

Baixa prevalência das manifestações extra-articulares renais, cardíacas, pulmonares e neurológicas nas espondiloartrites: análise do Registro Brasileiro de Espondiloartrites

Carlos Ewerton Maia Rodrigues¹, Walber Pinto Vieira², Adriana B. Bortoluzzo³, Célio Roberto Gonçalves⁴, José Antonio Braga da Silva⁵, Antonio Carlos Ximenes⁶, Manoel B. Bértolo⁷, Sandra L. E. Ribeiro⁸, Mauro Keiserman⁹, Rita Menin¹⁰, Thelma L. Skare¹¹, Sueli Carneiro¹², Valderílio F. Azevedo¹³, Elisa N. Albuquerque¹⁴, Washington A. Bianchi¹⁵, Rubens Bonfiglioli¹⁶, Cristiano Campanholo¹⁷, Hellen M. S. Carvalho¹⁸, Izaias P. Costa¹⁹, Angela P. Duarte²⁰, Charles L. Kohem²¹, Nocy H. Leite²², Sonia A. L. Lima²³, Eduardo S. Meirelles²⁴, Ivânio A. Pereira²⁵, Marcelo M. Pinheiro²⁶, Elizandra Polito²⁷, Gustavo G. Resende²⁸, Francisco Airton C. Rocha²⁹, Mittermayer B. Santiago³⁰, Maria de Fátima L. C. Sauma³¹, Valeria Valim³², Percival D. Sampaio-Barros³³

RESUMO

Objetivo: Descrever as manifestações extra-articulares (cardíacas, renais, pulmonares e neurológicas) geralmente não relacionadas às espondiloartrites (EpA) em uma grande coorte de pacientes brasileiros. **Métodos:** Este estudo retrospectivo analisou 1.472 pacientes com o diagnóstico de EpA atendidos em 29 centros distribuídos pelas cinco principais regiões geográficas do Brasil, integrantes do Registro Brasileiro de Espondiloartrites. Todos os pacientes foram avaliados para a prevalência das principais manifestações extra-articulares (cardíacas, renais, pulmonares e neurológicas), divididas por diagnóstico [espondilite anquilosante (EA), artrite psoriásica (AP), artrite reativa (ARE), artrite associada a doença inflamatória intestinal (DII), EpA indiferenciada (EI) e EpA juvenil] e por forma clínica (axial, periférica, mista e entesítica). **Resultados:** Dentre os pacientes avaliados com EpA, 963 apresentavam EA, 271 AP, 49 ARE, 48 artrite associada a DII, 98 EI e 43 EpA juvenil. Acometimento cardíaco foi observado em 44 pacientes (3,0%), seguido por acometimento pulmonar em 19 (1,3%), renal em 17 (1,2%) e neurológico em 13 pacientes (0,9%). A maioria dos casos de acometimento visceral ocorreu nos pacientes com EA ou AP e naqueles com forma clínica mista (axial e periférica) e/ou predominantemente axial. **Conclusão:** As manifestações extra-articulares cardíacas, renais, pulmonares e neurológicas são muito pouco frequentes nas EpA, variando de 0,9%–3% nesta grande coorte brasileira, estando mais associadas a EA e AP.

Palavras-chave: espondiloartropatias, neurologia, cardiologia, pneumologia, nefrologia.

© 2012 Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

INTRODUÇÃO

As espondiloartrites (EpA) englobam um conjunto de doenças reumáticas de origem imunológica com padrão familiar que apresentam características em comum, dentre elas a dor axial inflamatória, a artrite periférica, as entesites e a uveíte associada à sacroiliíte em indivíduos com predisposição genética (ligada ao antígeno de histocompatibilidade HLA-B27).¹ Esse

conjunto de doenças inclui a espondilite anquilosante (EA), a artrite psoriásica (AP), a artrite reativa (ARE), as artrites associadas à doença inflamatória intestinal (DII) e as espondiloartrites indiferenciadas (EI).

Nesse amplo contexto, outros sistemas orgânicos podem estar envolvidos. Consideramos manifestações extra-articulares todas as condições e sintomas que não são diretamente relacionados ao sistema articular.² Essas manifestações

Recebido em 24/10/2011. Aprovado, após revisão, em 05/03/2012. Percival Sampaio-Barros declara ter recebido *grant* de pesquisa da Federico Foundation. Os demais autores declaram a inexistência de conflito de interesse. Suporte Financeiro: A versão eletrônica do Registro Brasileiro de Espondiloartrites é mantida por doação do laboratório Wyeth/Pfizer Brasil, que não influencia na captação e análise dos dados, nem na redação e publicação dos artigos. Registro Brasileiro de Espondiloartrites.

As titulações dos autores estão descritas ao final deste artigo.

Correspondência para: Dr. Carlos Ewerton Maia Rodrigues. Serviço de Reumatologia, Hospital Geral de Fortaleza. Rua Ávila Goulart, 900 – Papicu. CEP: 60175-295. Fortaleza, CE, Brasil. E-mail: carlosewerton@hotmail.com

podem ser divididas em dois grupos: aquelas relacionadas ao conceito das EpA, como o envolvimento de pele, olho, intestino ou aparelho urogenital, e aquelas refletindo mais um processo inflamatório crônico de longa evolução, que envolveria pulmão, coração, rins e sistema nervoso.² As manifestações relacionadas às EpA são relativamente frequentes (20%–60%),³ podendo ocorrer a qualquer momento da evolução da doença, e podem algumas vezes ser relacionadas ao processo inflamatório axial e periférico. Por outro lado, as manifestações renais, cardíacas, pulmonares e neurológicas são muito raras (1%–5%), frequentemente subclínicas, ocorrendo geralmente associadas à doença de longa evolução, e não são relacionadas às manifestações articulares.²

Desse modo, o objetivo deste estudo foi descrever a prevalência das manifestações extra-articulares das EpA em pacientes brasileiros a partir de um banco de dados nacional, que englobou os principais centros terciários do Brasil, com enfoque para as manifestações renais, pulmonares, cardíacas e neurológicas.

MATERIAL E MÉTODOS

Este artigo representa um estudo descritivo e transversal desenvolvido por vários centros de atenção terciária no Brasil, participantes do Registro Brasileiro de Espondiloartrites (RBE), representando as cinco macrorregiões brasileiras, com pacientes atendidos no período entre janeiro de 2006 e dezembro de 2009. Um protocolo comum de investigação foi aplicado a 1.472 pacientes consecutivos com diagnóstico de EpA. O diagnóstico de EA foi considerado quando os pacientes preenchiam os critérios de Nova York modificados;⁴ AP quando preenchiam os critérios de Moll e Wright;⁵ ARe quando oligoartrite inflamatória assimétrica de membros inferiores estava associada a entesopatia e/ou dor lombar inflamatória após infecções entérica e/ou urogenital;⁶ e artrite associada à DII nos casos de dor axial inflamatória e/ou acometimento articular periférico associado à DII (doença de Chron ou colite ulcerativa).⁷ EpA juvenil foi considerada quando os pacientes iniciavam os sintomas de uma EpA antes dos 16 anos de idade.⁷

Os pacientes foram avaliados para a prevalência das principais manifestações extra-articulares (cardíacas, pulmonares, renais e neurológicas). Foram consideradas as manifestações descritas na Tabela 1. Os pacientes foram avaliados quanto aos diagnósticos clínicos (EA, AP, ARe, artrite associada à DII, EI e EpA juvenil) e quanto às formas clínicas (axial, periférica, entesítica e mista).

Tabela 1

Manifestações extra-articulares nas espondiloartrites

Manifestações extra-articulares	Manifestações clínicas
Cardíacas	Aortite; insuficiência aórtica; distúrbios de condução; bloqueio de ramo e de condução atrioventricular (AV)
Renais	Amiloidose secundária; nefropatia por IgA
Pulmonares	Fibrose de lobo superior e espessamento pleural
Neurológicas	Síndrome da cauda equina

RESULTADOS

Acometimento cardíaco

Em um conjunto de 1.472 pacientes com diagnóstico de EpA, 44 (3%) apresentaram acometimento cardíaco, notadamente distúrbios de condução e bloqueios de ramo. Com relação ao diagnóstico clínico, o acometimento cardíaco foi mais frequente na EA e na AP; não houve caso de acometimento cardíaco na artrite associada à DII (Tabela 2). Com relação à forma clínica, foi mais frequente nas formas mista e axial (Tabela 3).

Acometimento pulmonar

Acometimento pulmonar foi referido por 19 pacientes (1,3%), que apresentavam fibrose pulmonar (apical e/ou achados inespecíficos) e espessamento pleural. Houve franco predomínio das alterações pulmonares nos pacientes com EA (Tabela 2). Quanto à forma clínica, predominaram os acometimentos misto e axial (Tabela 3).

Acometimento renal

Dezessete pacientes (1,2%) apresentaram comprometimento renal; alguns tiveram diagnóstico de nefropatia por IgA, e os demais mantinham quadro de hematúria crônica sem elucidação diagnóstica. Dentre os pacientes com comprometimento renal houve predomínio de EA e AP (Tabela 2). Quanto à forma clínica, predominou o quadro misto (Tabela 3).

Acometimento neurológico

Treze pacientes (0,9%) apresentaram envolvimento neurológico, predominantemente parestesias em membros inferiores, dificultando a deambulação; cinco pacientes tiveram diagnóstico confirmado de síndrome da cauda equina. Dentre os pacientes com comprometimento neurológico houve predomínio de EA (Tabela 2) e de forma clínica mista (Tabela 3).

Tabela 2

Prevalência das manifestações extra-articulares nas espondiloartrites divididas por diagnóstico clínico

Diagnóstico clínico das espondiloartrites (n = 1.472)	Manifestações extra-articulares			
	Cardíacas (n = 44)	Renais (n = 17)	Pulmonares (n = 19)	Neurológicas (n = 13)
EA primária	29 (2%)	5 (0,3%)	14 (1,0%)	8 (0,5%)
EA + psoríase	1 (0,1%)	1 (0,1%)	0	0
AP	11 (0,7%)	6 (0,4%)	1 (0,1%)	3 (0,2%)
ARe	1 (0,1%)	1 (0,1%)	1 (0,1%)	0
EI	1 (0,1%)	0	1 (0,1%)	0
EA + DII	0	0	1 (0,1%)	0
Artrite + DII	0	1 (0,1%)	0	1 (0,1%)
EpA juvenil	1 (0,1%)	3 (0,2%)	1 (0,1%)	1 (0,1%)

EA: espondilite anquilosante; AP: artrite psoriásica; ARe: artrite reativa; EI: espondiloartrites indiferenciadas; DII: doença intestinal inflamatória; EpA juvenil: espondiloartrite juvenil.

Tabela 3

Prevalência das manifestações extra-articulares das espondiloartrites por forma clínica

Manifestações extra-articulares	Forma clínica das espondiloartrites (n = 1.472)			
	Axial	Periférica	Mista	Entesítica
Cardíacas (n = 44)	12 (0,8%)	6 (0,4%)	25 (1,7%)	1 (0,1%)
Renais (n = 17)	2 (0,1%)	2 (0,1%)	13 (0,9%)	0
Pulmonares (n = 19)	9 (0,7%)	0	10 (0,7%)	0
Neurológicas (n = 13)	2 (0,1%)	2 (0,1%)	9 (0,5%)	0

DISCUSSÃO

Este é o primeiro estudo que descreve as principais manifestações extra-articulares das EpA em um grande número de pacientes brasileiros, englobando indivíduos representativos das cinco regiões geográficas do país. As manifestações extra-articulares sistêmicas, apesar de raras, apresentam alta morbidade, devendo, portanto, ser diagnosticadas e tratadas precocemente.

Sintomas cardíacos em pacientes com EA são raramente referidos – a doença cardíaca ocorre em 2%–10% dos pacientes, principalmente naqueles com doença de longa evolução e com nenhuma associação à atividade da doença articular.² Nos indivíduos HLA-B27 positivos poderia ocorrer uma síndrome caracterizada por insuficiência aórtica (com regurgitação isolada, sem estenose) associada à dilatação da raiz da aorta e fibrose com retração das cúspides, que também poderia cursar com bloqueio atrioventricular completo acompanhado

de endarterite obliterativa das pequenas artérias.⁸ A ocorrência de bloqueio atrioventricular grau III requerendo marca-passo sem causa definida em homens jovens parece estar associada à maior prevalência do HLA-B27,⁹ podendo ser considerada uma EI.¹⁰ Já a ocorrência de insuficiência aórtica nas EpA não é frequente atualmente,^{11,12} como não o foi clinicamente no presente estudo. Nesta coorte brasileira, observamos 3% de acometimento cardíaco entre 1.472 pacientes avaliados, com predomínio nos pacientes com EA e AP, e forma clínica mista, seguida da forma axial.

Nos últimos anos, tanto EA quanto AP parecem estar associadas a um aumento da morbidade e mortalidade cardiovascular.^{13,14} Extenso estudo comparando 28.208 pacientes com artrite reumatoide (AR), 3.066 com AP e 1.843 com EA com a população normal norte-americana revelou que tanto as doenças cardiovasculares quanto seus fatores de risco são mais frequentes na AR, na AP e na EA em relação a um grupo-controle pareado.¹⁵ Neste estudo brasileiro não foi avaliada ativamente a ocorrência de síndrome metabólica nos pacientes com EpA, o que deve ser objeto de estudo na segunda fase do RBE.

O envolvimento pulmonar na EA é incomum, e sua ocorrência é estimada em menos de 1% dos pacientes, principalmente na doença severa e de longa evolução.¹⁶ Observamos 1,3% de acometimento pulmonar nos pacientes com EpA, predominando as alterações fibróticas inespecíficas nas tomografias de alta resolução nos pacientes com EA. Estudos tomográficos, geralmente em pacientes com EA, têm também encontrado alterações tomográficas inespecíficas.^{17–19} Essas alterações geralmente não têm relação direta com a evolução da doença. Envolvimento das articulações costovertebrais e anquilose da coluna torácica levarão à limitação da expansão torácica, o que pode afetar a capacidade respiratória do paciente, mas raramente leva a distúrbio respiratório restritivo, porque a função diafragmática está preservada.²

O acometimento renal sintomático costuma ser raro nos pacientes com EpA. A nefropatia por IgA é descrita em pacientes espondilíticos há décadas, caracterizada por hematuria e proteinúria (geralmente leves), com biópsia renal revelando depósitos mesangiais de IgA, sem mau prognóstico.²⁰ O achado mais frequente da investigação do acometimento renal nas EpA é a hematuria, geralmente microscópica; nesses casos, além da nefropatia por IgA deve-se pensar em nefropatia intersticial por anti-inflamatório não hormonal ou litíase renal.^{21–23} Neste trabalho multicêntrico brasileiro, apenas 1,2% dos pacientes apresentavam quadro renal, preferencialmente hematuria crônica sem causa específica. Recente estudo nacional encontrou hematuria microscópica intermitente em 44,7% de 76 pacientes

espondilíticos, dos quais apenas 10,5% dos casos poderiam ter etiologia glomerular.²⁴

A amiloidose renal, não descrita nesta coorte e muito raramente descrita nas séries latino-americanas,²⁵ costuma ser mais frequente em pacientes europeus com EpA. Ela foi causa de óbito em 13% dos pacientes espondilíticos de uma coorte finlandesa acompanhada por longo prazo.²⁶ Estudo espanhol utilizando o método de aspiração de gordura abdominal encontrou amiloidose em 7% de 107 pacientes avaliados.²⁷

O envolvimento neurológico nas EpA é uma manifestação clínica encontrada quase exclusivamente na EA. Em nossa coorte, dos 13 pacientes que apresentaram manifestações neurológicas, oito tinham EA. As alterações neurológicas descritas na literatura com mais frequência são a subluxação atlantoaxial e a síndrome da cauda equina.^{28,29} Uma revisão recente da literatura avaliando a evolução das complicações neurológicas após fratura de coluna revelou mortalidade de 17,7% após três meses.³⁰

Em conclusão, manifestações extra-articulares (cardíacas, renais, pulmonares e neurológicas) são extremamente raras nas EpA em pacientes brasileiros, variando de 0,9%–3%, condizente com os dados da literatura.¹ Tais manifestações devem ser consideradas em pacientes com doença refratária e

de longa evolução. O diagnóstico exige forte grau de suspeição clínica, em virtude de os sintomas serem inespecíficos e muitas vezes subclínicos; *check-up* inicial e controle regular dessas manifestações devem, portanto, ser parte necessária do acompanhamento desses pacientes.

REFERENCES

REFERÊNCIAS

1. Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, Brandt J, Braun J, Burgos-Vargas R *et al.* The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68(Suppl 2):ii1–44.
2. Mielants H, Van den Bosh F. Extra-articular manifestations. *Clin Exp Rheumatol* 2009; 27(4 Suppl. 55):S56–61.
3. Vander Cruyssen B, Ribbens C, Boonen A, Mielants H, de Vlam K, Lenaerts J *et al.* The epidemiology of ankylosing spondylitis and the commencement of anti-TNF therapy in daily rheumatology practice. *Ann Rheum Dis* 2007; 66(8):1072–7.
4. Van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum* 1984; 27(4):361–8.
5. Moll JMH, Wright V. Psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1973; 3(1):55–78.
6. Kingsley G, Sieper J. Third International Workshop on Reactive Arthritis. 23-26 September 1995, Berlin, Germany. Report and abstracts. *Ann Rheum Dis* 1996; 55(8):564–84.

1. Doutor em Ciências Médicas, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – FMUSP; Professor-Assistente, Universidade de Fortaleza – Unifor; Reumatologista do Hospital Geral de Fortaleza
2. Chefe do Serviço de Reumatologia, Hospital Geral de Fortaleza
3. Estatística, Instituto de Ensino e Pesquisa – Insper
4. Reumatologista, Hospital das Clínicas, HC-FMUSP
5. Reumatologista, Universidade de Brasília – UnB
6. Doutor em Reumatologia, FMUSP; Reumatologista, Hospital Geral de Goiânia
7. Reumatologista, Universidade Estadual de Campinas – Unicamp
8. Reumatologista, Universidade Federal do Amazonas – UFAM
9. Reumatologista da Pontifícia Universidade Católica de Porto Alegre – PUC-RS
10. Reumatologista, Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto – FAMERP/SP
11. Reumatologista, Hospital Evangélico de Curitiba
12. Reumatologista, Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ
13. Reumatologista, Universidade Federal do Paraná – UFPR
14. Reumatologista, Universidade do Estado do Rio de Janeiro – UERJ
15. Reumatologista, Santa Casa da Misericórdia do Rio de Janeiro – SCMRJ
16. Reumatologista, Pontifícia Universidade Católica de Campinas – PUC-Campinas
17. Reumatologista, Santa Casa de Misericórdia de São Paulo – SCMSP
18. Reumatologista, Hospital de Base de Brasília
19. Reumatologista, Universidade Federal do Mato Grosso do Sul – UFMS
20. Reumatologista, Universidade Federal de Pernambuco – UFPE
21. Reumatologista, Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS
22. Reumatologista, Fundação Técnico-Educacional Souza Marques – FTESM
23. Reumatologista, Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo
24. Ortopedista, FMUSP
25. Reumatologista, Universidade Federal de Santa Catarina – UFSC
26. Reumatologista, Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP
27. Reumatologista, Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte – SCMBH
28. Reumatologista, Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG
29. Reumatologista, Universidade Federal do Ceará – UFC
30. Reumatologista, Escola de Saúde Pública da Bahia – ESP-BA
31. Reumatologista, Universidade Federal do Pará – UFPA
32. Reumatologista, Universidade Federal do Espírito Santo – UFES
33. Reumatologista, FMUSP

7. Bergfeldt L. HLA-B27-associated cardiac disease. *Ann Intern Med* 1997; 127(8 Pt 1):621–9.
8. Peeters AJ, ten Wolde S, Sedney MI, de Vries RR, Dijkmans BA. Heart conduction disturbance: an HLA-B27 associated disease. *Ann Rheum Dis* 1991; 50(6):348–50.
9. Brunner F, Kunz A, Weber U, Kissling R. Ankylosing spondylitis and heart abnormalities: do cardiac conduction disorders, valve regurgitation and diastolic dysfunction occur more often in male patients with diagnosed ankylosing spondylitis for over 15 years than in the normal population? *Clin Rheumatol* 2006; 25(1):24–9.
10. Palazzi C, D'Angelo S, Lubrano E, Olivieri I. Aortic involvement in ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol* 2008; 26(3 Suppl. 49):S131–4.
11. Eder L, Sadek M, McDonald-Blumer H, Gladman DD. Aortitis and spondyloarthritis – an unusual presentation: case report and review of the literature. *Semin Arthritis Rheum* 2010; 39(6):510–4.
12. Peters M, van der Horst-Bruinsma IE, Dijkmans BA, Nurmohamed MT. Cardiovascular risk profile of patients with spondyloarthropathies, particularly ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 2004; 34(3):585–92.
13. Heeneman S, Daemen MJ. Cardiovascular risks in spondyloarthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2007; 19(4):358–62.
14. Han C, Robinson DW Jr., Hackett MV, Paramore LC, Fraeman KH, Bala MV. Cardiovascular disease and risk factors in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2006; 33(11):2167–72.
15. Rosenow E, Strimlan CV, Muhm JR, Ferguson RH. Pleuropulmonary manifestations of ankylosing spondylitis. *Mayo Clin Proc* 1977; 52(10):641–9.
16. Casserly IP, Fenlon HM, Breatnach E, Sant SM. Lung findings on high-resolution computed tomography in idiopathic ankylosing spondylitis – correlation with clinical findings, pulmonary function testing and plain radiograph. *Br J Rheumatol* 1997; 36(6):677–82.
17. El Maghraoui A, Chaouir S, Abid A, Bezza A, Tabache F, Achemlal L *et al.* Lung findings on thoracic high-resolution computed tomography in patients with ankylosing spondylitis. Correlations with disease duration, clinical findings and pulmonary function testing. *Clin Rheumatol* 2004; 23(2):123–8.
18. Sampaio-Barros PD, Cerqueira EM, Rezende SM, Maeda L, Conde RA, Zanardi VA *et al.* Pulmonary involvement in ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol* 2007; 26(2):225–30.
19. Bruneau C, Villiaumey J, Avouac B, Martigny J, Laurent J, Pichot A *et al.* Seronegative spondyloarthropathies and IgA glomerulonephritis: a report of four cases and a review of the literature. *Semin Arthritis Rheum* 1986; 15(3):179–84.
20. Strobel ES, Frithschka E. Renal diseases in ankylosing spondylitis: review of the literature illustrated by case reports. *Clin Rheumatol* 1998; 17(6):524–30.
21. Vilar MJ, Cury SE, Ferraz MB, Sesso R, Atra E. Renal abnormalities in ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol* 1997; 26(1):19–23.
22. Lange U, Stapfer G, Ditting T, Geiger H, Teichmann J, Müller-Ladner U *et al.* Pathologic alterations of the heart and the kidney in patients with ankylosing spondylitis. *Eur J Med Res* 2007; 12(12):573–81.
23. Azevedo DC, Ferreira GA, Carvalho MA. Nefropatia por IgA em portadores de espondiloartrites acompanhados no Serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas da UFMG. *Rev Bras Reumatol* 2011; 51(5):412–22.
24. Gallinaro AL, Ventura C, Barros PD, Gonçalves CR. Spondyloarthritis: analysis of a Brazilian series compared with a large Ibero-American registry (RESPONDIA group). *Rev Bras Reumatol* 2010; 50(5):581–9.
25. Lehtinen K. Mortality and causes of death in 398 patients admitted to hospital with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 1993; 52(3):174–6.
26. Gratacos J, Orellana C, Sanmarti R, Sole M, Collado A, Gomez-Casanovas E *et al.* Secondary amyloidosis in ankylosing spondylitis. A systematic survey of 137 patients using abdominal fat aspiration. *J Rheumatol* 1997; 24(5):912–5.
27. Hunter T. The spinal complications of ankylosing spondylitis. *Semin Arthritis Rheum* 1989; 19(3):172–82.
28. Ahn NU, Ahn UM, Nallamshetty L, Springer BD, Buchowski JM, Funches L *et al.* Cauda equina syndrome in ankylosing spondylitis (the CES-AS syndrome): meta-analysis of outcomes after medical and surgical treatments. *J Spinal Disord* 2001; 14(5):427–33.
29. Ramos-Remus C, Gomez-Vargas A, Hernandez-Chavez A, Gamez-Nava JI, Gonzalez-Lopez L, Russell AS. Two year followup of anterior and vertical atlantoaxial subluxation in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 1997; 24(3):507–10.
30. Westerveld LA, Verlaan JJ, Oner FC. Spinal fractures in patients with ankylosing spinal disorders: a systematic review of the literature on treatment, neurological status and complications. *Eur Spine J* 2009; 18(2):145–56.