

Tratamento com anti-TNF: Factor de risco para sensibilização alérgica em doentes com artrite reumatóide?

Treatment with anti-TNF: Risk factor for allergic sensitization in patients with rheumatoid arthritis?

Data de receção / Received in: 30/10/2009

Data de aceitação / Accepted for publication in: 22/12/2009

Rev Port Imunoalergologia 2010; 18 (1): 57-71

Alexandra Santos¹, Pedro Machado², Celso Pereira¹, Carlos Loureiro¹, Jorge Silva², Armando Malcata², Celso Chieira¹

¹Serviço de Imunoalergologia / *Immunology Department*

²Serviço de Reumatologia / *Rheumatology Department*

Hospitais da Universidade de Coimbra

RESUMO

Introdução: O factor de necrose tumoral (TNF) é um alvo terapêutico em doenças inflamatórias com resposta imunológica do tipo Th1, como a artrite reumatóide (AR). Um estudo anterior mostrou um aumento da prevalência de sensibilização alérgica em doentes com AR tratados com anti-TNF, comparativamente com controlos saudáveis e com doentes com AR não submetidos a este tratamento. **Objectivos:** Investigar a associação entre o tratamento com anti-TNF e a presença de sensibilização alérgica ou de doença alérgica em doentes com AR e avaliar a sua independência em relação a outros factores demográficos e clínicos. **Métodos:** Foram incluídos doentes com AR com (n=25) e sem (n=25) terapêutica com anti-TNF. Todos responderam a um questionário estandardizado destinado a avaliar a presença de doença alérgica e foram submetidos a testes cutâneos por picada (TC) com um painel estandardizado de extractos de aeroalergénios. Através de análise de regressão logística uni e multivariada, foi investigada a associação da positividade dos TC com o tratamento anti-TNF e a presença de doença alérgica com o mesmo tratamento. Foram calculados os *odds ratio* (OR) e os intervalos de confiança a 95% (IC 95%). **Resultados:** Os resultados da análise univariada mostraram uma associação entre a terapêutica com anti-TNF e a positividade dos TC (OR=3,78; IC 95%=1,17-12,19; p=0,026), mas não com a presença de doença alérgica (OR=2,37; IC 95%=0,73-7,68; p=0,087). Os resultados da análise multivariada confirmaram a independência da associação encontrada para a positividade dos TC (OR=5,82;

IC 95%=1,22-27,80; $p=0,027$). **Conclusões:** Em doentes com artrite reumatóide, o tratamento com anti-TNF associou-se à presença de sensibilização alérgica. Esta associação foi independente de outros factores demográficos ou clínicos. No futuro, deverão ser avaliadas as implicações clínicas da associação encontrada entre o tratamento anti-TNF e a sensibilização alérgica.

Palavras-chave: Alergia, artrite reumatóide, atopia, autoimunidade, TNF.

ABSTRACT

Background: Tumour necrosis factor (TNF) is a therapeutic target in Th1-mediated inflammatory diseases, such as rheumatoid arthritis (RA). A previous study showed an increased prevalence of allergic sensitization in patients with RA treated with anti-TNF compared with patients with RA not treated with anti-TNF and with healthy controls. **Objectives:** To investigate the relationship between anti-TNF treatment and allergic sensitization or allergic disease in patients with RA and to evaluate its independence from other demographic and clinical factors. **Methods:** Patients with RA treated ($n=25$) and not treated ($n=25$) with anti-TNF were included. All patients answered a standardized questionnaire to evaluate the presence of allergic disease and underwent skin prick testing (SPT) with a standardized panel of airborne allergen extracts. Uni and multivariate logistic regression analysis was used to investigate the relationship between the positivity of SPT and anti-TNF treatment and between the presence of allergic disease and the same therapy. Odds ratio (OR) and 95% confidence intervals (95% CI) were calculated. **Results:** Univariate analysis revealed an association between anti-TNF treatment and positive SPT (OR=3.78; 95% CI=1.17-12.19; $p=0.026$) but not between anti-TNF treatment and the presence of allergic disease (OR=2.37; 95% CI=0.73-7.68; $p=0.087$). Multivariate analysis confirmed the independence of the association found for SPT positivity (OR=5.82; 95%CI=1.22-27.80; $p=0.027$). **Conclusions:** In patients with rheumatoid arthritis, anti-TNF treatment was associated with allergic sensitization. This association was independent from other demographic and clinical factors. In the future, the clinical implications of the association found between anti-TNF treatment and allergic sensitization should be further evaluated.

Key-words: Allergy, atopy, autoimmunity, rheumatoid arthritis, TNF.

INTRODUÇÃO

Diferentes entidades nosológicas têm sido associadas ao predomínio de um dos fenótipos de células T helper (Th), Th1 ou Th2¹. A artrite reumatóide (AR) é geralmente considerada uma doença Th1, como demonstrado pelo perfil citocínico de clones de células T isolados da membrana sinovial ou do sangue periférico de indivíduos com a doença². Efectivamente, as células T isoladas de arti-

INTRODUCTION

Several nosological entities have been associated with the predominance of one of the phenotypes of the T helper cells (Th), Th1 or Th2¹. Rheumatoid arthritis (RA) is generally considered a Th1 disease, as demonstrated by the cytokine profile of the T cells clones isolated from the synovial membrane or the peripheral blood of individuals with the disease².

culações afectadas por AR produzem predominantemente IFN- γ , comparativamente com IL-4, tendo a sinovite sido também associada à ausência do gene da IL-4^{3,4}. Pelo contrário, a atopia, definida como uma propensão para a produção de anticorpos IgE dirigidos contra alérgenos específicos, resulta de uma resposta tipo Th2, caracterizada pela produção pelas células T de citocinas capazes de induzir a produção de anticorpos IgE, como a IL-4 e a IL-13⁵. A atopia pode ser avaliada pela realização de testes cutâneos por picada (TC) ou pela determinação de IgE específica sérica e é um reconhecido factor de risco para o desenvolvimento de doenças alérgicas, como asma, rinite e eczema atópico⁶.

O factor de necrose tumoral (TNF) é uma citocina pleiotrópica, produzida em excesso em determinadas situações patológicas caracterizadas por um perfil Th1, nas quais se tem revelado um importante alvo terapêutico⁷. O TNF pertence a uma família de ligandos capazes de activar uma série de receptores estruturalmente relacionados⁸. É produzido por diferentes tipos de células inflamatórias, incluindo macrófagos, monócitos, células dendríticas, linfócitos B, linfócitos T CD4+, neutrófilos, mastócitos e eosinófilos, bem como algumas células estruturais, como fibroblastos, células epiteliais e musculares lisas. Esta citocina desempenha importantes funções a nível do sistema imunológico inato, mas também na modulação da diferenciação celular, na proliferação de diferentes tipos celulares e na apoptose⁹. Para além destas funções, o TNF intervém na indução da resposta inflamatória por intermédio de diferentes citocinas pró-inflamatórias, como IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-12, IFN- γ e TGF- β , especialmente através da activação do receptor nuclear NF- κ B⁹.

O desenvolvimento de doenças com perfil Th2, como as doenças atópicas, em doentes com AR tratados com anti-TNF, pode ser influenciado não só pela AR mas também pelo próprio tratamento com anti-TNF. Num estudo anterior¹⁰, mostrámos um aumento da prevalência de sensibilização alérgica em doentes com AR tratados com anti-TNF, comparativamente a doentes com AR não tratados com anti-TNF e a controlos saudáveis seleccionados aleatoriamente na população geral. No presente estudo, procurámos investigar a

The T cells isolated from RA affected joints predominantly produce IFN- γ compared with IL-4, the synovitis also being associated to the absence of the IL-4 gene^{3,4}. On the other hand, atopy, defined as a propensity to produce IgE antibodies against specific allergens, results from a Th2 type response characterized by T cell production of cytokines able to induce the synthesis of IgE antibodies, such as IL-4 and IL-13⁵. Atopy can be assessed by performing skin prick tests (SPT) or by measuring serum specific IgE and is a known risk factor for the development of allergic diseases such as asthma, rhinitis and atopic eczema⁶.

Tumour necrosis factor (TNF) is a pleiotropic cytokine, secreted in excess in pathological situations characterised by a Th1 profile in which it has emerged as an important therapeutic target⁷. TNF belongs to a family of ligands able to activate a series of structurally related receptors⁸. It is produced by different types of inflammatory cells, including macrophages, monocytes, dendritic cells, B lymphocytes, T CD4+ lymphocytes, neutrophils, mast cells and eosinophils, as well as some structural cells, such as fibroblasts, epithelial cells and smooth muscle cells. This cytokine plays important roles in the innate immune system, in differential modulation of cells, in proliferation of different cell types and in apoptosis⁹. Further to these roles, TNF intervenes in the induction of the inflammatory response by means of different pro-inflammatory cytokines, such as IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-12, IFN- γ and TGF- β , particularly through activation of the nuclear receptor NF- κ B⁹.

The development of Th2-type diseases, such as atopic diseases, in patients with RA treated with anti-TNF could be influenced by both the RA and the anti-TNF treatment itself. In a previous study¹⁰, we showed an increase in the prevalence of allergic sensitisation in RA patients treated with anti-TNF in comparison to RA patients not treated with anti-TNF and healthy control subjects randomly selected from the general population. In the present study, we aimed to investigate the association between treat-

associação entre o tratamento com anti-TNF e a presença de sensibilização alérgica ou doença alérgica em doentes com AR e avaliar a sua independência em relação a outros factores demográficos e clínicos. A avaliação da independência de uma associação reveste-se de especial importância, já que permite avaliar a veracidade da associação e corrigir para eventuais factores confundentes e/ou contributivos.

MÉTODOS

População estudada

O presente estudo foi realizado entre Julho de 2007 e Fevereiro de 2008, e incluiu 50 doentes com AR, 25 sob tratamento com anti-TNF e 25 sem tratamento anti-TNF. Dentro de cada grupo, foram incluídos doentes consecutivamente observados no Serviço de Reumatologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra. Os critérios de diagnóstico de AR adoptados foram os do *American College of Rheumatology*¹¹. Todos os doentes sob terapêutica anti-TNF iniciaram e mantiveram este tratamento de acordo com as normas orientadoras da Sociedade Portuguesa de Reumatologia¹². Foram determinados: a duração da AR, o índice de actividade da doença (DAS28) e o tratamento em curso, nomeadamente corticosteróides, fármacos modificadores da doença (metotrexato, salazopirina e/ou hidroxiquina) e terapêutica anti-TNF (infliximab, adalimumab ou etanercept). Foi obtido consentimento informado previamente à inclusão dos doentes no estudo.

Questionário

Todos os doentes responderam a um questionário estandardizado validado em português para avaliar a presença de doença alérgica¹³. As doenças alérgicas consideradas no questionário foram asma e rinite. As respostas afirmativas foram sistematicamente avaliadas e caracterizadas por história clínica pelo mesmo investigador (AS), que pesquisou também a presença de outras doenças alérgicas, como eczema atópico, alergias a alimentos, a fármacos e a veneno de himenópteros. Para a determinação de

tment with anti-TNF and allergic sensitisation or allergic disease in RA patients and assess its independence from other demographic and clinical factors. Assessing the independence of an association is particularly important, as it allows to evaluate the accuracy of the association and to correct for any confounding and/or contributory factors.

METHODS

Study population

Our study included 50 RA patients, 25 of whom were treated with anti-TNF. Each group of 25 included patients consecutively followed-up at the Rheumatology Department of Coimbra University Hospital between July 2007 and February 2008. RA diagnostic criteria adopted were those of the American College of Rheumatology¹¹. All patients treated with anti-TNF began and maintained this treatment in line with Portuguese Society of Rheumatology guidelines¹². We assessed the duration of RA, the disease activity score (DAS28) and current treatment, including corticosteroids, disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs), (methotrexate, salazopyrin and/or hydroxychloroquine) and anti-TNF treatment (infliximab, adalimumab or etanercept). Informed consent was obtained from all patients prior to enrolment in the study.

Questionnaire

All patients filled in a standardised questionnaire, validated in Portuguese, to assess the presence of allergic disease¹³. The allergic diseases considered in the questionnaire were asthma and rhinitis. Affirmative answers were systematically evaluated and characterised by means of clinical history by the same researcher (AS), who also investigated the presence of other allergic diseases such as atopic eczema, food, drug and hymenoptera venom allergies. In determining if there was any allergic disease,

presença de doença alérgica foram considerados apenas os doentes com sintomas nos 12 meses prévios à sua inclusão no estudo.

Testes cutâneos por picada

Todos os doentes incluídos no estudo foram submetidos a testes cutâneos por picada (TC) com uma bateria de extractos de aeroalergénios, que incluiu a bateria padrão paneuropeia de aeroalergénios proposta pelo Ga2len¹⁴. Os TC foram realizados utilizando um procedimento normalizado na face anterior do antebraço do lado não dominante do doente. Uma solução salina a 0,9% foi utilizada como controlo negativo e uma solução de histamina com concentração de 10 mg/ml como controlo positivo. Os resultados foram avaliados 15 minutos depois, medindo a pápula resultante como a média de dois diâmetros ortogonais, incluindo o de maiores dimensões. Um diâmetro de pápula maior ou igual a 3 mm relativamente ao controlo negativo foi considerado resultado positivo.

Análise estatística

As características da população estudada foram tabuladas como médias e desvios-padrão ou como proporções, conforme adequado.

A positividade dos TC e a presença de doença alérgica (de acordo com o questionário aplicado e com a avaliação clínica) foram utilizadas como variáveis dependentes e, através de análise de regressão logística univariada, foi investigada a sua associação com características demográficas (idade e sexo), características da doença (duração e índice de actividade – DAS28¹⁵) e terapêutica concomitante do doente (corticosteróides, fármacos modificadores da doença e terapêutica anti-TNF). A independência das associações significativas encontradas na análise univariada foi investigada através de análise de regressão logística multivariada, com correcção para todas as variáveis em estudo (acima listadas). Foram calculados os *odds ratio* (OR) e os intervalos de confiança a 95% (IC 95%).

O teste de Mann-Whitney foi utilizado para comparar o tempo de evolução da doença entre os grupos de doentes com e sem tratamento anti-TNF e a duração do tratamento entre

we considered only those patients who reported symptoms over the 12-month period prior to their inclusion in the study.

Skin prick tests

All participants underwent skin prick testing (SPT) to a standard panel of airborne allergen extracts, which included the Ga2len Pan-European Standard SPT Panel¹⁴. The SPT were performed using a standardised procedure on the volar surface of the patient's non-dominant side forearm. A 0.9% saline solution was used as a negative control and a 10 mg/ml histamine solution as a positive control. The results were read after 15 minutes by measuring the resulting wheal diameter using the mean of two orthogonal diameters, including the largest one. A wheal diameter greater or equal to 3mm, as compared to the negative control, was considered a positive result.

Statistical analysis

The characteristics of the study population were categorised as means and standard deviation or proportions, as appropriate.

Positivity of SPT and the presence of allergic disease (according to the questionnaire and clinical assessment) were used as dependent variables. Univariate logistic regression analysis was used to investigate their relationship with demographic characteristics (age and gender), disease characteristics (duration and disease activity score DAS28¹⁵) and patient's concomitant medication (corticosteroids, DMARDs and treatment with anti-TNF). The independence of significant associations found in the univariate analysis was investigated using multivariate logistical regression analysis with correction for all the variables studied (listed above). Odds ratio (OR) and 95% confidence intervals (CI 95%) were calculated.

The Mann-Whitney test was used to compare disease duration between patient groups (with and without treatment with anti-TNF) and the length of treatment in

os subgrupos dos doentes com e sem TC positivos no grupo de doentes sob terapêutica biológica. Valores de p inferiores a 0,05 foram considerados estatisticamente significativos.

Todas as análises estatísticas foram realizadas utilizando o programa SPSS 16.

RESULTADOS

No total, foram incluídos 50 doentes com AR, estando metade sob terapêutica com anti-TNF. O Quadro 1 apresenta as características clínicas e demográficas da população em estudo. A maioria dos doentes era do sexo feminino (86%), com uma média de idades de 55 anos e uma duração média da doença de 14 anos. Os TC foram positivos em 48% dos doentes, sendo a reactividade mais frequentemente para ácaros do pó doméstico (*Dermatophagoides pteronyssinus* 26% e *D. farinae* 22%), gato (20%), cão (16%), barata (10%), pólenes de árvores (cipreste 8%, pinheiro 8%, oliveira 6%, bétula 4%, choupo 2% e carvalho 2%), pólen de gramíneas (6%), artemísia (4%) e parietária (2%) e fungos (*Aspergillus* 8%, *Cladosporium* 4%). Dezanove doentes (38%) apresentavam doença alérgica, designadamente rinite (intermitente ligeira 20%, intermitente moderada-grave 2%, persistente ligeira 6% e persistente grave 10%), dos quais 6 (12%) tinham também asma (intermitente 8% e persistente ligeira 4%).

O Quadro 2 apresenta os resultados da análise univariada por regressão logística, que investigou a relação entre a positividade dos TC e as restantes variáveis em estudo. Nesta análise, cada variável foi analisada isoladamente (como variável independente) em relação à positividade dos TC (variável dependente). O Quadro 3 apresenta uma análise semelhante, mas utilizando a presença de doença alérgica como variável dependente.

Os resultados da análise univariada mostraram que a terapêutica com anti-TNF estava associada à positividade dos TC (*odds ratio* [OR]=3,78; intervalo de confiança a 95% [IC 95%]=1,17-12,19; $p=0,026$) mas não à presença de doença alérgica (OR=2,37; IC 95%=0,73-7,68; $p=0,087$). Nenhuma das outras variáveis clínicas ou demográficas estudadas se

the subgroups of positive and negative SPT patients undergoing biological treatment. p values below 0.05 were considered statistically significant. All statistical analyses were performed using the SPSS 16 software programme.

RESULTS

In total, 50 patients with RA were included, half of whom were undergoing treatment with anti-TNF. Table 1 shows clinical and demographic features of the study population. The majority of patients were female (86%), with a mean age of 55 years and mean disease duration of 14 years. SPTs were positive in 48% of patients, with the most frequent skin reactivity to house-dust-mites (*Dermatophagoides pteronyssinus* 26% and *D. farinae* 22%), cat (20%), dog (16%), cockroach (10%), tree pollen (cypress 8%, pine 8%, olive 6%, beech 4%, poplar 2% and oak 2%), grass pollen (6%), artemisia (4%) and pellitory (2%) and fungi (*Aspergillus* 8%, *Cladosporium* 4%). Nineteen patients (38%) had allergic disease, namely rhinitis (mild intermittent 20%, moderate-severe intermittent 2%, mild persistent 6% and severe persistent 10%). Six of these patients (12%) also had asthma (intermittent 8% and mild persistent 4%).

Table 2 shows the results of the univariate logistic regression analysis that investigated the association between positive SPT and the remaining variables studied. In this analysis, each variable was analysed in isolation, as an independent variable, in relation to the positive SPT results (dependent variable). Table 3 shows a similar analysis, but using the presence of allergic disease as dependent variable.

Univariate analysis showed an association between treatment with anti-TNF and positive SPT (OR = 3.78; 95% CI = 1.17-12.19; $p = 0.026$) but not between treatment with anti-TNF and the presence of allergic disease (OR = 2.37; 95% CI = 0.73-7.68; $p = 0.087$). No other clinical or

Quadro 1. Resumo das características descritivas da população de doentes com AR em estudo (n=50). Os valores representam médias ± desvio-padrão ou valores absolutos e percentuais

Table 1. Summary of the descriptive characteristics of the study population of RA patients (n = 50). The values represent means ± standard deviation or absolute and percentage values

Variáveis / Variables	Sem anti-TNF / Without anti-TNF	Com anti-TNF / With anti-TNF	Total / Total
Idade (anos) / Age (years)	56.8 ± 12.8	53.9 ± 11.4	55.4 ± 12.1
Sexo (feminino) / Gender (female)	21 (84%)	22 (88%)	43 (86%)
Duração da doença (anos) / Duration of disease (years)	16.3 ± 13.1	12.1 ± 7.5	14.2 ± 10.8
DAS28 / DAS28	3.3 ± 1.0	2.7 ± 1.2	3.0 ± 1.1
Tratamento com corticosteróides / Treatment with corticosteroids	20 (80%)	19 (76%)	39 (78%)
Tratamento com DMARD / Treatment with DMARDs	25 (100%)	21 (84%)	46 (92%)
– Metotrexato / Methotrexate	22 (88%)	20 (80%)	42 (84%)
– Hidroxicloroquina / Hydroxychloroquine	14 (56%)	2 (8%)	16 (32%)
– Salazopirina / Salazopyrin	9 (36%)	1 (4%)	10 (20%)
Tratamento com anti-TNF / Treatment with anti-TNF	–	25 (100%)	–
– Infliximab / Infliximab	–	15 (60%)	–
– Adalimumab / Adalimumab	–	6 (24%)	–
– Etanercept / Etanercept	–	4 (16%)	–
TC positivos / Positive SPT	8 (32%)	16 (64%)	24 (48%)
Doença alérgica segundo questionário / Allergic disease according to the questionnaire	7 (28%)	12 (48%)	19 (38%)

Abreviaturas: DAS28 – 28 joints Disease Activity Score, medida da actividade da doença; DMARD – Disease modifying anti-rheumatic drugs, fármacos modificadores da doença (metotrexato, salazopirina, hidroxicloroquina); TC – testes cutâneos.

Abbreviations: DAS28 – 28 joints disease activity score, measuring disease activity; DMARDs – disease modifying antirheumatic drugs, (methotrexate, salazopyrin, hydroxychloroquine); SPT – skin prick tests.

Quadro 2. Análise univariada (regressão logística), investigando a relação entre a positividade dos TC e as restantes variáveis em estudo

Table 2. Univariate analysis (logistical regression) investigating the relationship between positive SPTs and the remaining variables studied

Variável / Variable	Exp(B) (IC 95%) / Exp(B) (95% CI)	Valor de p / p value
Idade / Age	0.97 (0.92-1.01)	0.161
Sexo (feminino) / Gender (female)	0.32 (0.06-1.82)	0.197
Duração da doença / Duration of disease	0.98 (0.93-1.03)	0.427
DAS28 / DAS28	0.72 (0.43-1.21)	0.211
Tratamento com corticosteróides / Treatment with corticosteroids	0.44 (0.11-1.76)	0.246
Tratamento com DMARD / Treatment with DMARDs	0.28 (0.03-2.90)	0.286
Tratamento com anti-TNF / Treatment with anti-TNF	3.78 (1.17-12.19)	0.026

Abreviaturas: DAS28 – 28 joints Disease Activity Score, medida da actividade da doença; DMARD – Disease modifying anti-rheumatic drugs, fármacos modificadores da doença (metotrexato, salazopirina, hidroxicloroquina); Exp(B) – exponencial do factor B, expressando odds ratio no caso de variáveis categóricas (sexo e tratamentos) e expressando o coeficiente de regressão no caso de variáveis contínuas (idade, duração da doença e DAS28); IC 95% – intervalo de confiança a 95%

Abbreviations: DAS28 – 28 joints disease activity score, measuring disease activity; DMARDs – disease modifying antirheumatic drugs, (methotrexate, salazopyrin, hydroxychloroquine); Exp(B) – exponential of B factor, expressing odds ratio in categorical variables (gender and treatment) and expressing the regression coefficient in continuous variables (age, duration of disease and DAS28); 95% CI – 95% confidence interval

Quadro 3. Análise univariada (regressão logística), investigando a relação entre a presença de doença alérgica (de acordo com o questionário aplicado) e as restantes variáveis em estudo

Table 3. Univariate analysis (logistical regression) investigating the relationship between the presence of allergic disease (according to the questionnaire applied) and the remaining variables studied

Variável / Variable	Exp(B) (IC 95%) / Exp(B) (95% CI)	Valor de p / p value
Idade / Age	1.00 (0.96-1.06)	0.824
Sexo (feminino) / Gender (female)	1.64 (0.28-9.41)	0.582
Duração da doença / Duration of disease	1.00 (0.95-1.06)	0.939
DAS28 / DAS28	1.16 (0.70-1.93)	0.566
Tratamento com corticosteróides / Treatment with corticosteroids	0.42 (0.11-1.63)	0.207
Tratamento com DMARD / Treatment with DMARDs	0.59 (0.08-4.55)	0.610
Tratamento com anti-TNF / Treatment with anti-TNF	2.37 (0.73-7.68)	0.087

Abreviaturas: DAS28 – 28 joints Disease Activity Score, medida da actividade da doença; DMARD – Disease modifying anti-rheumatic drugs, fármacos modificadores da doença (metotrexato, salazopirina, hidroxicloroquina); Exp(B) – exponencial do factor B, expressando odds ratio no caso de variáveis categóricas (sexo e tratamentos) e expressando o coeficiente de regressão no caso de variáveis contínuas (idade, duração da doença e DAS28); IC 95% – intervalo de confiança a 95%

Abbreviations: DAS28 – 28 joints disease activity score, measuring disease activity; DMARDs – disease modifying antirheumatic drugs, (methotrexate, salazopyrin, hydroxychloroquine); Exp(B) – exponential of B factor, expressing odds ratio in categorical variables (gender and treatment) and expressing the regression coefficient in continuous variables (age, duration of disease and DAS28); 95% CI – 95% confidence interval

Quadro 4. Análise multivariada (regressão logística), investigando a relação entre a positividade dos TC (variável dependente) e as restantes variáveis em estudo (variáveis independentes)

Table 4. Multivariate analysis (logistical regression) investigating the relationship between SPTs positivity (dependent variable) and the remaining variables studied (independent variables)

Variável / Variable	Exp(B) (IC 95%) / Exp(B) (95% CI)	Valor de p / p value
Idade / Age	0.95 (0.89-1.02)	0.176
Sexo (feminino) / Gender (female)	0.35 (0.04-3.45)	0.369
Duração da doença / Duration of disease	1.03 (0.96-1.11)	0.439
DAS28 / DAS28	0.64 (0.29-1.39)	0.260
Tratamento com corticosteróides / Treatment with corticosteroids	0.65 (0.13-3.22)	0.596
Tratamento com DMARD / Treatment with DMARDs	0.50 (0.39-6.39)	0.594
Tratamento com anti-TNF / Treatment with anti-TNF	5.82 (1.22-27.80)	0.027

Abreviaturas: DAS28 – 28 joints Disease Activity Score, medida da actividade da doença; DMARD – Disease modifying anti-rheumatic drugs, fármacos modificadores da doença (metotrexato, salazopirina, hidroxicloroquina); Exp(B) – exponencial do factor B, expressando odds ratio no caso de variáveis categóricas (sexo e tratamentos) e expressando o coeficiente de regressão no caso de variáveis contínuas (idade, duração da doença e DAS28); IC 95% – intervalo de confiança a 95%

Abbreviations: DAS28 – 28 joints disease activity score, measuring disease activity; DMARDs – disease modifying antirheumatic drugs, (methotrexate, salazopyrin, hydroxychloroquine); Exp(B) – exponential of B factor, expressing odds ratio in categorical variables (gender and treatment) and expressing the regression coefficient in continuous variables (age, duration of disease and DAS28); 95% CI – 95% confidence interval

associou significativamente à positividade dos TC ou à presença de doença alérgica em doentes com AR.

Uma vez que na análise univariada foi encontrada uma associação entre o tratamento com anti-TNF e a positividade dos TC em doentes com AR, procurámos avaliar se essa associação seria independente das restantes variáveis em estudo, com todas as variáveis independentes introduzidas simultaneamente no modelo de regressão logística. Os resultados da análise multivariada, apresentada no Quadro 4, confirmaram a independência desta associação (OR=5,82; IC 95%= 1,22-27,80; $p=0,027$).

Não se verificaram diferenças relativamente ao tempo de evolução da doença entre os grupos de doentes com e sem tratamento anti-TNF (respectivamente: mediana 10 [DIQ=7-15] vs 17 [DIQ=6-20] anos, $p=0,442$, teste U de Mann-Whitney). A duração média do tratamento com anti-TNF foi de $29,7 \pm 22,7$ meses (mínimo de 4 e máximo de 84 meses). No grupo de doentes sob terapêutica biológica, a duração do tratamento foi comparada entre os subgrupos dos doentes com e sem TC positivos, não tendo sido encontradas diferenças estatisticamente significativas (respectivamente: mediana 42 [DIQ=11-61] vs 20 [DIQ=10-38] meses, $p=0,357$, teste U de Mann-Whitney).

DISCUSSÃO

Num estudo anterior¹⁰, encontrámos um aumento na prevalência de sensibilização alérgica, mas não de doença alérgica, em doentes com AR tratados com anti-TNF relativamente àqueles não submetidos a esse tratamento e a controlos saudáveis. O presente estudo, com uma amostra mais alargada de doentes com AR, permitiu confirmar que a associação entre o tratamento com anti-TNF e sensibilização alérgica foi independente de outros factores clinicodemográficos, incluindo a idade, o sexo, o tempo de evolução e a atividade da AR e o tratamento farmacológico concomitante.

O facto de doentes tratados com anti-TNF desenvolverem sensibilização alérgica é apoiado por descrições de casos de doentes com AR e de doentes com psoríase que desenvol-

demographic variable studied was significantly associated with positive SPT or the presence of allergic disease in patients with RA.

As univariate analysis found an association between treatment with anti-TNF and positive SPT in patients with RA, we sought to assess if this association was independent of the remaining variables studied, with all the independent variables introduced simultaneously into a logistic regression model. The results of the multivariate analysis, shown in Table 4, confirmed the independence of this association (OR = 5.82; 95% CI = 1.22-27.80; $p = 0.027$).

We found no differences as to disease duration in the patient groups treated or not treated with anti-TNF (in turn: median 10 [DIQ = 7-15] vs. 17 [DIQ = 6-20] years, $p = 0.442$, Mann-Whitney U test). Mean duration of treatment with anti-TNF was 29.7 ± 22.7 months (minimum 4, maximum 84). In the patient group undergoing biological treatment, the duration of treatment was compared among the subgroups of patients with positive and negative SPT. We found no statistically significant differences (in turn: median 42 [DIQ = 11-61] vs. 20 [DIQ = 10-38] months, $p = 0.357$, Mann-Whitney U test).

DISCUSSION

In a previous study¹⁰ we found an increase in the prevalence of allergic sensitisation, but not allergic disease, in RA patients treated with anti-TNF, comparing to RA patients not treated with anti-TNF and healthy control subjects. The current study allowed us to confirm in a wider sample of patients with RA that the association between treatment with anti-TNF and allergic sensitisation was independent of other clinical and demographic factors, such as age, gender, disease duration, RA disease activity and concomitant pharmacological treatment.

Our study is consistent with previous reports of atopic dermatitis following anti-TNF therapy for RA

veram dermatite atópica após iniciarem o tratamento¹⁶⁻¹⁸ e por trabalhos experimentais incidindo na dicotomia Th1/Th2. Estudos *in vitro* mostraram que células Th2 diminuem a produção de IL-1 e TNF^{19,20}. Resultados de estudos em modelo animal sugeriram que citocinas Th2 são capazes de atenuar a resposta Th1 e proteger contra o desenvolvimento de doenças autoimunes caracterizadas por um perfil Th1²¹⁻²⁴.

Alguns estudos clínicos descreveram uma incidência semelhante de sensibilização alérgica em doentes com AR e uma incidência semelhante de AR em doentes alérgicos, comparativamente com a população em geral²⁵⁻²⁷. Curiosamente, dois estudos baseados em questionários relataram uma prevalência reduzida de atopia em coortes de doentes com AR comparativamente com controlos saudáveis²⁸⁻³⁰. No estudo de Verhoef *et al*²⁹, para além de a prevalência de rinite alérgica em doentes com AR ser cerca de metade da dos controlos, a gravidade da AR era menor em doentes com rinite alérgica do que em doentes com AR sem rinite alérgica, sugerindo que a atopia afecta não só a prevalência mas também a gravidade da AR. Neste estudo, células mononucleares do sangue periférico de indivíduos com ambas as doenças produziam menos IFN- γ *in vitro* durante a estação polínica do que células semelhantes de doentes com AR mas sem rinite, o que não acontecia fora da estação polínica, em que os níveis eram semelhantes nos dois grupos de doentes. Estes resultados foram corroborados por um outro estudo³⁰, que mostrou num subgrupo de doentes com AR e doenças atópicas uma menor gravidade da AR naqueles doentes que desenvolviam manifestações de atopia previamente ao início da AR, comparativamente com os doentes em que a AR precedeu o desenvolvimento de doença atópica. No seu conjunto, estes estudos sugerem que a prevalência de atopia é menor em doentes com AR do que em controlos e que em indivíduos com ambas as doenças a gravidade da AR é também menor. Para além do estudo já referido¹⁰, nenhum outro comparou directamente subgrupos de doentes com AR tratados ou não com anti-TNF. No presente estudo, apesar de se ter observado um aumento da prevalência de sensibilização alérgica em doentes com AR tratados com anti-TNF, essa sensibilização não se associou à duração da terapêutica biológica.

and psoriasis and with several experimental studies into the Th1/Th2 dicotomy. *In vitro* studies showed that Th2 cells decrease IL-1 and TNF production^{19,20}. Results from animal model studies suggested that Th2 cytokines can attenuate the Th1 response and protect against the development of autoimmune diseases characterised by a Th1 profile²¹⁻²⁴.

Some clinical studies describe a similar incidence of allergic sensitisation in RA patients and a similar incidence of RA in allergic patients, as compared with the general population²⁵⁻²⁷. Interestingly, two questionnaire-based studies reported a reduced prevalence of atopy in cohorts of RA patients, as compared to healthy controls²⁸⁻³⁰. The Verhoef *et al.* study²⁹ found that the prevalence of allergic rhinitis in RA patients was around half that of the controls, and that the RA was less severe in patients with allergic rhinitis than in patients without allergic rhinitis, suggesting that atopy affected not only the prevalence but also the severity of RA. In this study, mononuclear cells from the peripheral blood of patients with both diseases produced less IFN- γ *in vitro* during the pollen season than the corresponding cells of patients with RA but no allergic rhinitis. When the pollen season was over, the levels of IFN- γ were similar in both patient groups. These results were corroborated by another study³⁰, which showed in a subgroup of RA patients with atopic diseases a lower severity of RA in those patients who developed signs of atopy prior to the onset of RA, as compared to those in whom the RA preceded the development of atopic disease. Taken together, these studies suggest that there is a lower prevalence of atopy in RA patients than controls, and that in individuals with both diseases RA is less severe. Apart from the mentioned study¹⁰, no other directly compared subgroups of patients with RA treated or not treated with anti-TNF. Although in the current study an increased prevalence of allergic sensitisation in RA patients treated with anti-TNF was observed, this sensitisation

Algumas limitações podem ser apontadas a este estudo, nomeadamente o facto de não existir informação acerca do estado atópico dos doentes antes de iniciarem tratamento anti-TNF; tais dados poder-nos-iam permitir ir mais além na tentativa de estabelecer uma relação de causalidade. Pelo mesmo motivo, seria importante alargar este estudo, por um lado passando a avaliar o estado atópico antes do início desta terapêutica biológica e, por outro, seguindo prospectivamente estes doentes na perspectiva do eventual desenvolvimento de doença alérgica, para o qual a sensibilização alérgica é um reconhecido factor de risco. A existência de alguns intervalos de confiança mais alargados alerta para a necessidade de cautela na interpretação dos resultados, bem como para o interesse futuro de os testar em amostras mais alargadas. Outra limitação é o facto de os doentes não estarem todos a cumprir exactamente a mesma terapêutica anti-TNF, mas diferentes fármacos biológicos, designadamente: infliximab, adalimumab e etanercept. É possível que, tendo diferentes mecanismos de acção, influenciem o equilíbrio Th1/Th2 de modo diferente. Enquanto o infliximab é um anticorpo monoclonal quimérico, o adalimumab é um anticorpo monoclonal recombinante humanizado IgG1 e o etanercept é uma proteína de fusão que consiste no ligando extracelular do receptor p75 do TNF combinado com uma porção Fc de uma IgG1 humana. Os dois primeiros ligam-se ao TNF solúvel e ao TNF ligado à membrana, enquanto o etanercept se liga predominantemente ao TNF solúvel, mas também, embora em menor grau, ao TNF ligado à membrana e ao TNF- β . São conhecidas diferenças nos efeitos biológicos dos três fármacos, especialmente entre o etanercept e os anticorpos monoclonais, como por exemplo a menor eficácia no tratamento de doenças granulomatosas e a menor incidência de tuberculose nos doentes tratados com o etanercept. Assim, em futuros estudos, seria importante avaliar o impacto da utilização dos diferentes fármacos no desenvolvimento de atopia. Finalmente, seria interessante complementar as presentes observações clínicas com estudos mecanísticos, *in vitro* e em modelo ani-

was not associated with the length of the biological treatment.

Some limitations have to be acknowledged in this study, namely the lack of information on the patients' atopic state prior to beginning treatment with anti-TNF. These data could have allowed us to clarify a possible causal relationship. For the same reason, it would have been important to widen this study, both evaluating patients' atopic state prior to beginning this biological treatment and also prospectively following-up these patients for possible future development of allergic disease, for which allergic sensitisation is a recognised risk factor. The wide confidence intervals obtained underscore the need for caution in interpreting the results and for testing them in wider samples. Another limitation was the fact that the patients were not all undergoing exactly the same anti-TNF treatment, but were on different biological drugs, namely, infliximab, adalimumab and etanercept. It is possible that the different mechanisms of action of these drugs influence the Th1/Th2 balance in a different way. While infliximab is a chimeric monoclonal antibody, adalimumab is a recombinant human IgG1 monoclonal antibody and etanercept is a fusion protein consisting of the extracellular ligand of the p75 TNF receptor combined with the Fc portion of human IgG1. The first two bind to soluble TNF and to membrane TNF while etanercept binds predominantly to soluble TNF and, also to a lesser degree, to membrane TNF and TNF- β . There are known different biological effects of the three drugs, especially between etanercept and the monoclonal antibodies, for example the reduced efficacy in treating granulomatous diseases and the lesser incidence of tuberculosis in patients treated with etanercept. Thus, in future studies it would be important to evaluate the impact of the use of different drugs on the development of atopy. Finally, it would be interesting to complement these clinical observations with mechanistic studies, *in*

mal. Sendo o TNF uma citocina altamente pleiotrópica, os efeitos de um bloqueador da sua função podem não se limitar à dicotomia Th1/Th2, devendo ser também considerados outros potenciais intervenientes, como as células T reguladoras e Th17^{31,32}.

Numa recente revisão da literatura, Rabin e Levinson³³ propõem um interessante modelo em que a inflamação activa com perfil Th1 pode suprimir o desenvolvimento de atopia e a atopia pode suprimir a gravidade, mas não necessariamente o início da autoimunidade. Os mesmos autores chamam a atenção para o facto de o paradigma Th1/Th2 poder contribuir para prever consequências de novos agentes terapêuticos nas doenças alérgicas e autoimunes, isto é, agentes específicos anti-Th1 ou anti-Th2 podem desencadear ou revelar atopia ou autoimunidade subjacentes, respectivamente. De facto, o impacto clínico da sensibilização alérgica nestes doentes tem que ser avaliado, nomeadamente no que respeita ao posterior desenvolvimento de doença alérgica. O facto de não se ter encontrado uma associação entre o tratamento com anti-TNF e a presença de doença alérgica pode estar relacionado com uma questão meramente temporal. De qualquer modo, esta observação impõe que os médicos mantenham um elevado índice de suspeição quanto à possibilidade de futuro desenvolvimento de doença alérgica nos doentes propostos para ou a cumprir terapêutica anti-TNF, com vista a um diagnóstico precoce e a um tratamento atempado. Também em futuros ensaios clínicos e na monitorização pós-comercialização de fármacos biológicos semelhantes deverá ser dada especial atenção ao desenvolvimento de sensibilização e doenças alérgicas.

CONCLUSÃO

Em doentes com artrite reumatóide, o tratamento com anti-TNF está associado à presença de sensibilização alérgica. Esta associação foi independente de outros factores demográficos ou clínicos. No futuro, deverão ser avaliadas

in vitro and in animal models. As TNF is an extremely pleiotropic cytokine, the effects of blocking its function may not be limited to the Th1/Th2 dichotomy and other potential intervenients should also be considered, such as regulatory T and Th17 cells^{31,32}.

In a recent literature review, Rabin and Levinson³³ proposed an interesting model in which active Th1-type inflammation could suppress the development of atopy and atopy could suppress the severity but not necessarily the onset of autoimmunity. The authors highlighted the fact that the Th1/Th2 paradigm could contribute to predicting consequences of new therapeutic agents in allergic and autoimmune diseases, i.e. specific anti-Th1 or anti-Th2 agents could trigger or reveal underlying atopy or autoimmunity, respectively. In fact, the clinical impact of allergic sensitisation in these patients should be studied, namely in what concerns the later development of allergic disease. Not finding an association between treatment with anti-TNF and the presence of allergic disease could purely be related to a matter of time. In any case, physicians should maintain a high index of suspicion as to the possibility of future development of allergic disease in patients proposed for or undergoing treatment with anti-TNF, aiming for an early diagnosis and timely treatment. Future clinical trials and post-market introduction monitoring of similar biological drugs should also pay special attention to the development of allergic sensitisation and allergic disease.

CONCLUSION

In patients with RA, treatment with anti-TNF was associated to allergic sensitisation. This association was independent of other clinical and demographic factors. In the future, the clinical implications of the association found between treatment with anti-TNF and allergic sensitisation should be further evaluated, with special

as implicações clínicas da associação encontrada entre o tratamento anti-TNF e a sensibilização alérgica, dando especial atenção à presença de atopia e doenças alérgicas em doentes com AR propostos para ou já a cumprir tratamento com agentes anti-TNF.

Declaração de conflitos de interesse: nenhum a declarar

Financiamento: Nenhum

Contacto / Contact:

Alexandra Santos

Serviço de Imunoalergologia – Hospitais da Universidade de Coimbra

Praceta Mota Pinto

3000-075 Coimbra, Portugal

Email: alexandrafigueirasantos@gmail.com

attention to the presence of atopy and allergic diseases in RA patients proposed for or undergoing treatment with anti-TNF drugs.

Conflict of interest disclosure: None

Funding: Self-funding

Anexo I. Questionário utilizado para avaliar a presença de doença alérgica na população de doentes com artrite reumatóide

Questionário

	Não	Sim
1. Teve pieira ou chiadeira no peito nos últimos 12 meses ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Se NÃO passe à pergunta 3.		
Se SIM:		
2. Teve falta de ar quando a pieira ou chiadeira estavam presentes?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Acordou devido a falta de ar nos últimos 12 meses ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Teve algum ataque de asma nos últimos 12 meses ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Alguma vez teve asma?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Presentemente está a tomar remédios, incluindo inaladores ou comprimidos para a asma?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Tem rinite, incluindo febre dos fenos?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Já teve espirros ou rinorreia ou congestão nasal sem estar constipado ou com gripe?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Dia	Mês
9. Qual é a data do seu nascimento?	<input type="text"/>	<input type="text"/>
10. Qual é a data de hoje?	<input type="text"/>	<input type="text"/>
	Masc.	Fem.
11. Qual é o seu sexo?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Appendix I. Questionnaire used to assess the presence allergic disease in the population of rheumatoid arthritis patients

Questionnaire

	No	Yes
1. Have you had wheezing or whistling in your chest at any time in the last 12 months ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
If NO please go to question 3.		
If YES:		
2. Have you been at all breathless when the wheezing was present?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Have you been woken by an attack of shortness of breath at any time in the last 12 months ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Have you had an attack of asthma in the last 12 months ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Have you ever had asthma?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Are you currently taking any medicines including inhalers, aerosols or tablets for asthma?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Do you have any nasal allergies, including hay fever?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Have you ever had a problem with sneezing, or a runny or a blocked nose when you did not have a cold or the flu?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Day	Month
9. What is your date of birth?	<input type="text"/>	<input type="text"/>
10. What is today's date?	<input type="text"/>	<input type="text"/>
	Male	Female
11. Are you male or female?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

REFERÊNCIAS / REFERENCES

- Romagnani S. Lymphokine production by human T cells in disease states. *Annu Rev Immunol* 1994; 12:227-57.
- Dolhain RJ, van der Heiden AN, ter Haar NT, Breedveld FC, Miltenburg AM. Shift toward T lymphocytes with a T helper 1 cytokine-secretion profile in the joints of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1996; 39:1961-9.
- Simon AK, Seipelt E, Sieper J. Divergent T-cell cytokine patterns in inflammatory arthritis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994; 91:8562-6.
- Cohen SB, Katsikis PD, Chu CQ, Thomssen H, Webb LM, Maini RN, et al. High level of interleukin-10 production by the activated T cell population within the rheumatoid synovial membrane. *Arthritis Rheum* 1995; 38:946-52.
- Vercelli D, Jabara HH, Lauener RP, Geha RS. IL-4 inhibits the synthesis of IFN-gamma and induces the synthesis of IgE in human mixed lymphocyte cultures. *J Immunol* 1990; 144:570-3.
- Arshad SH, Tariq SM, Matthews S, Hakim E. Sensitization to common allergens and its association with allergic disorders at age 4 years: a whole population birth cohort study. *Pediatrics* 2001; 108:E33.
- Vital EM, Emery P. The development of targeted therapies in rheumatoid arthritis. *J Autoimmun* 2008; 31: 219-227.
- Bazzoni F, Beutler B. The tumor necrosis factor ligand and receptor families. *N Engl J Med* 1996; 334:1717-25.
- Aggarwal BB. Signalling pathways of the TNF superfamily: a double-edged sword. *Nat Rev Immunol* 2003; 3:745-56.
- Machado P, Santos A, Pereira C, Loureiro C, Silva J, Chieira C, et al. Increased prevalence of allergic sensitisation in rheumatoid arthritis patients treated with anti-TNFalpha. *Joint Bone Spine* 2009; 76:508-13.
- Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988; 31:315-24.
- Portuguese guidelines for the use of biological agents in rheumatoid arthritis—December 2007 update. *Acta Reumatol Port* 2007; 32:363-6.
- Burney P, Potts J, Makowska J, Kowalski M, Phillips J, Gnatiuc L, et al. A case-control study of the relation between plasma selenium and asthma in European populations: a GALZEN project. *Allergy* 2008; 63:865-71.
- Heinzerling L, Frew AJ, Bindslev-Jensen C, Bonini S, Bousquet J, Bresciani M, et al. Standard skin prick testing and sensitization to inhalant allergens across Europe – a survey from the GALEN network. *Allergy* 2005; 60:1287-300.
- van der Heijde DM, van 't Hof M, van Riel PL, van de Putte LB. Development of a disease activity score based on judgment in clinical practice by rheumatologists. *J Rheumatol* 1993; 20:579-81.
- Mangge H, Gindl S, Kenzian H, Schauenstein K. Atopic dermatitis as a side effect of anti-tumor necrosis factor-alpha therapy. *J Rheumatol* 2003; 30:2506-7.
- Chan JL, Davis-Reed L, Kimball AB. Counter-regulatory balance: atopic dermatitis in patients undergoing infliximab infusion therapy. *J Drugs Dermatol* 2004; 3:315-8.
- Vestergaard C, Deleuran M, Kragballe K. Two cases of atopic dermatitis-like conditions induced in psoriasis patients treated with infliximab. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007; 21:1272-4.
- Briolay J, Dechanet J, Blanchard D, Banchereau J, Miossec P. Interleukin 4 inhibits polyclonal immunoglobulin secretion and cytokine production by peripheral blood mononuclear cells from rheumatoid arthritis patients. *J Clin Immunol* 1992; 12:36-44.
- Essner R, Rhoades K, McBride WH, Morton DL, Economou JS. IL-4 down-regulates IL-1 and TNF gene expression in human monocytes. *J Immunol* 1989; 142:3857-61.
- Saoudi A, Kuhn J, Huygen K, de Kozak Y, Velu T, Goldman M, et al. TH2 activated cells prevent experimental autoimmune uveoretinitis, a TH1-dependent autoimmune disease. *Eur J Immunol* 1993; 23:3096-103.
- Bessis N, Boissier MC, Ferrara P, Blankenstein T, Fradelizi D, Fournier C. Attenuation of collagen-induced arthritis in mice by treatment with vector cells engineered to secrete interleukin-13. *Eur J Immunol* 1996; 26:2399-403.
- Cua DJ, Hinton DR, Stohlman SA. Self-antigen-induced Th2 responses in experimental allergic encephalomyelitis (EAE)-resistant mice. Th2-mediated suppression of autoimmune disease. *J Immunol* 1995; 155:4052-9.
- Liblau RS, Singer SM, McDevitt HO. Th1 and Th2 CD4+ T cells in the pathogenesis of organ-specific autoimmune diseases. *Immunol Today* 1995; 16:34-8.
- O'Driscoll BR, Milburn HJ, Kemeny DM, Cochrane GM, Panayi GS. Atopy and rheumatoid arthritis. *Clin Allergy* 1985; 15:547-53.
- Hassan WU, Keaney NP, Holland CD, Kelly CA. Bronchial reactivity and airflow obstruction in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1994; 53:511-4.
- Olsson AR, Wingren G, Skogh T, Svernell O, Ernerudh J. Allergic manifestations in patients with rheumatoid arthritis. *APMIS* 2003; 111:940-4.
- 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 (Oxford)* 2000; 39:1020-6.
- 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.
- Rudwaleit M, Andermann B, Alten R, Sorensen H, Listing J, Zink A, et al. Atopic disorders in ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2002; 61:968-74.
- Boissier MC, Assier E, Falgarone G, Bessis N. Shifting the imbalance from Th1/Th2 to Th17/treg: the changing rheumatoid arthritis paradigm. *Joint Bone Spine* 2008; 75:373-5.
- Steinman L. A brief history of T(H)17, the first major revision in the T(H)1/T(H)2 hypothesis of T cell-mediated tissue damage. *Nat Med* 2007; 13:139-45.
- Rabin RL, Levinson AI. The nexus between atopic disease and autoimmunity: a review of the epidemiological and mechanistic literature double dagger. *Clin Exp Immunol* 2008; 153: 19-30.