcerosa possono essere classificati in due gruppi sulla base dell'associazione con differenti manifestazioni extraintestinali. In un gruppo la RCU appare associata con l'atopia e non con l'artrite sieronegativa o con la dermatite da contatto, indicando

una predominanza di risposte di tipo Th2. In un altro gruppo la presenza di artrite sieronegativa e dermatite da contatto senza segni di atopia sembra indicare un profilo dominante di tipo Th1. È interessante notare che nel 63.3% dei pazienti con malattie allergiche IgE-mediate l'esordio dei relativi sintomi allergici precede o è contemporaneo all'esordio dei sintomi della RCU, mentre nell'80% dei pazienti con diagnosi di DAC e nel 71.4% dei pazienti con SpA i relativi sintomi sono comparsi dopo l'esordio della malattia intestinale. Sulla base di queste osservazioni possiamo formulare alcune ipotesi:

- 1) la RCU può essere considerata una patologia in cui il sistema immune iperespresso può fornire fenotipi citochinici distinti;
- 2) può essere presente un meccanismo etiopatogenetico comune alle malattie allergiche IgE-mediate ed alla RCU in quanto il loro esordio clinico è più precoce rispetto all'esordio dell'artrite e della DAC;
- 3) essendo frequente la comparsa tardiva di artrite nella storia naturale della RCU, altri meccanismi patogenetici, non operanti in presenza di atopia, potrebbero essere implicati nel coinvolgimento articolare;
- 4) nei pazienti con RCU potrebbero attuarsi variazioni della risposta immune nel tempo. Infatti, in soggetti predisposti, stimoli ambientali promuovrebbero un cambiamento del bilanciamento Th1/Th2, risultante, a livello individuale, nell'avvicendamento delle differenti manifestazioni extraintestinali.

RIASSUNTO

Le spondiloartriti sieronegative (SpA) sono frequentemente associate alle malattie infiammatorie croniche intestinali. Recentemente è stata anche dimostrata l'associazione di malattie allergiche IgE-mediate con la Rettocolite Ulcerosa (RCU). Scopo del lavoro è stato quello di valutare nei pazienti con RCU la presenza di SpA e di patologia allergica. Cinquanta pazienti con RCU sono stati sottoposti a valutazione gastroenterologica, reumatologica ed allergologica. In 17 pazienti (34%) abbiamo evidenziato una malattia allergica IgE-mediata, in 12 (24%) una SpA, e solo in 2 (4%) una coesistenza di malattia allergica IgE-mediata e SpA ($p=0.03$). I pazienti affetti da RCU mostrano frequentemente malattie allergiche di tipo I e patologie articolari che raramente appaiono coesistenti nel corso della malattia intestinale.

Parole chiave: Rettocolite ulcerosa, allergia, spondiloartriti sieronegative.

Key words: *Ulcerative colitis, allergy, seronegative spondyloarthropathies.*

BIBLIOGRAFIA

1. Levine JB. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. In: Kirsner JB, editor. Inflammatory bowel disease. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2000: 397-409.
2. Scarpa R, Del Puente A, D'Arienzo A, di Girolamo C, della Valle G, Panarese A, et al. The arthritis of ulcerative colitis: clinical and genetic aspects. *J Rheumatol* 1992; 19: 373-7.
3. Veys EM, Mielants H. Enteropathic arthropathies. In: Klippel JH, Dieppe PA, editors. *Rheumatology*. Lon-

- don: Mosby 1998; 24: 1-8.
4. D'Arienzo A, Manguso F, Astarita C, D'Armiento FP, Scarpa R, Gargano D, et al. Allergy and Mucosal Eosinophil Infiltrate in Ulcerative Colitis. *Scand J Gastroenterol* 2000; 35: 624-31.
 5. Delves PJ, Roitt IM. The immune system. Second of two parts. *N Engl J Med* 2000; 343: 108-17.
 6. Platts-Mills T, Vaughan J, Squillace S, Woodfolk J, Sporik R. Sensitisation, asthma, and a modified Th2 response in children exposed to cat allergen: a population-based cross-sectional study. *Lancet* 2001; 357: 752-6.
 7. Jones PD, Gibson PG, Henry RL. The prevalence of asthma appears to be inversely related to the incidence of typhoid and tuberculosis: hypothesis to explain the variation in asthma prevalence around the world. *Med Hypotheses* 2000; 55: 40-2.
 8. Douek IF, Leech NJ, Gillmor HA, Bingley PJ, Gale EA. Children with type-1 diabetes and their unaffected siblings have fewer symptoms of asthma. *Lancet* 1999; 353: 1850.
 9. Mitra DK, De Rosa SC, Luke A, Balamurugan A, Khaitan BK, Tung J, et al. Differential representations of memory T cell subsets are characteristic of polarized immunity in leprosy and atopic diseases. *Int Immunol* 1999; 11: 1801-10.
 10. Matricardi PM, Rosmini F, Ferrigno L, Nisini R, Rapicetta M, Chionne P, et al. Cross sectional retrospective study of prevalence of atopy among Italian military students with antibodies against hepatitis A virus. *Br Med J* 1997; 314: 999-1003.
 11. Oyama N, Sudo N, Sogawa H, Kubo C. Antibiotic use during infancy promotes a shift in the T(H)1/T(H)2 balance toward T(H)2-dominant immunity in mice. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 153-9.
 12. O'Neill SM, Brady MT, Callanan JJ, Mulcahy G, Joyce P, Mills KH, et al. Fasciola hepatica infection down-regulates Th1 responses in mice. *Parasite Immunol* 2000; 22: 147-55.
 13. Herz U, Gerhold K, Gruber C, Braun A, Wahn U, Renz H, et al. BCG infection suppresses allergic sensitization and development of increased airway reactivity in an animal model. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102: 867-74.
 14. Hilliquin P, Allanore Y, Coste J, Renoux M, Kahan A, Menkes CJ. Reduced incidence and prevalence of atopy in rheumatoid arthritis. Results of a case-control study. *Rheumatology* 2000; 39: 1020-6.
 15. Verhoef CM, van Roon JA, Vianen ME, Bruijnzeel-Koomen CA, Lafeber FP, Bijlsma JW. Mutual antagonism of rheumatoid arthritis and hay fever; a role for type 1/type 2 T cell balance. *Ann Rheum Dis* 1998; 57: 275-80.
 16. Allanore Y, Hilliquin P, Coste J, Renoux M, Menkes CJ. Decreased prevalence of atopy in rheumatoid arthritis. *Lancet* 1998; 351: 497.
 17. Gaston JS. Will the increasing prevalence of atopy have a favourable impact on rheumatoid arthritis? *Ann Rheum Dis* 1998; 57: 265-7.
 18. Demoly P, Michel FB, Bousquet T. In vivo methods for study of allergy. Skin tests, techniques, and interpretation. In: *Allergy: principles and practice*. Middleton E, Reed CE, Ellis EF, Adkinson NF, Yunginger JW, Busse WW, editors. St. Louis: Mosby 1998: 430-9.
 19. Singer JM, Plotz CM. The latex fixation test. I: Application to the serologic diagnosis of rheumatoid arthritis. *Am J Med* 1956; 21: 888.
 20. Williams DG. Autoantibodies in rheumatoid arthritis. In: Klippel JH, Dieppe PA, editors. *Rheumatology*. London: Mosby 1998; 9: 1-9.
 21. Rachmilewitz D. Coated mesalazine (5-aminosalicylic acid) versus sulphasalazine in the treatment of active ulcerative colitis: a randomised trial. *Br Med J* 1989; 298: 82-6.
 22. Truelove SC, Richard WCD. Biopsy studies in ulcerative colitis. *Br Med J* 1956; 1: 1315-18.
 23. Moll JM, Wright V. The pattern of chest and spinal mobility in ankylosing spondylitis. An objective clinical study of 106 patients. *Rheumatol Rehabil* 1973; 12: 115-34.
 24. Moll JM, Wright V. An objective clinical study of chest expansion. *Ann Rheum Dis* 1972; 31: 1-8.
 25. Miller MH, Lee P, Smythe HA, Goldsmith CH. Measurements of spinal mobility in the sagittal plane: new skin contraction technique compared with established methods. *J Rheumatol* 1984; 11: 507-11.
 26. McEwen C, DiTata D, Lingg C, Porini A, Good A, Rankin T. Ankylosing spondylitis and spondylitis accompanying ulcerative colitis, regional enteritis, psoriasis and Reiter's disease. A comparative study. *Arthritis Rheum* 1971; 14: 291-318.
 27. Bennett PH, Burch TA. Population studies of the rheumatic diseases. Amsterdam: Excerpta Medica Foundation 1968: 456-7.
 28. Percy FS, Lentle B. Radiological and scintigraphic features. In: Moll JM, editor. *Ankylosing Spondylitis*. Edinburgh: Churchill Livingstone 1980: 76.
 29. Dougados M, van der Linden S, Juhlin R, Huitfeldt B, Amor B, Calin A, et al. The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. *Arthritis Rheum* 1991; 34: 1218-27.
 30. Lachapelle JM, Ale SI, Freeman S, Frosch PJ, Goh CL, Hannuksela M, et al. Proposal for a revised international standard series of patch tests. *Contact Dermatitis* 1997; 36: 121-3.
 31. Baldacci S, Modena P, Carrozzi L, Pedreschi M, Velutini M, Biavati P, et al. Skin prick test reactivity to common aeroallergens in relation to total IgE, respiratory symptoms, and smoking in a general population sample of northern Italy. *Allergy* 1996; 51: 149-56.
 32. Wilkinson JD, Shaw S. Contact dermatitis. In: Kay AB, editor. *Allergy and allergic diseases*. Oxford: Blackwell Science Ltd 1997: 1608-31.
 33. Wilkinson DS, Fregert S, Magnusson B, Bandmann HJ, Calnan CD, Cronin E, et al. Terminology of contact dermatitis. *Acta Derm Venereol* 1970; 50: 287-92.
 34. Li JT, O'Connell EJ. Clinical evaluation of asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1996; 76: 1-13.
 35. Standards for the diagnosis and care of patients with ch-

- ronic obstructive pulmonary disease. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: S77-121.
36. Chai H, Farr RS, Froehlich LA, Mathison DA, McLean JA, Rosenthal RR, et al. Standardization of bronchial inhalation challenge procedures. *J Allergy Clin Immunol* 1975; 56: 323-7.
 37. Druce HM, Schumacher MJ. Nasal provocation challenge. The Committee on Upper Airway Allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 86: 261-4.
 38. Abelson MB, Chambers WA, Smith LM. Conjunctival allergen challenge. A clinical approach to studying allergic conjunctivitis. *Arch Ophthalmol* 1990; 108: 84-8.
 39. Bargen JA. Complications and sequelae of chronic ulcerative colitis. *Ann Intern Med* 1930; 3: 335-9.
 40. Hurst AF. Ulcerative colitis. *Guy's Hospital Reports* 1935; 85: 317-55.
 41. Short CL, Bauer W, Reynolds WE. Rheumatoid arthritis. A definition of the disease and a clinical description based on a numerical study of 293 patients and controls. Cambridge: Harvard University Press 1957.
 42. Blumberg BS, Bunim JJ, Calkins E, Pirani CL, Zvaifler NJ. Nomenclature and classification of arthritis and rheumatism (tentative) accepted by the American Rheumatism Association. *Bull Rheum Dis* 1964; 14: 339-40.
 43. Wright V, Moll JMH. Seronegative polyarthritis. Amsterdam: Elsevier North Holland 1976: 29.
 44. Moll JM. Inflammatory bowel disease. *Clin Rheum Dis* 1985; 11: 87-111.
 45. Orchard TR, Wordsworth BP, Jewell DP. Peripheral arthropathies in inflammatory bowel disease: their articular distribution and natural history. *Gut* 1998;42:387-91.
 46. Del Prete G. Human Th1 and Th2 lymphocytes: their role in the pathophysiology of atopy. *Allergy* 1992; 47: 450-5.
 47. Kapsenberg ML, Wierenga EA, Stiekema FE, Tiggeleman AM, Bos JD. Th1 lymphokine production profiles of nickel-specific CD4+T-lymphocyte clones from nickel contact allergic and non-allergic individuals. *J Invest Dermatol* 1992; 98: 59-63.
 48. Monteleone G, MacDonald TT. Manipulation of cytokines in the management of patients with inflammatory bowel disease. *Ann Med* 2000; 32: 552-60.
 49. Inoue S, Matsumoto T, Iida M, Mizuno M, Kuroki F, Hoshika K, et al. Characterization of cytokine expression in the rectal mucosa of ulcerative colitis: correlation with disease activity. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 2441-6.
 50. West GA, Matsuura T, Levine AD, Klein JS, Focchi C. Interleukin 4 in inflammatory bowel disease and mucosal immune reactivity. *Gastroenterology* 1996; 110: 1683-95.
 51. Canete JD, Martinez SE, Farres J, Sanmarti R, Blay M, Gomez A, et al. Differential Th1/Th2 cytokine patterns in chronic arthritis: interferon gamma is highly expressed in synovium of rheumatoid arthritis compared with seronegative spondyloarthropathies. *Ann Rheum Dis* 2000; 59: 263-8.
 52. van der Graaff WL, Prins AP, Niers TM, Dijkmans BA, van Lier RA. Quantitation of interferon gamma- and interleukin-4-producing T cells in synovial fluid and peripheral blood of arthritis patients. *Rheumatology* 1999; 38: 214-20.
 53. Kotake S, Schumacher HR, Yarboro CH, Arayssi TK, Pando JA, Kanik KS, et al. In vivo gene expression of type 1 and type 2 cytokines in synovial tissues from patients in early stages of rheumatoid, reactive, and undifferentiated arthritis. *Proc Assoc Am Physicians* 1997; 109: 286-301.
 54. Wong WM, Howell WM, Coy SD, Cawley MI, Smith JL. Interleukin-2 is found in the synovium of psoriatic arthritis and spondyloarthritis, not in rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 1996; 25: 239-45.