

REVISIÓN DE LITERATURA

Diagnóstico temprano de las espondiloartropatías

Luis Alonso González Naranjo¹, John D. Londoño², Rafael Raúl Valle³

Resumen

Las espondiloartropatías son un grupo de enfermedades inflamatorias crónicas, de las cuales se destacan especialmente la espondilitis anquilosante, artritis reactiva, artritis psoriásica, artritis asociada con la enfermedad inflamatoria intestinal y las espondiloartropatías indiferenciadas. Los subgrupos más comunes de espondiloartropatías son la espondilitis anquilosante y la espondiloartropatía indiferenciada. El diagnóstico de la espondilitis anquilosante se basa especialmente en los hallazgos radiológicos inequívocos de sacroiliítis de grado 2 bilateralmente o grado 3 unilateralmente. Sin embargo en la fase temprana de la enfermedad, los estudios radiológicos no son lo suficientemente sensibles como para mostrar la presencia de sacroiliítis y por lo general pueden tardar varios años para detectar la presencia de sacroiliítis radiológica; de esta manera el diagnóstico de espondilitis anquilosante puede tardar hasta 8 a 11 años luego del inicio de los síntomas; como consecuencia de ello, el diagnóstico de espondiloartropatía con compromiso axial en ausencia de sacroiliítis radiológica es de gran dificultad para el reumatólogo. En los estadios tempranos, el test de HLA B27 y la resonancia magnética de articulaciones sacroiliacas son útiles en el diagnóstico temprano. En presencia de dolor crónico de espalda la probabilidad de espondiloartropatía axial

es de un 5% y aumenta a un 14% en presencia de dolor de espalda inflamatorio; la probabilidad de espondiloartropatía axial aumenta a un 90% en presencia de = 3 hallazgos de espondiloartropatías (talagia, uveítis, dactilitis, historia familiar positiva, dolor glúteo alternante, psoriasis, enfermedad inflamatoria intestinal, artritis asimétrica, respuesta favorable a los antiinflamatorios no esteroideos). De otra parte, la positividad del HLA B27 y la resonancia magnética aumentan la probabilidad de la enfermedad, en especial en aquellos casos que no presentan otros hallazgos de espondiloartropatías o que presentan 1 a 2 manifestaciones de espondiloartropatías. En pacientes con espondiloartropatía psoriásica o asociada con la enfermedad inflamatoria intestinal el uso del HLA B27 es de valor limitado, ya que estas entidades por lo general tienen una asociación negativa con el HLA B27. También se debe tener en cuenta, que la utilidad del HLA B27 y sus diferentes subtipos difiere entre los diferentes grupos étnicos y su valor en el diagnóstico depende de la probabilidad pre-test individual de cada caso.

Palabras Clave: espondiloartropatías seronegativas, espondilitis anquilosante, diagnostico temprano.

Summary

Spondyloarthropathies are a cluster of chronic inflammatory diseases that primarily include ankylosing spondylitis, reactive arthritis, psoriatic arthritis, arthritis associated with inflammatory bowel diseases and undifferentiated spondylo-

1 Médico Internista Universidad de Antioquia, Residente de Reumatología Universidad de Antioquia, Medellín.

2 Médico Internista y Reumatólogo Hospital Militar Central, Santa Fe de Bogotá.

3 Médico Internista y Reumatólogo Hospital Militar Central, Santa Fe de Bogotá.

Recibido para publicación: junio 24 de 2005.
Aceptado en forma revisada: agosto 19 de 2005.

arthropathies. The most common subgroups of spondyloarthropathies are ankylosing spondylitis and undifferentiated spondyloarthropathy. The diagnosis of ankylosing spondylitis is mainly based on unequivocal radiographic sacroiliitis of at least grade 2 bilaterally or grade 3 unilaterally. However, in the early phase of disease, conventional radiographs are often too insensitive to show sacroiliitis and it usually takes several years for definite radiographic sacroiliitis to evolve. Thus, the diagnosis of ankylosing spondylitis is commonly delayed by 8 to 11 years after the onset of symptoms. As a result, diagnosing axial spondyloarthropathy in the absence of radiographic sacroiliitis is very difficult to rheumatologists. In the early phase of disease, HLA B27 test and magnetic resonance imaging of sacroiliac joints may be helpful to the early diagnosis. In the presence of chronic low back pain the probability of axial spondyloarthropathy is about 5% and is about 14% if the back pain is inflammatory. The presence of = 3 features of spondyloarthropathy (heel pain, uveitis, dactylitis, positive family history, alternating buttock pain, psoriasis, inflammatory bowel disease, asymmetrical arthritis, positive response to anti-inflammatory drugs) increase the probability of axial spondyloarthropathy to 90%. Both, the positive HLA B27 and magnetic resonance imaging with signs of sacroiliitis increase the probability of spondyloarthropathy, particularly in patients without spondyloarthro-

pathies features or with only 1 or 2 features. Since ankylosing spondylitis in association with psoriasis and inflammatory bowel disease is often HLA B27 negative, this test is of limited value under these circumstances. Is important to consider that usefulness of testing for HLA B27 and its subtypes differs among ethnic groups and its value for diagnosis depends on the individual pre-test probability in each case.

Key Words: seronegative spondyloarthropathies, ankylosing spondylitis, early diagnosis.

Las espondiloartropatías (EAS) son un grupo de enfermedades reumatológicas crónicas e inflamatorias, que comparten diferentes manifestaciones clínicas, radiológicas, asociación con el HLA-B27 y una alta tendencia familiar ¹ (Tabla 1 y 2). De este grupo de enfermedades hacen parte: la espondilitis anquilosante, la cual es la forma más típica de las espondiloartropatías (EsAs), la artritis reactiva, la espondiloartropatía psoriásica, las formas asociadas a enfermedad inflamatoria intestinal (Enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa) y unas formas no definidas, que se han denominado espondiloartropatías indiferenciadas ^{2,4,6}. La presentación clínica de este grupo de enfermedades se caracteriza por compromiso del esqueleto axial, compromiso articular periférico, entesopatías y hallazgos extraarticulares ³. Las formas tempranas de espondilitis anquilosante pueden clasificarse en un comienzo como espondiloartropatía indiferenciada⁵.

Tabla 1. Manifestaciones clínicas de las espondiloartropatías

Sacroiliítis radiológica con o sin espondilitis
Artritis inflamatoria, asimétrica y periférica de predominio en extremidades inferiores
Dactilitis y entesitis
Asociación con enfermedad inflamatoria intestinal
Asociación con psoriasis y otras lesiones mucocutáneas
Uveitis anterior
Alta incidencia familiar
Aortitis y bloqueo cardíaco
Fuerte asociación con el HLA B27
Ausencia de factor reumatoide, nódulos subcutáneos y otras manifestaciones extraarticulares de artritis reumatoide

Tabla 2. Asociación del HLA B27 con espondiloartropatías en poblaciones de Europa Occidental.

Enfermedad	Prevalencia aproximada del HLA B27 (%)
Espondilitis anquilosante	90
Artritis reactiva	40-80
Espondiloartropatía juvenil	70
Espondilitis enteropática	35-75
Espondiloartropatía psoriásica	40-50
Espondiloartropatía indiferenciada	70
Uveitis anterior aguda	50
Insuficiencia aórtica con bloqueo cardíaco	80
Población sana	8

Epidemiología de las EsAs

Las EsAs son un grupo de enfermedades reumatológicas comunes, con una prevalencia del 0.5 - 1.9% y por lo tanto pueden ser tan o más frecuentes que la artritis reumatoide⁷⁻⁹. Actualmente se cree que las EsAs tienen una prevalencia dos veces mayor de la considerada anteriormente. Existe una amplia variación en la prevalencia de la enfermedad de acuerdo a la frecuencia del HLA B27 en las diferentes poblaciones y grupos étnicos estudiados. La prevalencia de las espondiloartropatías en personas con HLA B27 positivo es del 13.6% y 0.8% entre quienes son HLA B27 negativos^{4, 7}. La prevalencia del HLA B27 es alta en las poblaciones del círculo polar ártico y en las regiones subárticas de Europa, Asia y Norte América, mientras que es relativamente poco común en la Micronesia y virtualmente ausente en poblaciones de la Polinesia, Sur América, en el sur del África y en aborígenes de Australia; por lo tanto existe un mayor riesgo para desarrollar espondilitis anquilosante en aquellas poblaciones del hemisferio norte¹². La prevalencia más alta del HLA B27 (aproximadamente un 50%) ha sido descrita entre indios Haida, habitantes de las islas Queen Charlotte de la Columbia Británica en Canadá, en quienes la sacroilítis ocurre en el 10% de la población masculina adulta²⁰⁻²². En un estudio realizado en Brittany, Francia, la prevalencia de las EsAs fue del 0.47%, similar a la de la

artritis reumatoide que fue del 0,62%⁸. En Berlín, Alemania, donde la frecuencia del HLA B27 es del 9,3%, la prevalencia estimada de las EsAs es del 1.9%, de la espondilitis anquilosante es del 0.86%, de las espondiloartropatías indiferenciadas del 0,67% y de la artritis psoriásica del 0,29%⁷; en Finlandia la prevalencia de la espondilitis anquilosante es del 0.15%¹⁰ y en Noruega del 1.1-1.4%⁹. En Alaska la prevalencia estimada de las EsAs es del 2.5%, mientras que la prevalencia del HLA B27 en esta población varía entre el 25% al 40%¹¹. En japoneses, las EsAs son relativamente raras; en esta población la prevalencia del HLA B27 es del 0.5% al 1%; sin embargo, el HLA B27 tiene una muy fuerte asociación con espondilitis anquilosante: más del 85%^{5, 13}. Debido a la mezcla racial con blancos, el 2% de los afro-americanos son HLA B27 positivos; sólo el 50% de los pacientes de raza negra con espondilitis anquilosante son HLA B27 positivos, mientras que el 90% de los pacientes de raza blanca con espondilitis anquilosante son HLA B27 positivos; por lo tanto la enfermedad afecta con menor frecuencia a los afro-americanos que a los americanos de raza blanca³⁴.

Estudios realizados en Latinoamérica (Colombia y México) han establecido que el subgrupo de espondiloartropatías indiferenciadas es la forma más frecuente de presentación: 46% (87/187) y 42% (62/148), respectivamente; el HLA B27 estuvo presente en el 39% y 67% comparado con el 4% y 4.5% de la población control, respectivamente^{14, 15}. En mestizos mexicanos sanos, la frecuencia del HLA B27 se ha estimado entre el 3% y 5.5%, mientras que los que presentan espondilitis anquilosante tienen prevalencia del HLA B27 entre el 68% y 90%¹⁶⁻¹⁹.

En África, los estudios han demostrado que las EsAs y particularmente la espondilitis anquilosante son raras en la población negra africana, tienen un comportamiento menos agresivo, un inicio más tardío, una menor prevalencia de uveitis anterior aguda y presentan una menor agregación familiar¹⁹. La prevalencia del HLA B27 en el sur del África y en África ecuatorial (Nigeria, Zimbawe, población negra de Sur África) es menor del 0.5%. En África occidental, particularmente en Senegal y Gambia donde la frecuencia del HLA B27 es mayor (2-3%), tanto la espondilitis anquilosante como otras EsAs son extremadamente raras^{12, 19, 22}.

Con respecto a la espondilitis anquilosante, esta entidad se desarrolla en el 1-2% de los adultos HLA B27 positivos que tienen un subtipo de HLA B27 asociado con la enfermedad, sin embargo pueden presentarse algunas diferencias geográficas⁶. La espondilitis anquilosante comienza especialmente en la segunda y tercera década de la vida y predomina en el sexo masculino, siendo 2 a 3 veces más frecuente que en las mujeres²³. Los hombres presentan una enfermedad más severa que las mujeres con mayor compromiso de la columna y de la pelvis, mientras que las mujeres tienen más compromiso en pelvis y síntomas articulares periféricos (rodillas, muñecas, tobillos, caderas), y un compromiso menos severo de la columna vertebral²³. La edad promedio de inicio de los síntomas de espondilitis anquilosante de acuerdo a un análisis de una base de datos reumatológica alemana fue de 28.3 años²⁴. En un estudio realizado en 3000 pacientes alemanes con espondilitis anquilosante se encontró que la edad de inicio de los síntomas era en un 90% entre los 15 y 40 años, mientras que en un 4% los síntomas se iniciaron antes de los 15 años y en un 6% luego de los 40 años²⁵. Aquellos pacientes con espondilitis anquilosante juvenil tuvieron un mayor compromiso de articulaciones periféricas, especialmente una mayor prevalencia de compromiso de caderas²⁶.

En otro estudio realizado en 138 pacientes mexicanos con EsAs se encontró que la edad de inicio de los síntomas en el grupo total de las EsAs era de 21.1 ± 9.6 años. En este grupo se incluyeron 53 pacientes con diagnóstico de espondilitis anquilosante, 24 con artritis reactiva y 61 con espondiloartropatía indiferenciada. Como hallazgo importante se encontró que la edad de inicio de los síntomas y el sexo son los factores más importantes en la expresión clínica de las EsAs. Los pacientes con espondilitis anquilosante tuvieron una edad más temprana de inicio de los síntomas (17 ± 7.7) y una proporción hombre: mujer de 4:1; los pacientes con artritis reactiva tuvieron una mayor edad al inicio de los síntomas (26.6 ± 10.7) y una proporción hombre: mujer de 1:1; en el grupo con diagnóstico de espondiloartropatía indiferenciada, la edad de inicio de los síntomas fue mayor que en el grupo de espondilitis anquilosante, pero menor que en el grupo de artritis reactiva, 22.1 ± 9.4 , mientras que la relación hombre: mujer fue de 2:1²⁷.

Sampaio-Barros y cols., realizaron un estudio retrospectivo en Brasil en el que analizaron una población de 147 pacientes con diagnóstico de espondilitis anquilosante y encontraron los siguientes hallazgos: la enfermedad fue más frecuente en hombres, con una relación hombre : mujer de 5:1, el 75.5% de los afectados fueron caucásicos y en 125 pacientes (85%), la enfermedad comenzó después de los 16 años, mientras que los restantes 22 pacientes (15%) presentaron espondilitis anquilosante juvenil (< 16 años); la edad promedio de inicio de la enfermedad fue de 24.7 años (rango entre 6 y 45 años). El dolor lumbar inflamatorio fue el síntoma inicial en el 61.9% de los pacientes, seguido de artritis periférica (22.4%), entesitis del talón (6.1%), dolor cervical inflamatorio (2%) y uveitis anterior aguda (1%). El sexo masculino tuvo un mayor compromiso de columna cervical ($p = 0.002$), columna torácica ($p = 0.002$) y caderas ($p = 0.042$), mientras que la mujeres presentaron un mayor compromiso esterno-clavicular ($p = 0.024$), lo cual demuestra un compromiso axial más severo en hombres que en mujeres. La manifestación extraarticular más frecuente fue la uveitis anterior aguda (14.3%). La prevalencia del HLA B27 en la población estudiada fue del 78.2% y la positividad para el HLA B27 tuvo una asociación estadísticamente significativa con entesopatía del talón y compromiso del tobillo²⁸.

La prevalencia exacta de la artritis psoriásica se desconoce, pero se estima que varía de un 0.04 a 1.4%. Un estudio de la Fundación Nacional para la Psoriasis encontró una prevalencia del 1.5%²⁹. En la población general la prevalencia de artritis inflamatoria es del 2-3%, mientras que en pacientes con psoriasis, del 7 a 42%. La prevalencia de psoriasis en personas con artritis es del 2.6 al 7%, mientras que en la población general es del 0.1 al 2.8^{32,33}. La mayoría de los estudios muestran que la relación hombre : mujer es 1:1, mientras que la edad de inicio ha sido reportada entre los 33 y los 60 años en diferentes series^{29,34}.

La artritis reactiva se presenta luego de una infección urogenital por *Chlamydia trachomatis* o luego de una infección intestinal por enterobacterias. Aproximadamente el 50%-80% de estos pacientes son HLA B27 positivos³⁵. Se cree que no más del 25% de los pacientes HLA B27 positivos que presentan una enteritis infecciosa desarrollan posterior-

mente una artritis reactiva³⁴. Pocos datos existen con respecto a la prevalencia general de las artritis reactivas, debido a la falta de criterios validados bien establecidos y también debido a una expresión clínica muy variable, lo cual ha llevado a subestimar la verdadera prevalencia e incidencia de la artritis reactiva, la cual ha sido descrita de 1 caso por cada 10 000 en la población. En cuanto a la incidencia, existen diferentes reportes: entre 1950 y 1980, la incidencia de síndrome de Reiter en Olmsted County, Rochester, Minesota fue de 3.5 por 10 000 habitantes por año en hombres, mientras que no se identificaron casos en mujeres³⁶. En la población de hispanos, entre 1975 y 1989 la incidencia fue de 2.66 y 0.65 por 10 000 en hombres y mujeres respectivamente³⁷. La frecuencia de artritis reactiva varía considerablemente, entre 0 y 15%, en las diferentes epidemias de infecciones intestinales por *Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter* o *Yersinia*. Estas diferencias se deben tanto a la predisposición genética como a factores ambientales, así como a las propiedades artritogénicas de esas bacterias³⁸.

La artritis inducida por *Chlamydia* se presenta posteriormente a una infección primaria extra-articular con *Chlamydia trachomatis* o *Chlamydia pneumoniae*. En los países occidentales, la *Chlamydia trachomatis* es responsable de más del 50% de las infecciones de transmisión sexual del tracto urogenital, mientras que la incidencia estimada en los Estados Unidos es de aproximadamente 4 millones por año^{39, 40}. Por su parte, *Chlamydia pneumoniae*, un patógeno respiratorio, es responsable de aproximadamente el 10% de los casos de neumonía adquirida en la comunidad⁴¹. Entre el 1% y el 10% de los pacientes que presentan infección con *Chlamydia* desarrollan posteriormente una artritis inducida por este germen. La prevalencia de artritis inducida por *Chlamydia trachomatis* tiene una incidencia anual estimada de 4.6 por 10 000, mientras que la prevalencia de artritis inducida por *Chlamydia pneumoniae* es significativamente menor^{42,43}.

La artritis enteropática es una forma de artritis asociada con la enfermedad intestinal inflamatoria (colitis ulcerativa y enfermedad de Crohn). La manifestación extraintestinal más común de la enfermedad inflamatoria intestinal es el compromiso articular; la prevalencia en estudios retrospectivos y prospectivos se ha estimado entre el 2% y el 26%

respectivamente⁴⁴⁻⁴⁷. Tanto el compromiso axial como la artritis de sacroilíacas son ligeramente más frecuentes en la enfermedad de Crohn (15-20%) que en la colitis ulcerativa (10-15%); de igual manera, la artritis periférica también ha sido reportada con más frecuencia en la enfermedad de Crohn (15%) que en la colitis ulcerativa (10%)⁴⁸⁻⁵⁰. La enfermedad articular periférica en la enfermedad inflamatoria intestinal es de tipo oligoarticular (tipo 1) y de tipo poliarticular (tipo 2). La prevalencia del tipo oligoarticular en colitis ulcerativa y enfermedad de Crohn es del 3.3% y 6% respectivamente, mientras que la prevalencia de la forma poliarticular en colitis ulcerativa y en enfermedad de Crohn es del 2.5% y 4.6% respectivamente⁴⁷. De los pacientes que presentan enfermedad inflamatoria intestinal, 3% a 6% desarrollan espondilitis anquilosante³⁴.

Criterios para la clasificación

Los criterios utilizados con mayor frecuencia son los criterios para la clasificación recomendados por el Grupo Europeo para el Estudio de las Espondiloartropatías⁵¹ (Tabla 3). Estos criterios han sido vali-

Tabla 3. Criterios para la clasificación propuestos por el Grupo Europeo para el Estudio de las Espondiloartropatías (ESSG).

- | |
|---|
| <p>Dolor espinal inflamatorio o sinovitis (asimétrica, de predominio en miembros inferiores)
Y uno de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Historia familiar positiva (parientes en primer o segundo grado con espondilitis anquilosante, psoriasis, iritis aguda, artritis reactiva o enfermedad inflamatoria intestinal). • Psoriasis • Enfermedad inflamatoria intestinal • Dolor glúteo alternante • Entesopatía • Episodio de diarrea presente, en el mes previo al inicio de la artritis • Uretritis o cervicitis no gonococcica, en el mes previo al inicio de la artritis Sensibilidad 77%, especificidad 89% • Agregando Sacroiliítis: Sensibilidad 86%, especificidad 87% |
|---|

dados en varios grupos de población y su sensibilidad y especificidad superan el 85%^{53, 54, 55}. Cuanto se aplican en pacientes con diagnóstico de espondilitis anquilosante su sensibilidad alcanza un 94%, mientras que su especificidad es del 87%⁵.

Bernard Amor propuso otros criterios para la clasificación de las espondiloartropatías (Tabla 4); de acuerdo a estos criterios un paciente sufre de EsA si la suma es 6⁵⁵.

En un estudio de 22 28 pacientes, de corte transversal, se determinó el valor predictivo positivo y el valor predictivo negativo utilizando tanto los criterios de Amor como los del ESSG⁷⁵. El valor predictivo positivo se definió como el porcentaje de pacientes que cumplían con los criterios tanto de Amor como con los propuestos por el ESSG, entre quienes tenían diagnóstico confirmado de EsA de acuerdo con la opinión de los

expertos. El valor predictivo negativo correspondió al porcentaje de individuos que no cumplían con los criterios entre individuos sanos, de acuerdo a la opinión de los expertos. El valor predictivo positivo fue de 73.1% y 60.3% respectivamente, mientras que el valor predictivo negativo fue del 99.5% y 99.2% respectivamente^{74,75}.

Tanto los criterios propuestos por el ESSG como los propuestos por Amor requieren de la coexistencia de varios síntomas sugestivos de espondiloartropatía. Estos síntomas se relacionan con el compromiso axial (dolor glúteo, dolor espinal inflamatorio, dolor localizado en la pared torácico anterior), con el compromiso articular periférico (oligoartritis de predominio en miembros inferiores), con la presencia de dactilitis, entesopatía (talalgia), historia familiar y genética, así como con la presencia de manifestaciones extraarticulares (uveitis anterior aguda, psoriasis y enfermedad

Tabla 4. Criterios de clasificación de Amor para diagnóstico de espondiloartropatía.

A. Síntomas clínicos o historia pasada de:	Puntaje
• Dolor lumbar o dorsal en la noche o rigidez matutina de la columna lumbar o dorsal	1
• Oligoartritis asimétrica	2
• Dolor glúteo o	
• Dolor glúteo alternante	1 2
• Dedo del pie o de la mano en forma de “salchicha”	2
• Dolor en talón u otra entesopatía bien definida	2
• Iritis	1
• Uretritis no gonococcica o cervicitis concomitante o durante el mes anterior al inicio de la artritis	1
• Diarrea aguda concomitante o durante el mes previo al inicio de la artritis	1
• Presencia o historia de: psoriasis, balanitis, enfermedad inflamatoria intestinal (colitis ulcerativa o enfermedad de Crohn)	2
B. Hallazgos radiológicos	
• Sacroiliítis (bilateral grado = 2 o unilateral =3).	3
C. Historia genética	
• Presencia de HLA B27 y/o historia familiar de espondilitis anquilosante, artritis reactiva, uveitis, psoriasis o enfermedad inflamatoria intestinal.	2
D. Respuesta al tratamiento	
• Clara mejoría de los síntomas reumáticos a las 48 horas luego de iniciar los anti-inflamatorios no esteroideos (AINES) o rápida recaída del dolor en menos de 48 horas luego de discontinuar los AINES.	2

inflamatoria intestinal). Ambos criterios propuestos son útiles como criterios de clasificación, sin embargo, hay una ligera superioridad de los criterios de Amor en cuanto a sensibilidad y especificidad. La principal diferencia entre ambos criterios es que los criterios del ESSG requieren de la presencia de compromiso espinal o de compromiso articular periférico, mientras que los criterios de Amor se basan en una lista de 12 puntos sin la necesidad de un prerrequisito. De acuerdo a esta diferencia, los criterios de Amor pueden ser una herramienta diagnóstica de mayor utilidad^{51, 55}. En el diagnóstico de las espondiloartropatías, los criterios de Amor tienen un mejor rendimiento que los criterios del ESSG; este hallazgo se demostró en un estudio español de seguimiento, en el que se encontró que aquellos pacientes, a quienes se les hizo un diagnóstico inicial de espondiloartropatía posible, según los criterios de Amor, 76.5% desarrollaron posteriormente una espondiloartropatía, mientras que el 46.6% de los pacientes con un diagnóstico inicial de espondiloartropatía posible, según los criterios del ESSG, desarrollaron una espondiloartropatía⁵².

El dolor espinal inflamatorio es considerado como un prerrequisito en los criterios propuestos por el ESSG y debe ser diferenciado del dolor mecánico. El dolor espinal inflamatorio se caracteriza por⁵⁶:

1. Inicio antes de los 40 años.
2. Inicio insidioso.
3. Persistencia mínima de 3 meses.
4. Rigidez matutina.
5. Mejoría con el ejercicio.

Espondilitis anquilosante

Los criterios propuestos para la clasificación de espondilitis anquilosante se basan en la combinación de síntomas clínicos, más la presencia de sacroiliítis radiológica grado 2 bilateral o grado 3 unilateral⁵⁷. Inicialmente se habían propuesto los criterios de Roma en 1961 y los criterios de New York en 1966; sin embargo, debido a que estos no tenían una buena sensibilidad y especificidad, se estableció posteriormente una modificación en los criterios de New York en 1984 (Tabla 5)⁵⁷.

Tabla 5. Criterios para espondilitis anquilosante

Roma, 1961.

Criterio clínico:

1. Dolor lumbar y rigidez por más de 3 meses que no mejora con el reposo.
2. Dolor y rigidez en la región torácica.
3. Limitación del movimiento de la columna lumbar.
4. Expansión torácica limitada.
5. Historia o evidencia de iritis o sus secuelas.

Criterio radiológico:

1. Cambios radiológicos bilaterales en articulaciones sacroilíacas característicos de espondilitis anquilosante (se debe excluir osteoartritis bilateral de las articulaciones sacroilíacas).

Diagnóstico definitivo de espondilitis anquilosante:

1. Sacroiliítis bilateral grado 3 o 4 más un criterio clínico como mínimo.
2. 4 criterios clínicos.

Criterios de New York, 1966.

Diagnóstico:

1. Limitación del movimiento de la columna lumbar en los tres planos: flexión anterior, flexión lateral y extensión.
2. Dolor en la unión dorso-lumbar o en la columna lumbar.
3. Limitación de la expansión torácica menor o igual a 2.5 cm, medida al nivel del cuarto espacio intercostal.

Grado radiológico de sacroiliítis:

0= normal, 1= sospechoso, 2= sacroiliítis mínima, 3= Sacroiliítis moderada, 4 = anquilosis.

Diagnóstico definitivo de espondilitis anquilosante:

1. Sacroiliítis bilateral grado 3 o 4, más un criterio clínico.
2. Sacroiliítis unilateral grado 3 o 4 o bilateral grado 2, más el criterio clínico 1 o más los criterios clínicos 2 y 3.

Diagnóstico probable de espondilitis anquilosante:

- Sacroiliítis bilateral grado 3 o 4, sin criterios clínicos.

Criterios modificados de New York, 1984.

1. Dolor lumbar de por lo menos 3 meses de duración, que mejora con el ejercicio y no mejora con el reposo.
2. Limitación de la columna lumbar en los planos frontal y sagital.
3. Expansión torácica disminuida con respecto a los valores normales para la edad y el sexo.
4. Sacroiliítis bilateral grado 2 a 4.
5. Sacroiliítis unilateral grado 3 a 4.

Espondilitis anquilosante definida: sacroiliítis unilateral grado 3 o 4, o bilateral grado 2-4 y algún criterio clínico.

Artritis reactiva

Actualmente, no hay criterios establecidos para el diagnóstico de artritis reactiva; sin embargo, en el Tercer Taller Internacional de Artritis Reactiva en 1996, se consideró que para definir artritis reactiva, era necesario tener la presencia de⁸⁴:

1. Artritis inflamatoria aguda, dolor inflamatorio de la columna lumbosacra o entesitis.
2. Evidencia de infección en las 4 a 8 semanas que anteceden a esta condición inflamatoria.

La mayoría de los expertos en el campo de las espondiloartropatías limitan el término de artritis reactiva a la artritis inducida por *Chlamydia*, *Salmonella*, *Yersinia* y *Campylobacter*, ya que sólo estas formas de artritis post-infecciosas comparten los mismos hallazgos clínicos de la familia de las espondiloartropatías; mientras que el término de “artritis relacionada con infección” se utiliza para otras formas de artritis asociadas con procesos infecciosos⁸⁴.

La evidencia de un proceso infeccioso previo puede ser clínica (diarrea o uretritis no gonocócica) o basada en las pruebas de laboratorio, tales como coprocultivo positivo para las enterobacterias (*Samonella*, *Yersinia* y *Campylobacter*), cultivo uroge-

nital positivo o identificación de *Chlamydia trachomatis* en tracto urogenital ya sea por reacción en cadena de polimerasa (PCR) o por reacción en cadena de ligando (LCR) y títulos elevados de anticuerpos contra los patógenos implicados. Una prueba serológica se considera positiva si los niveles de IgA o IgM junto con los niveles de IgG son positivos mínimo dos desviaciones estándar por encima de los niveles presentes en la población control³⁵.

Artritis psoriásica

El diagnóstico se hace cuando un paciente con psoriasis presenta hallazgos de artritis inflamatoria. Si el factor reumatoide es negativo el diagnóstico es más fácil, pero si es positivo se debe descartar la coexistencia tanto de psoriasis como de artritis reumatoide. Otra situación donde puede haber dificultades en el diagnóstico es en aquel grupo de pacientes con psoriasis que presenta artritis en las articulaciones interfalángicas distales, ya que la psoriasis y la osteoartritis pueden coexistir; en este caso la presencia de hallazgos inflamatorios a los rayos x puede ayudar a realizar un diagnóstico correcto. En un paciente que desconozca la presencia de psoriasis, algunas características clínicas orientan hacia el

Tabla 6. Criterios de Fournier et al³⁰.

Psoriasis concomitante o que antecede el inicio de los síntomas articulares	6 puntos
Historia familiar de psoriasis (si criterio 1 es negativo) o psoriasis posterior al inicio de los síntomas articulares	3 puntos
Artritis de las articulaciones interfalángicas distales	3 puntos
Compromiso inflamatorio de la columna cervical y torácica	3 puntos
Monoartritis u oligoartritis asimétrica	1 punto
Dolor glúteo, dolor en talón, dolor espontáneo en pared torácica anterior o dolor inflamatorio difuso en las entesis	2 puntos
Criterio radiológico (alguno presente): erosión en las interfalángicas distales, osteolisis, anquilosis, periostitis yuxta-articular y resorción de los penachos de las falanges	5 puntos
HLA B16 ^{38, 39} o B17	6 puntos
Factor reumatoide negativo	4 puntos

Corte para el diagnóstico de artritis psoriásica: 11 puntos.

diagnóstico (patrón de artritis, distribución de las articulaciones afectadas y la presencia de espondiloartropatía; en este caso es importante la búsqueda de alguna lesiones psoriáticas ocultas) ²⁹.

Los únicos criterios validados para la clasificación de artritis psoriásica derivados de datos de los pacientes fueron los desarrollados por Fournié et al. en 260 pacientes (Tabla 6) ³⁰. Los datos recolectados se obtuvieron de una población de pacientes a quienes se le hizo el diagnóstico de artritis psoriásica, espondilitis anquilosante o artritis reumatoide por varios reumatólogos. Este artículo representa una mayor evidencia, sin embargo estos criterios no han sido evaluados en otras poblaciones.

Por su parte, Espinoza y Vasey habían establecido algunos criterios para el diagnóstico de artritis psoriásica ³¹:

Criterio I: Psoriasis cutánea o compromiso ungueal.

Criterio II: Artritis periférica.

Clínica:

1. Dolor y edema de tejidos blandos en interfalángica distal con o sin limitación al movimiento por > 4 semanas.
2. Dolor y edema de tejidos blandos en articulaciones periféricas con o sin limitación > 4 semanas. Esto incluye "dedo en salchicha".
3. Artritis asimétrica periférica > 4 semanas, en ausencia de factor reumatoide o nódulos subcutáneos.

Radiológico:

1. Deformidad en "lápiz de copa", periostitis, "astillamiento" de interfalángica distal y anquilosis.

Criterio III: Compromiso central.

Clínica:

1. Dolor, rigidez espinal con restricción del movimiento, presente por más de 4 semanas.
2. Sacroiliítis grado II de acuerdo a los criterios de New York.
3. Sacroiliítis unilateral grado III o IV.

Se hace diagnóstico de artritis psoriásica con: criterio I y uno o más de los puntos enumerados en los criterios III o IV.

Dificultades en el diagnóstico temprano de las espondiloartropatías

De acuerdo con los criterios modificados de New York, la evidencia radiológica de sacroiliítis es el factor más importante para el diagnóstico de espondilitis anquilosante; la sensibilidad de estos es del 83% y su especificidad es del 94% ⁵⁷. La gran mayoría de los pacientes con enfermedad avanzada tienen sacroiliítis (el 40% a los 10 años y el 86% después de 20 años) ⁷⁶; por esta razón, en casos de espondilitis anquilosante temprana donde no tenemos signos radiológicos, la limitación para la aplicación de estos criterios es grande. Teniendo en cuenta lo anterior, no se podría realizar un diagnóstico de espondilitis anquilosante si no existiera evidencia radiológica de sacroiliítis grado 2 bilateral o grado 3 unilateral. Con frecuencia las radiografías son normales cuando se presentan los primeros síntomas de espondilitis anquilosante y por lo general se tardan varios años para que se manifieste radiológicamente la sacroiliítis; por ende, el diagnóstico de espondilitis anquilosante se puede retrasar de 8 a 11 años luego del inicio de los síntomas, especialmente cuando el cuadro clínico es incompleto o durante los estadios tempranos de la enfermedad⁵⁸⁻⁶³. El retraso en el diagnóstico puede ser aún mayor en las mujeres, debido a un concepto erróneo de que la espondilitis anquilosante rara vez se presenta en ellas y también porque las manifestaciones radiológicas de la columna cursan con una progresión más lenta; sin embargo, la edad al inicio de los síntomas de espondilitis anquilosante es un poco menor en las mujeres (24.2 ± 7.9 años) que en los hombres (25.7 ± 8.9 años); este hallazgo pudiera explicarse porque el 21% de las mujeres de ese estudio presentaron sus primeros síntomas durante el embarazo o en el momento del parto; posiblemente, los eventos relacionados con el parto en algunas mujeres pueden favorecer el inicio de la espondilitis anquilosante en ella, sin embargo se requieren estudios adicionales al respecto⁵⁹. En una investigación realizada por la sociedad Alemana de Espondilitis Anquilosante, se encontró que

la edad promedio de inicio de la enfermedad era de 25.7 años y el tiempo promedio en la demora del diagnóstico fue de 8.9 años; este retraso en el diagnóstico fue significativamente mayor entre las mujeres que entre los hombres (9.8 años vs. 8.4 años, $p < 0.01$)⁷⁷. Feldtkeller y cols. realizaron un estudio cuyo objetivo era evaluar las diferencias entre pacientes con espondilitis anquilosante HLA B27 positivos (n= 852 pacientes, 90.3%) y HLA B27 negativos (n= 92 pacientes, 9.7%), y encontraron que la edad promedio de inicio de los síntomas era significativamente mayor ($p < 0.01$) en el grupo HLA B27 negativo (27.7 ± 10 años) que en el grupo HLA B27 positivo (24.8 ± 8.3 años). La edad promedio al realizar el diagnóstico de espondilitis anquilosante era significativamente mayor ($p < 0.001$) en el grupo HLA B27 negativo (39.1 ± 9.3 años) que en el grupo HLA B27 positivo (33.2 ± 9.3 años), por lo tanto el retraso en el diagnóstico fue significativamente mayor ($p < 0.01$) en los pacientes HLA B27 negativos (11.4 ± 9 años) que en el grupo HLA B27 positivo (8.5 ± 7.4 años); de otra parte, las formas de inicio tardío (mayores de 40 años) fueron significativamente más comunes en pacientes HLA B27 negativos que en el grupo HLA B27 positivo (13% vs. 5%, respectivamente; $p < 0.001$). Con los hallazgos anteriores, los autores concluyeron que la edad de inicio de la espondilitis anquilosante fue significativamente dependiente de la positividad o negatividad del HLA B27, por consiguiente los mecanismos implicados en el inicio de la enfermedad pueden diferir según el estado del HLA B27⁵⁹. El diagnóstico de espondiloartropatía axial (espondilitis anquilosante y espondiloartropatía indiferenciada con predominio de compromiso axial, pero sin presencia de sacroiliítis radiológica), en ausencia de hallazgos radiológicos en articulaciones sacroilíacas, es un gran desafío, incluso para el reumatólogo y depende principalmente de la experiencia clínica y de la intuición del médico tratante. Por otra parte, la presencia o ausencia de cambios radiológicos es un indicador de la severidad o de la duración de la enfermedad⁶⁰.

En los pacientes con espondiloartropatías indiferenciadas, el retraso en el diagnóstico es debido a la expresión de cuadros clínicos incompletos, por ejemplo: poliartritis u oligoartritis seronegativas de

predominio en miembros inferiores sin otras manifestaciones, y sin un episodio infeccioso bacteriano reconocido como evento desencadenante⁶⁴⁻⁶⁶; otros casos clínicos pueden manifestarse con entesopatía (tendinitis aquiliana, fascitis plantar)⁶⁷, uveitis anterior aguda^{68, 69} o con insuficiencia aórtica y bloqueo cardiaco⁷⁰⁻⁷². Tanto el compromiso cardiaco como el cuadro de uveitis anterior aguda se pueden manifestar inicialmente sin artritis o entesopatía⁵. Otras formas atípicas o formas frustras de la espondilitis anquilosante son: dolor de espalda inflamatorio sin sacroiliítis radiológica⁶³, dolor inflamatorio de la pared torácica sin sacroiliítis radiológica⁷⁸, formas de espondilitis anquilosante juvenil como la tarsitis anquilosante^{19, 79-82} y espondilitis anquilosante de inicio tardío⁸³. En un seguimiento realizado a 11 años, el 68% de los pacientes, con diagnóstico de espondiloartropatía indiferenciada, evolucionaron finalmente hacia espondilitis anquilosante, desarrollando especialmente, formas leves de la enfermedad⁷³. La identificación temprana de la espondiloartropatía indiferenciada se hace difícil por la falta de criterios establecidos para el diagnóstico de esta; el diagnóstico temprano de esta entidad es clínico y para ello es importante la experiencia del médico.

De acuerdo a lo anterior, el retraso en el diagnóstico de las espondiloartropatías se puede explicar por diferentes razones:

1. La falta de evidencia radiológica de sacroiliítis en las formas tempranas de espondiloartropatías, lo cual es un requisito para el diagnóstico de espondilitis anquilosante al aplicar los criterios modificados de New York.
2. El concepto erróneo de que la espondilitis anquilosante rara vez se presenta en las mujeres.
3. Las manifestaciones radiológicas de la columna cursan con una progresión más lenta en el sexo femenino.
4. Formas frustras o atípicas de espondilitis anquilosante.
5. Formas de espondilitis anquilosante con HLA B27 negativo, cuyo inicio de los síntomas se presenta a una edad mayor que los casos asociados con HLA B27 positivo.

Importancia del diagnóstico temprano de las EsAs

El curso de la espondilitis anquilosante es muy variable; esta entidad se caracteriza por remisiones y exacerbaciones; su pronóstico, en general, ha sido considerado como favorable, especialmente en las formas autolimitadas o leves. Sin embargo la actividad de la enfermedad puede continuar por varios años. Existe evidencia de que la progresión de esta enfermedad es más fuerte durante los primeros 10 años, pero también es claro que la enfermedad permanece activa durante más décadas⁸⁶. Dos estudios que evalúan los resultados en espondilitis anquilosante han demostrado que la mayor parte de la pérdida de la capacidad funcional y del daño ocurre durante los primeros 10 años de la enfermedad en pacientes con formas severas^{87,88}; en uno de ellos, realizado en 100 pacientes con diagnóstico de espondilitis anquilosante en Noruega, se encontró que el compromiso articular periférico, el desarrollo de columna en “caña de bambú” y los cambios radiológicos espinales se correlacionaron de manera significativa con la pérdida de la capacidad funcional; la mayor pérdida de la funcionalidad se presentó durante los primeros 10 años de la enfermedad; de otra parte, en aquellos pacientes con más de 20 años de duración de la espondilitis anquilosante, el 85.2% se quejaban de dolor diario, mientras que el 88.9% referían rigidez diaria; estos hallazgos sugieren que la enfermedad permanece activa a través de toda su evolución y que no existe una cesación de su actividad. Otro de los hallazgos encontrados fue la disminución en la capacidad laboral de los pacientes, que después de un promedio de 16 años en la duración de la enfermedad, sólo el 51.5% trabajaban tiempo completo⁸⁷. El abandono de la actividad laboral ocurrió cuando la duración promedio de la enfermedad era de 15.6 años y se asoció significativamente con el sexo femenino, bajo nivel de educación, uveítis anterior aguda, columna en “caña de bambú” y la co-existencia de enfermedades no reumatológicas⁸⁶. En el otro estudio, 150 veteranos de guerra de los Estados Unidos se evaluaron prospectivamente a partir de 1947. En 1980 se obtuvo información de 67 pacientes (83%) de los sobrevivientes a esa fecha, y se examinaron 51 de ellos, quienes tenían una duración promedio

de la enfermedad de 38 años; de éstos, el 74% de los evaluados que habían presentado una leve restricción espinal después de 10 años no tuvieron una progresión adicional, mientras que el 81% de los pacientes habían tenido una restricción severa durante los primeros 10 años de la enfermedad: presentaron una severa restricción espinal en 1980⁸⁸.

Debido a que el diagnóstico puede retrasarse entre 8 y 11 años luego del inicio de los síntomas y ya que la mayor parte de la pérdida de la capacidad funcional se presenta durante la primera década de la enfermedad, es importante el reconocimiento temprano de las espondiloartropatías. El inicio temprano del tratamiento puede prevenir la aparición de los daños estructurales que llevan a la limitación de la movilidad espinal, deformidades de la columna, mala calidad de vida, mayor pérdida de la capacidad funcional y a un mayor desempleo. Igualmente, se pueden prevenir posturas anormales que resultan de las posiciones que toma el paciente durante los episodios inflamatorios de la enfermedad con el fin de aliviar el dolor; estas posturas anormales son un factor más que conlleva a la discapacidad de estos pacientes⁵⁸. Otra de las ventajas de establecer un diagnóstico preciso y temprano es que se evitan estudios innecesarios y exámenes invasivos que podrían ser agresivos y costosos⁶¹.

El diagnóstico temprano de las espondiloartropatías permite establecer un pronóstico de la enfermedad a largo plazo. En un estudio realizado por Amor y cols.⁸⁵ se encontró durante los dos primeros años de la enfermedad que la presencia de los siguientes factores se correlacionaron con un pobre pronóstico a largo plazo (10 años o más): artritis de cadera, velocidad de sedimentación > 30 mm/hora, pobre respuesta a los anti-inflamatorios no esteroideos, limitación de la columna lumbar, dactilitis, oligoartritis y una edad de inicio de la enfermedad antes de los 16 años. La ausencia de estos factores durante los dos primeros años de la enfermedad se correlacionó con enfermedad leve (sensibilidad: 92.5% y especificidad: 78%), mientras que la presencia del compromiso de cadera o de 3 factores se correlacionaba con enfermedad severa (sensibilidad: 50%) y prácticamente excluía la presencia de enfermedad leve—especificidad del 97.5%— (Tabla 7)⁸⁵.

Tabla 7. Factores relacionados con severidad de la enfermedad. Amor, et al⁸⁴.

Factores observados en los 2 primeros años de la enfermedad	Leve N= 80	Severa N=28	Riesgo de severidad OR 95%I		Peso propuesto
Artritis de cadera	0	7	22.85	4.43 - 118	4
VSE >30 mm/hora	10	16	7	4.84 - 9.15	3
Pobre eficacia de AINES	5	11	8.33	2.56 - 27.11	3
Limitación de columna lumbar	2	7	7	2 - 25	3
Dactilitis	2	5	8.48	1.48 - 49	2
Oligoartritis	12	12	4.25	1.38 - 13.1	1
Inicio = 16 años	12	10	3.47	1058 - 12.7	1

La respuesta a los antiinflamatorios no esteroideos (AINES) es un hallazgo importante en las espondiloartropatías, ya que no sólo ha sido considerada como un criterio diagnóstico⁵⁵, sino que también puede ser considerada como un factor predictor del pronóstico a largo plazo⁸⁵.

El compromiso de cadera también ha sido considerado como un marcador de severidad de la enfermedad; en un estudio de corte transversal realizado en el Reino Unido, los autores encontraron que el compromiso de la cadera, presente en el 25% de los pacientes (N=571), estaba asociado con una mayor duración de la enfermedad y era un factor predictor de enfermedad severa de la columna cervical⁸⁹. En Brasil, Sampaio-Barros y cols, encontraron un compromiso axial más severo en hombres con espondilitis anquilosante que en mujeres con esta enfermedad; el compromiso de la columna cervical, columna torácica y de caderas fue mayor en hombres que en mujeres, lo cual refleja una enfermedad más severa en la población masculina²⁸.

El reconocimiento temprano de las espondiloartropatías también permite mejorar el conocimiento sobre la historia natural de la enfermedad y facilita el monitoreo de tales pacientes, permitiendo de esta manera terapias más apropiadas en ellos. Por ejemplo, los programas de fisioterapia en grupo han sido de gran utilidad, pues mejoran la movilidad de la columna tóraco-lumbar y disminuyen la rigidez^{90, 91}. De igual manera, la educación del paciente es importante para evitar posturas que favorezcan el desarrollo de cifosis, la cual es agravada por el dolor,

la fatiga y las contracturas en flexión de las caderas; para ello se recomienda a los pacientes permanecer decúbite prono 15 a 30 minutos una vez o varias veces al día y dormir en posición decúbite supino sobre un colchón duro con almohadas delgadas⁶. Los AINES tienen un rápido efecto favorable sobre el dolor y por ende sobre la discapacidad funcional; la administración continua de estos fármacos facilita la terapia física requerida; sin embargo, se desconocen los efectos de los AINES sobre el pronóstico a largo plazo y su influencia sobre la progresión del daño estructural de la enfermedad^{92,93}. En caso de falla terapéutica de los AINES, se pueden considerar otras modalidades terapéuticas como la terapia anti-factor de necrosis tumoral (anti-TNF), la cual ha sido considerada como una terapia antirreumática controladora de la enfermedad, ya que mejora o sostiene la funcionalidad, disminuye las manifestaciones inflamatorias y previene o disminuye significativamente la progresión del daño estructural⁹⁴⁻⁹⁸.

Abordaje en el diagnóstico temprano de las espondiloartropatías

Diagnóstico diferencial del dolor lumbar. En la práctica clínica es común el dolor lumbar crónico; aproximadamente dos tercios de la población adulta sufren de dolor lumbar en algún momento de su vida. Después de las patologías del tracto respiratorio superior, el dolor lumbar es el motivo más frecuente de consulta médica. Este afecta a hombres y mujeres por igual, con un inicio más frecuente entre los

30 y 50 años de edad; es la causa más común de incapacidad laboral en personas menores de 45 años, y también la causa más costosa de incapacidad laboral⁹⁹⁻¹⁰¹. Algunos factores de riesgo son: levantamiento de objetos pesados, ciertos tipos de trabajos que desencadenan vibración corporal, y un pobre acondicionamiento, aunque también es común en personas sin estos factores de riesgo¹⁰².

El diagnóstico diferencial del dolor lumbar es amplio; este se puede dividir en tres categorías: dolor lumbar mecánico (97%), dolor espinal no mecánico (1%) y dolor de origen visceral (2%) (Tabla 8)⁹⁹. Existen dificultades en el diagnóstico diferencial, a tal punto que en el 85% de los pacientes con dolor lumbar aislado no se obtiene un diagnóstico anatomopatológico preciso. Debido a estas dificultades, Deyo y Weinstein recomiendan durante la historia clínica y el examen físico inicial, realizar un enfoque dirigido a responder las siguientes preguntas:

1. ¿Es la causa del dolor, una enfermedad sistémica?
2. ¿Existen factores psicológicos o sociales que amplifiquen o prolonguen el dolor?
3. ¿Existe un compromiso neurológico que requiera evaluación quirúrgica?

En la historia clínica se pueden obtener algunos datos que orientan hacia una enfermedad sistémica como: antecedente de neoplasias, pérdida de peso no explicada, uso de drogas intravenosas, presencia de infección crónica, fiebre, respuesta a tratamientos previos, presencia de dolor nocturno, duración del dolor y manifestaciones extraespinales (uveítis, artritis inflamatoria, enfermedad cardíaca). En pacientes en quienes el dolor no mejora con el reposo, las causas más probables del dolor son las neoplasias, infecciones y las espondiloartropatías inflamatorias⁹⁹. La presencia de artritis inflamatoria especialmente en miembros inferiores, en un adulto menor de 40 años, con manifestaciones extraarticulares como uveítis, sugieren el diagnóstico de una espondiloartropatía^{103, 104}. De otra parte, la presencia de ciática o pseudoclaudicación sugieren la presencia de compromiso neurológico. Tanto la ciática como la pseudoclaudicación se asocian con frecuencia con parestesias. La ciática debido a una hernia de disco se incrementa con la tos, estornudos y con la manio-

bra de Valsalva⁹⁸. El síndrome de cauda equina puede ser causado por un tumor, herniación discal masiva hacia la línea media, también es una rara complicación de la espondilitis anquilosante; este se caracteriza por incontinencia fecal y urinaria, impotencia, anestesia en silla de montar, ciática bilateral y debilidad en las piernas¹⁰⁵. El dolor de espalda prolongado se puede deber a falla de tratamientos previos, depresión, somatización o a errores en el diagnóstico inicial⁹⁹.

Al examen físico, la presencia de fiebre está a favor de un proceso infeccioso espinal; de igual manera, la sensibilidad vertebral puede presentarse en procesos infecciosos, pero no es específica. La limitación de la movilidad espinal no es específica de alguna patología⁹⁹. Una expansión torácica menor de 2.5 cms es un hallazgo específico, pero no sensible de espondilitis anquilosante¹⁰⁴. En pacientes con ciática o pseudoclaudicación, la reproducción de los síntomas a una elevación menor de 60 grados de la pierna con el paciente en posición supina (prueba de Lasegue positiva) es sugestiva de compresión o irritación de las raíces nerviosas. Igualmente, se debe realizar un examen neurológico, evaluando la fuerza a través de la dorsi-flexión del tobillo o del primer artejo (raíz nerviosa de L5), flexión plantar (S1), reflejo aquiliano (S1) y patelar (L4). En el 95% de los pacientes con hernias del disco lumbar, las raíces nerviosas de L5 y S1 están comprometidas⁹⁹.

Diagnóstico temprano de la espondiloartropatía axial: un algoritmo propuesto

Recientemente Rudwaleit y cols. desarrollaron un algoritmo (figura 1) que facilita el diagnóstico temprano de la espondiloartropatía axial. El objetivo era demostrar que en aquellos pacientes con dolor lumbar inflamatorio, pero sin hallazgos radiológicos de sacroiliítis, era factible realizar un diagnóstico temprano de espondiloartropatía axial con una alta probabilidad si por lo menos dos o tres hallazgos característicos de las espondiloartropatías (clínicos, pruebas de laboratorio o imagenológicos) estaban presentes. El término de espondiloartropatía axial se refiere tanto a los casos de espondilitis anquilosante

Tabla 8. Prevalencia y diagnóstico diferencial del dolor lumbar. Deyo R, Weinstein JN⁹⁹.

Dolor lumbar mecánico	Dolor espinal no mecánico	Enfermedad visceral
Dolor lumbar idiopático (70%) Enfermedad degenerativa del disco y de las articulaciones facetarias (10%) Hernia de disco (4%) Estenosis espinal (3%) Fractura osteoporótica por compresión (4%) Fractura traumática (<1%)	Neoplasia (0.7%) 1. Mieloma múltiple 2. Carcinoma metastático 3. Linfoma 4. Leucemia 5. Tumor de la médula espinal 6. Tumor retroperitoneal 7. Tumor vertebral primario	Enfermedad de órganos pélvicos 1. Prostatitis 2. Endometriosis 3. Enfermedad inflamatoria pélvica crónica
Enfermedad congénita (<1%) 1. Cifosis severa 2. Escoliosis severa 3. Vértebra transicional	Infección (0.01%) 1. Osteomielitis 2. Discitis séptica 3. Absceso paraespinal 4. Absceso epidural	Enfermedad renal 1. Nefrolitiasis 2. Pielonefritis 3. Absceso perinefrítico
Espondilolistesis (2%) Espondilolisis Inestabilidad	Artritis inflamatoria (asociada al HLA B27) (0.3%) 1. Espondilitis anquilosante 2. Espondilitis psoriásica 3. Síndrome de Reiter 4. Enfermedad inflamatoria intestinal	Aneurisma de aorta
Dolor lumbar discogénico (disrupción discal interna)	Enfermedad de Scheuermann (osteochondrosis) (<0.01%) Enfermedad de Paget (<0.01%)	Enfermedad gastrointestinal 1. Pancreatitis 2. Colecistitis 3. Úlcera penetrada

como de espondiloartropatía indiferenciada sin sacroiliítis radiológica pero con compromiso clínico axial predominante⁶⁰.

Las manifestaciones clínicas de la espondiloartropatía axial son: dolor lumbar inflamatorio, dolor glúteo alternante, artritis, entesitis, dactilitis, uveítis anterior aguda, historia familiar positiva para espondiloartropatía y una buena respuesta a los AINES. Los hallazgos de laboratorio considerados por los autores fueron: aumento en los reactantes de fase aguda (proteína C reactiva y velocidad de sedimentación), HLA B27 y hallazgos radiológicos anormales sugestivos de espondiloartropatía. La sensibilidad, la especificidad y la razón de probabilidad de estos parámetros clínicos y paraclínicos varía de acuerdo a los diferentes estudios (Tabla 8)^{13, 51, 55, 57, 60, 104, 107-110}. Los autores no incluyeron en el análisis las pruebas de movilidad espinal, como la prueba de Schober, debido a su moderada especificidad y sensibilidad, ni

tampoco la gamagrafía por su baja sensibilidad y especificidad (50% para cada una)⁶⁰.

En la mayor parte de los casos, la primera manifestación de la espondiloartropatía axial es el dolor lumbar inflamatorio crónico y la rigidez; sin embargo este hallazgo como única manifestación tiene un valor limitado en el diagnóstico, pero, con la presencia de otros hallazgos característicos de las EsAs, la probabilidad de este diagnóstico se incrementa. No existen pruebas de laboratorio específicas para el diagnóstico y la normalidad de los reactantes de fase aguda, proteína C reactiva y velocidad de sedimentación no descartan la presencia de enfermedad. Igualmente, en las primeras fases de la enfermedad la radiografía es un estudio con baja sensibilidad para demostrar la presencia de sacroiliítis⁵.

La prevalencia de espondiloartropatía axial entre los pacientes con dolor lumbar crónico (> 3 meses

Tabla 9. Sensibilidad, especificidad y razón de probabilidad de las manifestaciones clínicas y de laboratorio de las espondiloartropatías. Rudwaleit et al.⁶⁰.

	Sensibilidad %	Especificidad %	LR positiva*
Dolor de espalda inflamatorio	71-75	75-80	3.1
Dolor glúteo alternante	32-40	90-97	4.0
Entesitis (talalgia)	16-37	89-94	3.4
Artritis periférica	40-62	90-98	4.0
Dactilitis	12-24	96-98	4.5
Uveitis anterior	10-22	97-99	7.3
Psoriasis	10-20	95-97	2.5
Enfermedad inflamatoria intestinal	5-8	97-99	4.0
Historia familiar positiva para EsAs	7-36	93-99	6.4
Respuesta a AINES	61-77	80-85	5.1
Elevación de reactantes de fase aguda (PCR)	38-69	67-80	2.5
HLA B27	83-96	90-96	9.0
Resonancia magnética	90	90	9.0

*LR = razón de probabilidad.

de duración) es del 5%, lo cual corresponde a la probabilidad pre-test^{60, 111-112}.

El dolor espinal inflamatorio fue considerado como el punto de partida para el diagnóstico temprano de las EsAs, ya que por lo general, aunque no siempre, es la primera manifestación clínica, presentándose en la mayoría de los pacientes con espondilitis anquilosante y en casi el 70% de los pacientes con espondiloartropatía^{52, 60, 106,107}. En presencia de dolor lumbar crónico, la probabilidad de presentar una espondiloartropatía es del 5% y en presencia de un dolor espinal inflamatorio; la probabilidad aumenta al 14%, sin embargo si el dolor no es de características inflamatorias, la probabilidad disminuye al 2%⁶⁰, por lo tanto no se justifica continuar con otros estudios a menos que se presenten otros hallazgos sugestivos de EsAs (talalgia, uveitis, historia familiar positiva, enfermedad inflamatoria intestinal, psoriasis, artritis asimétrica y una respuesta positiva a los AINES). Para lograr una probabilidad diagnóstica del 90% se requiere de la presencia de dolor espinal inflamatorio, más tres hallazgos característicos de las EsAs. Por ejemplo, si un paciente presenta dolor espinal inflamatorio más dos hallazgos que presenten una alta razón de probabilidad (LR) como la presencia de uveitis anterior (LR 7,3), HLA B27 (LR 9.0)

o hallazgos en la resonancia magnética (LR 9.0), la probabilidad de presentar una EsA es mayor o igual al 90% y por lo tanto se haría un diagnóstico de espondiloartropatía axial; mientras que si la probabilidad alcanzada es del 80 al 89% el diagnóstico de espondiloartropatía axial sería catalogado como probable o muy probable⁶⁰.

Este abordaje diagnóstico propuesto por Rudwaleit y cols. permite en aquellos pacientes que se encuentran en un estadio temprano de la enfermedad y que no presentan sacroilitis radiológica, hacer el diagnóstico de espondiloartropatía axial con un alto grado de confiabilidad, si presenta dolor de espalda inflamatorio y al menos dos a tres hallazgos característicos de las espondiloartropatías⁶⁰. La confiabilidad de este abordaje diagnóstico es superior a la de los criterios del ESSG, pues en estos, un paciente con dolor lumbar inflamatorio requiere de sólo otro criterio para el diagnóstico de espondiloartropatía, lo cual, de acuerdo a los cálculos realizados por Rudwaleit y cols., daría una probabilidad diagnóstica de sólo el 25 al 51%⁶⁰. Por otra parte, para el diagnóstico de espondiloartropatías los criterios de Amor requieren de 3 o más hallazgos, lo cual puede explicar un mejor rendimiento diagnóstico⁵².

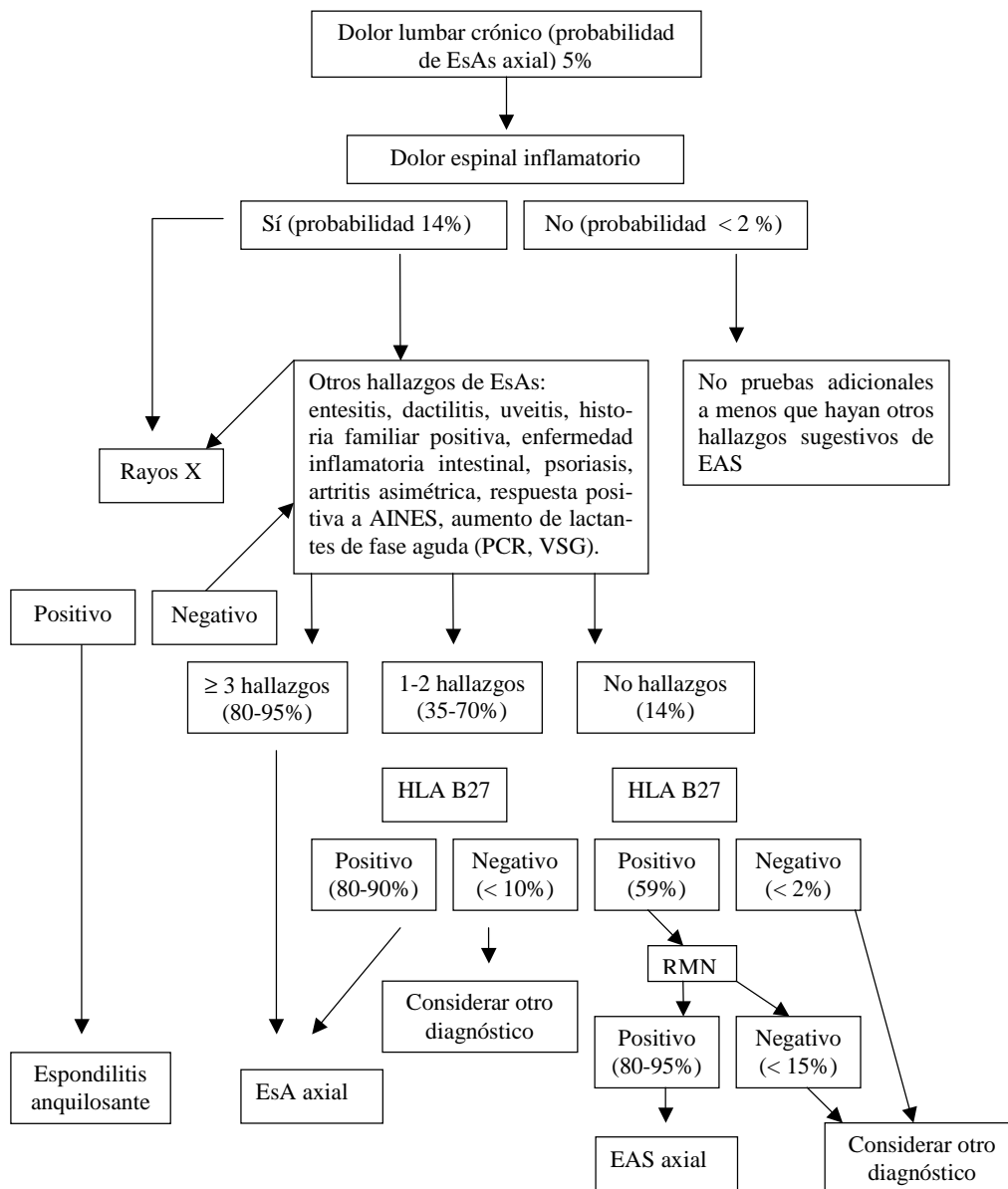


Figura 1. Rudwalwit, van der Heijde, Khan et al⁶⁰.

Estudios imagenológicos como ayuda diagnóstica

La evidencia de un grado avanzado de sacroiliítis es fundamental para el diagnóstico de espondilitis anquilosante⁵⁷ y además, es importante para la diferenciación entre espondilitis anquilosante y espondiloartropatía indiferenciada^{51, 113}. En presencia de dolor de espalda inflamatorio, se puede clasificar la enfermedad como una espondilitis anquilosante, si en la

radiografía antero-posterior de pelvis se detecta sacroiliítis¹¹⁴. Sin embargo, en la fase aguda y temprana de la enfermedad, los hallazgos radiológicos de sacroiliítis pueden estar ausentes, y por lo tanto la radiografía tendría poca utilidad; de otra parte, en enfermedad avanzada, las articulaciones sacroiliacas desaparecen como consecuencia de la anquilosis, un hallazgo característico de la espondilitis anquilosante^{115, 116}. La presencia de cambios radiológicos en pacientes con espondiloartropatía axial es directamente proporcio-

nal a la evolución de la enfermedad; el desarrollo de anquilosis tarda años, sin embargo puede presentarse rápidamente en un 20% de los pacientes con formas severas y tempranas de espondilitis anquilosante¹¹⁴. En un estudio se encontró que luego de un seguimiento de 10 años, el 60% de los pacientes con espondiloartropatía, habían desarrollado espondilitis anquilosante; en ellos, la presencia de sacroiliitis se observó a los 9 (+/- 6) años de evolución de la enfermedad¹⁰⁷. Sin embargo, a pesar de sus limitaciones, los rayos X son el estudio inicial para la evaluación de las articulaciones sacroiliacas, pero se debe tener en cuenta su baja sensibilidad en los estadios tempranos de la inflamación de las articulaciones sacroilíacas^{117, 118}.

Una de las razones por las cuales es difícil la interpretación de los hallazgos radiológicos de las articulaciones sacroiliacas, en especial durante las fases tempranas de la enfermedad, es la misma anatomía de estas articulaciones, las cuales tienen forma de S y corren oblicuamente desde una posición lateral a una posición medial, lo cual favorece una superposición del iliaco con el sacro en la proyección antero-posterior de pelvis en posición supina, lo cual no permite definir claramente el espacio articular¹¹⁹. Esta dificultad se puede resolver utilizando una proyección postero-anterior en posición prona con el tubo en una angulación de 25° a 30°^{119, 120}.

Otras técnicas utilizadas para la evaluación de las articulaciones sacroilíacas son la tomografía convencional y la gamagrafía, sin embargo en la actualidad ambas técnicas tienen un valor muy limitado para el diagnóstico de sacroiliítis. La tomografía convencional es inferior a la tomografía computarizada para la detección de lesiones óseas y es inferior a la resonancia magnética en la detección del proceso inflamatorio en fases tempranas. Por otra parte la gamagrafía es un estudio cuyos resultados son inespecíficos, ya que, debido al alto recambio óseo en la región de las articulaciones sacroilíacas, hay una alta captación de metildifosfonato de tecnecio. Otra desventaja de ambos procedimientos es la exposición a la radiación^{114, 121-123}.

Tanto la tomografía computarizada como la resonancia magnética tienen la ventaja de realizar cortes finos de las articulaciones sacroiliacas, lo cual previene la superposición de estructuras anatómicas¹¹⁴.

Sin embargo, se debe tener en cuenta que la parte superior de la articulación sacroilíaca corresponde a una zona de inserciones de los ligamentos, lo cual causa irregularidad y ensanchamiento del espacio articular y de esta manera se hace difícil interpretar los cambios en el hueso subcondral. De igual manera, es importante saber que la esclerosis subcondral de la parte ilíaca de la articulación subcondral es un fenómeno natural que se presenta con el envejecimiento, así como también lo es el estrechamiento del espacio articular y las erosiones^{124, 125}. Por lo tanto, puede haber un sobre-diagnóstico de esclerosis y anquilosis con la tomografía computarizada¹²⁵. Para la detección de cambios óseos tempranos, como las erosiones y anquilosis, la tomografía computarizada puede ser superior a la resonancia magnética, pero la resonancia magnética es mejor para ver cambios en el cartílago: puede detectar cambios inflamatorios en las articulaciones sacroiliacas antes que sean visibles en la tomografía, provee la posibilidad de medidas dinámicas y produce menos irradiación^{119, 122, 123, 126}.

La resonancia magnética de las articulaciones sacroiliacas, especialmente si se utilizan secuencias dinámicas (con gadolinio) o técnicas de supresión de grasa (STIR), es de gran utilidad para el diagnóstico de sacroiliítis en un estadio temprano, momento en el cual la radiografía estándar de las articulaciones sacroilíacas es normal. Tanto la resonancia magnética con gadolinio como con técnica de supresión de grasa puede detectar cambios inflamatorios con un alto grado de sensibilidad y especificidad (90-100%)^{108, 118}. Otra de las ventajas de la resonancia magnética es que no utiliza radiación ionizante y es más sensible que la tomografía computarizada, pero menos específica⁵. Sin embargo, su alto costo y limitada disponibilidad impiden el amplio uso de esta técnica; por esta razón Rudwaleit y cols. ubican el uso de la resonancia magnética en el último paso del algoritmo diagnóstico de espondiloartropatía axial. Si la probabilidad de tener una espondiloartropatía axial en un paciente que presenta hallazgos radiológicos normales o dudosos en las articulaciones sacroilíacas no es mayor del 50 al 70%, una resonancia magnética que presente hallazgos sugestivos de compromiso de las articulaciones sacroiliacas aumenta esa probabilidad diagnóstica a más del 90%, mientras que hallazgos normales en la resonancia

magnética disminuyen la probabilidad diagnóstica a un 10 a 20%⁶⁰.

Otra ventaja de la resonancia magnética es su capacidad de proporcionar simultáneamente evidencia de inflamación activa e inflamación crónica de las articulaciones sacroiliacas. En enfermedad temprana hay un mayor compromiso del lado ilíaco de las sacroiliacas que del lado sacro, lo cual se debe a que el cartílago del lado ilíaco es más delgado, tiene una mayor celularidad y un mayor metabolismo óseo que el cartílago del sacro, haciéndolo más susceptible a procesos inflamatorios e infecciosos^{127, 128}. Igualmente, en enfermedad temprana, las estructuras inflamadas con mayor frecuencia son la zona dorso-caudal de la articulación sinovial sacroilíaca y la médula ósea, por lo tanto el proceso inflamatorio de la articulación sacroiliaca empieza en la parte sinovial; una de las razones por las cuales se dificulta el diagnóstico temprano mediante la radiografía convencional es que la parte dorso-caudal de la articulación sacroilíaca no se visualiza bien con esta técnica. En enfermedad tardía (>4 años de duración), las estructuras inflamadas con mayor frecuencia son los ligamentos y las entesis¹²⁷.

Muche et al. encontraron que la resonancia magnética con técnica de supresión de grasa (STIR) es una técnica menos sensible que la resonancia magnética con gadolinio, para detectar el proceso inflamatorio, especialmente la inflamación del cavum de la articulación, lo cual corresponde al espacio entre ambos huesos subcondrales¹²⁷.

HLA B27 como ayuda diagnóstica

El HLA B27 es un alelo del complejo mayor de histocompatibilidad, el cual presenta una fuerte asociación con las espondiloartropatías (Tabla 2). Como mencionamos anteriormente, su prevalencia es variable entre las diferentes formas de espondiloartropatías y entre los diferentes grupos étnicos⁵. El HLA B27 está presente en aproximadamente el 8% de la población blanca normal de Europa occidental y en más del 90% de los pacientes con espondilitis anquilosante primaria, por lo tanto este es una prueba muy específica para espondilitis anquilosante (100 - 8 = 92%) y también muy sensible (más del 90%). Lo anterior significa que la prueba puede ser

falsa positiva en un 8% y falsa negativa en menos del 10% (menos del 10% de los pacientes con espondilitis anquilosante primaria carecen de HLA B27). Su utilidad clínica difiere entre los diferentes grupos étnicos y depende de la situación clínica en la cual se ordene⁵. Por ejemplo, en un paciente blanco que presenta dolor lumbar inflamatorio, más 1 o 2 hallazgos clínicos característicos de las espondiloartropatías y rayos x de sacroiliacas normales, la probabilidad pre-test de espondilitis anquilosante es del 30 al 70%; esta probabilidad pre-test puede aumentar a un 80-90% si el HLA B27 es positivo, pero puede disminuir a menos de un 10% si la prueba es negativa^{5, 60}.

La utilidad clínica o valor predictivo de una prueba positiva es mayor en aquellas poblaciones donde el HLA B27 tiene una baja prevalencia, pero cuando está presente, muestra una fuerte asociación con espondilitis anquilosante; por ejemplo, en Japón la prevalencia del HLA B27 es menor del 1%, pero su asociación con espondilitis anquilosante es mayor del 85%. Por el contrario, la utilidad de una prueba de HLA B27 positiva entre esquimales con espondilitis anquilosante es menor debido a la alta prevalencia de HLA-B27 (25-40%) en la población general, a pesar de su fuerte asociación con espondilitis anquilosante (mayor del 90%)⁵.

En afro-americanos, donde el HLA B27 se presenta en el 2 a 4% de la población general y sólo en el 50% de los pacientes con espondilitis anquilosante, un resultado positivo en un paciente con alta sospecha clínica de espondilitis anquilosante fortalecería aún más la impresión diagnóstica; por el contrario, si la prueba es negativa, esta tendría poco valor para descartar la enfermedad ya que el 50% de los afro-americanos carecen de HLA B27^{5, 129}.

La prueba de HLA B27 no sirve para diferenciar entre las diferentes espondiloartropatías, ya que todas ellas están asociadas con el HLA B27. La diferenciación entre ellas es básicamente clínica. Tampoco se recomienda utilizar el HLA B27 como una prueba de rutina o diagnóstica en pacientes con espondilitis anquilosante que presentan dolor lumbar o artritis, puesto que muchos de estos pacientes se pueden diagnosticar clínicamente de acuerdo con lo encontrado en la historia clínica, en el examen físico y en los hallazgos

radiológicos, sin necesidad de ordenar una prueba de HLA B27^{5, 129, 130}.

Otra gran utilidad del HLA B27 es en aquellos casos que se manifiestan inicialmente como una uveítis anterior aguda, ya que, hasta un 75% de estos pacientes, especialmente si presentan síntomas musculoesqueléticos, podrían desarrollar una espondiloartropatía^{68, 69, 131}. En un estudio de 433 pacientes con uveítis, 44 (10%) cumplían los criterios del ESSG para el diagnóstico de espondiloartropatía y de ellos, 40 (91%) fueron HLA B27 positivos, mientras que sólo 30 de 389 pacientes (8%) con uveítis, pero sin espondiloartropatía según el ESSG fueron HLA B27 positivos¹³¹.

Los pacientes con espondiloartropatías que son HLA B27 positivos sufren con mayor frecuencia de uveítis anterior aguda, compromiso de cadera, insuficiencia aórtica y bloqueo cardíaco en comparación con aquellos que no tienen este gen. De igual manera, los pacientes que son HLA-B27 positivos desarrollan la enfermedad a una edad más temprana, presentan una mayor agregación familiar, tienen síntomas articulares más severos y prolongados y además tienen un riesgo mayor de presentar sacroiliítis y espondilitis^{1, 5, 58, 132}. La tipificación del HLA-B27 ha sido útil en casos en los cuales se presenta una confusión diagnóstica radiológica, por ejemplo, entre espondilitis anquilosante y la hiperostosis anquilosante (enfermedad de Forestier)¹³³.

Existen por lo menos 25 subtipos de HLA B27, de los cuales el más frecuente, el HLA-B*2705, está fuertemente asociado con las espondiloartropatías; el HLA B*2704 también está altamente asociado con las espondiloartropatías, particularmente entre chinos y japoneses⁵; mientras que el HLA B*2706 y el HLA B*2709 están débilmente asociados con espondiloartropatías, en el sureste de Asia y en la isla de Sardinia respectivamente¹³⁴.

Referencias

- Khan MA. Update on spondyloarthropathies. *Ann Intern Med*. 2002; 136: 896-907.
- Dougados M, Van de Heijde D. Ankylosing spondylitis: how should the disease be assessed? *Bailliere's Clin Rheumatol*. 2002; 16: 605-618.
- Dougados M, Hochberg MC. Why is the concept of spondyloarthropathies important? *Bailliere's Clin Rheumatol* 2002; 16: 495-505.
- Yu DTY, Fan PT. Reiter's syndrome, undifferentiated spondyloarthropathy, and reactive arthritis. In: Harris ED, Budd RC, Firestein GS, Genovese MC, Sargent JS, Ruddy S, Sledge CB, eds. *Kelley's Textbook of Rheumatology*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Science; 2005; 1142-1154.
- Khan MA. Thoughts concerning the early diagnosis of ankylosing spondylitis and related diseases. *Clin Exp Rheumatol* 2002; 20 (suppl. 28): S6-S10.
- Van der Linden S, Van der Heijde D, Braun J. Ankylosing Spondylitis. In: Harris ED, Budd RC, Firestein GS, Genovese MC, Sargent JS, Ruddy S, Sledge CB, eds. *Kelley's Textbook of Rheumatology*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Science; 2005; 1125-1141.
- Braun J, Bollow M, Remlinger G, Eggens U, Rudwaleit M, Distler A et al. Prevalence of spondyloarthropathies in HLA B27 positive and negative blood donors. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 58-67.
- Saraux A, Guedes C, Alain J, Devauchelle V, Valls I, Lamour A et al. Prevalence of rheumatoid arthritis and spondyloarthropathy in Brittany, France. *J Rheumatol* 1999; 26: 2622-2627.
- Gran JT, Husby G, Hordvik M. Prevalence of ankylosing spondylitis in males and females in a young middle-aged population in Tromso, northern Norway. *Ann Rheum Dis* 1985; 44: 359-367.
- Kaipianinen-Seppanen O, Aho K, Heliövaara M. Incidence and prevalence of ankylosing spondylitis in Finland. *J Rheumatol* 1997; 24: 496-499.
- Bayer GS, Templin DW, Cornoni-Huntley JC, Everett DF, Lawrence RC, Heyse SF, et al. Prevalence of spondyloarthropathies in Alaskan Eskimos. *J Rheumatol* 1994; 21: 2292-2297.
- Khan MA. HLA B27 and its subtypes in world populations. *Curr Opin Rheumatol* 1995; 7: 263-269.
- Hukuda S, Minami M, Saito T, Mitsui H, Matsui N, Komatsubara Y et al. Spondyloarthropathies in Japan: nationwide questionnaire survey performed by Japan Ankylosing Spondylitis Society. *J Rheumatol* 2001; 28: 554-559.
- Valle R, Londoño J, Vélez P, Avila M, Iglesias A, Cuellas ML, Espinosa L. Outcome of patients with undifferentiated seronegative spondyloarthropathy. *Arthritis Rheum* 1997; 40: S1388.
- Vargas-Alarcón G, Londoño J, Hernández-Pacheco G, Pacheco-Tena C, Castillo E, Cardiel MH, Granados J, Burgos-Vargas R. The effect of HLA-B y HLA-DR genes on Susceptibility to and severity of Spondyloarthropathies in Mexican patients. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 714-717.
- Arellano J, Vallejo M, Jimenez J, et al. HLA B27 and ankylosing spondylitis in the mexican mestizo population. *Tissue Antigens* 1984; 23:112.
- Fraga A, Gorodezky C, Lavalle C, et al. HLA B27 in Mexican patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 1979; 22: 322.
- Weckmann AL, Vargas-Alarcón G, López M, et al. Frequencies of HLA-A and HLA-B alleles in a Mexico City mestizo simple. *Am J Hum Biol* 1997; 9:1.
- Lau CS, Burgos-Vargas R, Louthrenoo W, Yin Mok M, Wordsworth P, Yu Zeng Q. Features of spondylarthritis around the world. *Rheum Dis Clin North Am* 1998; 24: 753-770.
- Gofton JP, Chalmers A, Prince GE, et al. HLA B27 and ankylosing spondylitis and B.C. Indians. *J Rheumatol* 1975; 2: 314.

21. Russell AS, Davis P, Schlaut J. Prevalence of Ankylosing Spondylitis and HLA B27 in a North American Indian population: a pilot study. *Can Med Assoc J* 1977; 22: 148.
22. Adebajo AO, Davis P. Rheumatic diseases in African Blacks. *Semin Arthritis Rheum* 1994; 24: 139.
23. Sieper J, Braun J, Rudwaleit M, Boonen A, Zink A. Ankylosing Spondylitis: an overview. *Ann Rheum Dis* 2002; 61 (Suppl III): iii8-iii18.
24. Brophy S, Calin A. Ankylosing Spondylitis: interaction between genes, joints, age at onset, and disease expression. *J Rheumatol* 2001; 28: 2283-2288.
25. Feldtkeller E. Age at disease onset and delayed diagnosis of spondyloarthropathies. *Z Rheumatol* 1999; 58: 21-30.
26. Braun J, Sieper J. Inception cohorts for spondyloarthropathies. *Z Rheumatol* 2000; 59: 117-121.
27. Londoño J., Pacheco-Tena C., Cardiel C. H., Burgos-Vargas R. Age at Onset and Gender Determine the Duration of Symptoms in the Initial Episode of Disease and Subsequent Diagnosis in Patients with Spondyloarthropathies (Spa). *Arthritis Rheum* 1999; 42, S376: 1829.
28. Sampaio-Barros PD, Bertolo MB, Kraemer MHS, Marques-Neto JF, Samara AM. Primary ankylosing spondylitis: patterns of disease in a Brazilian population of 147 patients. *J Rheumatol* 2001; 28: 560-565.
29. Gladman DD. Psoriatic Arthritis. In: Harris ED, Budd RC, Firestein GS, Genovese MC, Sargent JS, Ruddy S, Sledge CB, eds. *Kelley's Textbook of Rheumatology*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Science; 2005: 1155-1164.
30. Fournié B, Crognier L, Arnaud C et al. Proposed classification criteria of psoriatic arthritis: a preliminary study in 260 patients. *Rev Rhum* 1999; 66: 446-456.
31. Espinoza LR, Berman A, Vasey FB, et al. Psoriatic arthritis and acquired immunodeficiency syndrome. *Arthritis Rheum* 1988; 31: 1034-1040.
32. Gladman DD. Psoriatic Arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 1998; 24: 829-844.
33. Gladman DD. Criteria for Psoriatic Arthritis. *Baillieres Clin Rheumatol* 1995; 9: 339.
34. Olivieri I, van Tubergen A, Salvarani C. Seronegative Spondyloarthritides. *Baillieres Clin Rheumatol* 2002; 16: 723-739.
35. Sieper J, Rudwaleit M, Braun J, van der Heijde D. Diagnosing Reactive Arthritis. Role of Clinical Setting in the Value of Serologic and Microbiologic Assays. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 319-327.
36. Michet C, Machado E, Ballard D, McKenna C. Epidemiology of Reiter's syndrome in Rochester, Minnesota. *Arthritis Rheum* 1988; 31:428.
37. Silman A. In: M.C.H., Alan J Silman (eds): epidemiology of the rheumatic diseases. New York, 2001.
38. Sieper J, Braun J, Kingsley GH. Report on the fourth international workshop on reactive arthritis. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 720-734.
39. Gerbase AC, Rowley JT, Heymann DH, Berkley SF, Piot P. Global prevalence and incidence estimates of selected curable STDs. *Sex Transm Infect* 1998; 74 (Suppl 1): S12- 16.
40. Kuipers JG, Zeidler H, Köhler L How does Chlamydia cause arthritis? *Rheum Dis Clin North Am* 2003; 29: 613-629.
41. Gaydos CA, Eiden JJ, Oldach D, Mundy LM, Auwaerter P, Warmer ML, et al. Diagnosis of Chlamydia pneumoniae infection in patients with community-acquired pneumonia by polymerase chain reaction enzyme immunoassay. *Clin Infect Dis* 1994; 19(1): 157-160.
42. Kvien TK, Glennas A, Melby K, Granfors K, Andrup O, Karstensen B, et al. Reactive arthritis: incidence, triggering agents and clinical presentation. *J Rheumatol* 1994; 21(1): 115-122.
43. Schumacher Jr Hr, Gerard HC, Arayssi TK, Pando JA, Branigan PJ, Saibi DL, et al. Lower prevalence of Chlamydia pneumoniae DNA compared with Chlamydia trachomatis DNA in sinovial tissue of arthritis patients. *Arthritis Rheum* 1999; 42(9): 1889-1893.
44. Weiner SR, Clarke J, Taggart NA, et al. Rheumatic manifestations of inflammatory bowel disease. *Semin Arthritis Rheum* 1991; 20: 353-366.
45. Greenstein AJ, Janowitz HD, Sachar DB. The extra-intestinal complications of Crohn's disease and ulcerative disease: a study of 700 patients. *Medicine (Baltimore)* 1976; 55(5): 401-412.
46. Palm O, Mourm B, Jahnsen J, Gran JT. The prevalence and incidence of peripheral arthritis in patients with inflammatory bowel disease, a prospective population-based study (the IBSEN study). *Rheumatology (Oxford)* 2001; 40(11): 1256-1261.
47. Holden W, Orchard T, Wordsworth P. Enteropathic arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 2003; 29: 513-530.
48. Wollheim FA. Enteropathic Arthritis. In: Harris ED, Budd RC, Firestein GS, Genovese MC, Sargent JS, Ruddy S, Sledge CB, eds. *Kelley's Textbook of Rheumatology*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Science 2005; 1165-1172.
49. Smale S, Natt RS, Orchard TR, Russell AS, Bjarnason I. Inflammatory Bowel Disease and Spondyloarthropathy. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 2728-2736.
50. Wright V, Watkinson G. Articular complications of ulcerative colitis. *Am J Proctol* 1966; 17: 107-115.
51. Dougados M, van der Linden S, Juhlin R et al. The European Spondyloarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondyloarthropathies. *Arthritis Rheum* 1991; 34: 1218-1227.
52. Collantes E, Veroz R, Escudero A et al. Can some cases of "possible" spondyloarthropathy be classified as "definite" or "undifferentiated" spondyloarthropathy? Value of criteria for spondyloarthropathies. Spanish Spondyloarthropathies Study Group. *Joint Bone Spine* 2000; 67: 516-520.
53. Erturk M, Alaca R, Tosun E, Duruöz MT. Evaluation of the Amor and ESSG classification criteria for spondyloarthropathies in a Turkish population. *Rev Rhum (Engl Ed.)* 1997; 64: 293-300.
54. Boyer GS, Templin DW, Bowler A et al. Spondylarthropathy in the community: Clinical syndromes and disease manifestations in Alaskan Eskimo populations. *J Rheumatol* 1999; 26: 1537-1544.
55. Amor B, Dougados M, Mijiyawa M. Critères de classification des spondylarthropathies. *Revue du Rhumatisme et des Maladies Osteoarticulaire*. 1990; 57: 85-89.
56. Calin A, Porta J, Fries JF, Schurmann DJ. Clinical history as a screening test for ankylosing spondylitis. *JAMA* 1977; 237: 2613-2614.
57. Van der Linden SM, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of the diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum* 1984; 27: 361-368.
58. Khan MA. Ankylosing Spondylitis: introductory comments on its diagnosis and treatment. *Ann Rheum Dis* 2002; 61(Suppl. II): iii3-7.
59. Feldtkeller E, Khan MA, van der Heijde D, van der Linden S, Braun J. Age at disease onset and diagnosis delay in

- HLA B27 negative vs positive patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int* 2003; 23: 61-66.
60. Rudwaleit M, van der Heije D, Khan MA, Braun J, Sieper J. How to diagnose axial spondyloarthritis early. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 535-543.
 61. Kidd BL, Cawley MI. Delay in diagnosis of spondyloarthritis. *Br J Rheumatol* 1988; 27: 230-232.
 62. Mader R. Atypical clinical presentation of ankylosing spondylitis. *Semin Arthritis Rheum* 1999; 29: 191-196.
 63. Khan MA, van der Linden S, Kushner I, Valkenburg HA, Cats A. Spondylitic disease without radiographic evidence of sacroiliitis in relatives of HLA B27 positive ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 1985; 28: 40-43.
 64. Boyer GS, Templin DW, Bowler A, et al. Spondyloarthritis in the community clinical syndromes and disease manifestations in Aaskan Eskimo populations. *J Rheumatol* 1999; 26: 1537-1544.
 65. Olivieri I, Salvarani C, Cantini F, Ciancio G, Padula A. Ankylosing spondylitis and undifferentiated spondyloarthropathies: a clinical review and description of a disease subset with older age at onset. *Curr Opin Rheumatol* 2001; 13: 280-284.
 66. Zeidler H, Mau W, Khan MA. Undifferentiated spondyloarthropathies. *Rheum Dis Clin North Am* 1992; 18: 187-202.
 67. McGonagle D, Khan MA, Marzo-Ortega H, O'Connor P, Gibbon W, Emery P. Enthesitis in spondyloarthritis. *Curr Opin Rheumatol* 1999; 11: 244-250.
 68. Bañares A, Hernández-García C, Fernández-Gutiérrez B, Jover JA. Eye involvement in the spondyloarthropathies. *Rheum Dis Clin North Am* 1998; 24: 771-784.
 69. Pato E, Bañares A, Jover JA, Fernández-Gutiérrez B, et al. Undiagnosed spondyloarthritis in patients presenting with anterior uveitis. *J Rheumatol* 2000; 27: 2198-2202.
 70. Bergfeldt L. HLA B27 associated cardiac disease. *Ann Intern Med* 1997; 127: 621-629.
 71. Khim TH, Jung SS, Sohn SJ, Park Mh, Kim SY. Aneurysmal dilatation of ascending aorta and aortic insufficiency in juvenile spondyloarthritis. *Scand J Rheumatol* 1997; 26: 218-221.
 72. Roldan CA, Chávez J, Wiest PW, Qualls CR, Crawford MH. Aortic root disease and valve disease associated with ankylosing spondylitis. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 1397-1404.
 73. Kumar A, Bansal M, Srivastava DN et al. Long term outcome of undifferentiated spondyloarthritis. *Rheumatol Int* 2001; 20: 221-224.
 74. Miceli-Richard C, van der Heijde, Dougados M. Spondyloarthritis for practicing rheumatologist: diagnosis, indication for disease-controlling antirheumatic therapy, and evaluation of the response. *Rheum Dis Clin North Am* 2003; 29: 449-462.
 75. Amor B, Dougados M, Listrat V, Menkes CJ, Dubost JJ, Roux H et al. Evaluation of the Amor criteria for spondyloarthropathies and European Spondylarthropathy Study Group (ESSG). A cross-sectional analysis of 2228 patients. *Ann Med Interne* 1991; 142: 85-89.
 76. Said-Nahal R, Miceli-Richard C, Bertelot JM, Duche A, Dernis-Labous E, Le Blevec G et al. The familial form of spondyloarthritis: a clinical study of 115 multiplex families. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 1356-1365.
 77. Feldtkeller E, Bruckel J, Khan MA. Scientific contributions of ankylosing spondylitis patient advocacy groups. *Curr Opin Rheumatol* 2000; 12: 239-247.
 78. Van der Linden S, Khan MA, Rentsch HU, et al. Chest pain without radiographic sacroiliitis in relatives of patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 1988; 15: 836-839.
 79. Burgos-Vargas R. Ankylosing tarsitis. Clinical features of a unique form of tarsal disease in the juvenile-onset spondyloarthropathies (abstract). *Arthritis Rheum* 1991; 34 (suppl 9): D196.
 80. Burgos-Vargas R, Pacheco-Tena C, Vásquez-Mellado J. Juvenile-onset spondyloarthropathies. *Rheum Dis Clin North Am* 1997; 23: 569-598.
 81. Aman MS, Brent LH. Ankylosing Tarsitis. *J Rheumatol* 2003; 30: 630-631.
 82. Huang F, Zhang J, Zhu J, Guo J, Yang C. Juvenile spondyloarthropathies: the chinese experience. *Rheum Dis Clin North Am* 2003; 29: 531-547.
 83. Van der Linden S, van der Heijde D. Ankylosing spondylitis: clinical features. *Rheum Dis Clin North Am* 1998; 24: 663-676.
 84. Braun J, van der Heijde D, Kingsley G, Sieper J. On the difficulties of establishing a consensus of and diagnostic investigations for reactive arthritis: results and discussion of a questionnaire prepared for the 4th International Workshop on Reactive Arthritis. *J Rheumatol* 2000; 27: 2185-2192.
 85. Amor B, Silva Santos R, Nahal R, Listrat V, Dougados M. Predictive factors for the longterm outcome of spondyloarthropathies. *J Rheumatol* 1994; 21: 1883-1887.
 86. Braun J, Pincus T. Mortality, course and prognosis of patients with ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol* 2002; 20 (Suppl. 28): S16-S22.
 87. Gran JT, Skomsvoll JF. The outcome of ankylosing spondylitis: a study of 100 patients. *Br J Rheumatol* 1997; 36: 766-771.
 88. Currence S, Graham D, Little H, Ruben-Stein J, Rosen P. The natural course of ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 1983; 26: 186-190.
 89. Brophy S, Mackay K, Al-Saidi A, Taylor G, Calin A. The natural history of ankylosing spondylitis as defined by radiological progression. *J Rheumatol* 2002; 29: 1236-1243.
 90. Hidding A, van der Linden S, Boers M, et al. Is group physical therapy superior to individualized therapy in ankylosing spondylitis? A randomized controlled trial. *Arthritis Care Res* 1993; 6: 117-125.
 91. Van der Linden S, van Tubergen A, Hidding A. Physiotherapy in ankylosing spondylitis: what is the evidence? *Clin Exp Rheumatol* 2002; 20 (Suppl. 28): S60-S64.
 92. Miceli-Richard C, Dougados M. NSAID in ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol* 2002; 20 (Suppl. 28): S65-S66.
 93. Braun J, Sieper J. Therapy of ankylosing spondylitis and other spondyloarthritides: established medical treatment, anti-TNFa therapy and other novel approaches. *Arthritis Res* 2002; 4: 307-321.
 94. Pham T, van der Heijde D, Calin A, Khan MA, van der Linden SJ, Bellamy N, Dougados M, for the ASAS working group. Initiation of biological agents in patients with ankylosing spondylitis: results of a Delphi study by the ASAS group. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 812-816.
 95. Braun J, Pham T, Sieper D, Davis J, van der Linden SJ, Dougados M, van der Heijde D for the ASAS working group. International ASAS consensus statement for the use of anti-tumour necrosis factor agents in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 817-824.
 96. Gorman JD, Sack K, Davis J. Treatment of ankylosing spondylitis by inhibition of tumor necrosis factor a. *N Engl J Med* 2002; 346: 1349-1356.
 97. Braun J, Brandt J, Listing J, Zink A, Alten R, Golder W, Gromnica-Ihle E, Kellner H, Schneider M, Sorensen H,

- Zeidler H, Thriene W, Sieper J. Treatment of active ankylosing spondylitis with infliximab: a randomised controlled multicentre trial. *Lancet* 2002; 359: 1187-1193.
98. Landewé R, Rump B, van der Heijde D, van der Linden S. Which patients with ankylosing spondylitis should be treated with tumour necrosis factor inhibiting therapy? A survey among Dutch rheumatologists. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 530-534.
 99. Deyo RA, Weinstein JN. Low back pain. *N Engl J Med* 2001; 344: 363-370.
 100. Andreson GBJ. Epidemiologic features of chronic low-back pain. *Lancet* 1999; 354: 581-585.
 101. Hart LG, Deyo RA, Cherkin DC. Physician office visits for low back pain: frequency, clinical evaluation, and treatment patterns from a U.S. national survey. *Spine* 1995; 20: 11-19.
 102. Anderson GBJ. The epidemiology of spinal disorders. In: Frymoyer JW ed. *The adult spine: principles and practice*. 2nd ed. Philadelphia: Lipincott-Raven, 1997; 93-141.
 103. Deyo RA, Rainville J, Kent DL. What can the history and physical examination tell us about low back pain? *JAMA* 1992; 268: 760-765.
 104. Gran JT. An epidemiological survey of the signs and symptoms of ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol* 1985; 4: 161-169.
 105. Tyrrell PNM, Davies AM, Evans N. Neurological disturbances in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 1994; 53: 714-717.
 106. Brandt J, Bollow M, Häberle J, Rudwaleit M, Eggens U, Distler A, Sieper J, Braun J. Studying patients with inflammatory back pain and arthritis of the lower limbs clinically and by magnetic resonance imaging: many, but not all patients with sacroiliitis have spondyloarthropathy. *Rheumatology (oxford)* 1999; 38: 831-836.
 107. Mau W, Zeidler H, Mau R, Majewski A, Freyschmidt J, Stangel W, et al. Clinical features and prognosis of patients with possible ankylosing spondylitis. Results of a 10-year follow-up. *J Rheumatol* 1988; 15: 1109-1114.
 108. Puhakka KB, Jurik AG, Egund N, Schiottz-Christensen B, Stengaard-Pedersen K, van Overeem Hansen G et al. Imaging of sacroiliitis in early seronegative spondylarthropathy. Assessment of abnormalities by MR in comparison with radiography and CT. *Acta Radiol* 2003; 44: 218-229.
 109. Collantes-Estevez E, Ciscal del Mazo A, Muñoz-Gomariz E. Assessment of 2 systems of spondyloarthropathy diagnostic and classification criteria (Amor and ESSG) by a Spanish multicenter study. European Spondyloarthropathy Study Group. *J Rheumatol* 1995; 22: 246-251.
 110. Sadowska-Wróblewska M, Filipowics A, Garwolinska H, Michalski J, Rusiniak B, Wróblewska T. Clinical signs and symptoms useful in the early diagnosis of ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol* 1983; 2: 37-43.
 111. Calin A, Kaye B, Stenberg M, Antell B, Chan M. The prevalence and nature of back pain in an industrial complex. A questionnaire and radiographic and HLA analysis. *Spine* 1980; 5: 301-205.
 112. Underwood MR, Dawes P. Inflammatory back pain in primary care. *Br J Rheumatol* 1995; 34: 1074-1077.
 113. Braun J, Sieper J. The sacroiliac joint in the spondyloarthropathies. *Curr Opin Rheumatol* 1996; 7: 275-283.
 114. Braun J, Bollow M, Sieper J. Radiologic diagnosis and pathology of the spondyloarthropathies. *Rheum Dis Clin North Am* 1998; 24: 697-735.
 115. Spencer DG, Park WM, Dick HM, et al. Radiological manifestations in 200 patients with ankylosing spondylitis: correlation with clinical features and HLA B27. *J Rheumatol* 1979; 6: 305-315.
 116. Calin A. Radiology and spondyloarthritis. *Baillière Clin Rheumatol*. 1996; 10: 455-476.
 117. Bollow M, Braun J, Hamm B, et al. Early sacroiliitis in patients with spondyloarthropathy: evaluation with dynamic gadolinium-enhanced MR imaging. *Radiology* 1995; 194: 529-536.
 118. Braun J, Bollow M, Eggens U, et al. Use of dynamic magnetic resonance imaging with fast imaging in the detection of early and advanced sacroiliitis in spondyloarthropathy patients. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 1039-1045.
 119. Forrester DM. Imaging of the sacroiliac joints. *Radiol Clin North Am* 1990; 28: 1055-1072.
 120. Robbins SE, Morse MH. Is the acquisition of a separate view of the sacroiliac joints in the prone position justified in patients with back pain? *Clin Radiol* 1996; 51: 637-638.
 121. Ryan PJ, Fogelman I. The bone scan: where are we now? *Semin Nucl Med* 1995; 25: 76-91.
 122. Battaforano DF, West SG, Rak KM, et al. Comparison of bone scan, computed tomography, and magnetic resonance imaging in the diagnosis of active sacroiliitis. *Semin Arthritis Rheum* 1993; 23: 161-176.
 123. Blum U, Biutrago-Tellez C, Munding A, et al. Magnetic Resonance Imaging (MRI) for detection of active sacroiliitis: a prospective study comparing conventional radiography, scintigraphy, and contrast enhanced MRI. *J Rheumatol* 1996; 23: 2107-2115.
 124. Cohen AS, McNeill JM, Calkins E, et al. The "normal" sacroiliac joint: analysis of 88 sacroiliac roentgenograms. *Am J Roentgenol* 1967; 100: 559-563.
 125. Vogler JB, Brown WH, Helms CA, et al. The normal sacroiliac joint: A CT study of asymptomatic patients. *Radiology* 1984; 151: 433-437.
 126. Murphey MD, Wetzel LH, Bramble JM, et al. Sacroiliitis: MR imaging findings. *Radiology* 1991; 180: 239-244.
 127. Mucbe B, Bollow M, François RJ, Sieper J, Hamm B, Braun J. Anatomic structures involved in early and late stage sacroiliitis in spondyloarthritis. A detailed analysis by contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 1374-1384.
 128. François RJ, Gardner DL, Degraeve EJ, Bywaters EG. Histopathologic evidence that sacroiliitis in ankylosing spondylitis is not merely enthesitis. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 2011-2024.
 129. Khan MA, Khan MK. Diagnostic value of HLA B27 testing ankylosing spondylitis and Reiter's syndrome. *Ann Inter Med* 1982; 96: 70-76.
 130. Khan MA, Kushner I. Diagnosis of ankylosing spondylitis. In Cohen AS (Ed): *Progress in Clinical Rheumatology*, Vol 1, New York, Grune and Stratton, 1984: 145-178.
 131. Linder R, Hoffmann A, Brunner R. Prevalence of the spondyloarthritides in patients with uveitis. *J Rheumatol* 2004; 31: 2226-2229.
 132. Khan MA, Kushner I, Braun WE. Comparison of clinical features in HLA B27 positive and negative patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis rheum* 1977; 20: 909-912.
 133. Yagan R, Khan MA. Confusion of roentgenographic differential diagnosis of ankylosing hyperostosis (Forestier's disease) and ankylosing spondylitis. *Spine: State of the art Reviews* 1990; 4: 561-575.
 134. Nasution AR, Mardjuadi A, Kunmartini S et al. HLA B27 subtypes positively and negatively associated with spondyloarthropathy. *J Rheumatol* 1997; 24: 1111-1114.