

Manifestaciones extraarticulares y complicaciones de la espondiloartritis anquilosante

J. Gratacós

Unidad de Reumatología. Hospital de Sabadell. Institut Universitari Parc Taulí. Universidad Autónoma de Barcelona. Sabadell. Barcelona. España.

Como manifestaciones extraarticulares podrían entenderse todos aquellos signos y síntomas que, originándose en órganos y tejidos deferentes al aparato locomotor se hallan, al menos en parte, relacionados etiopatogénicamente con la espondilitis anquilosante (EA). Así, en este apartado se incluirían las manifestaciones oculares, intestinales y cardíacas comunes a todas las enfermedades de la familia de las espondiloartritis a través de su asociación con el HLA-B27. Las complicaciones por su parte incluirían aquellas manifestaciones clínicas que son más bien secuelas, fruto de la actividad espondilítica persistente y/o del tratamiento. En la tabla 1 se expone el listado y las principales características de todas ellas. Evidentemente, esta clasificación no es perfecta, pues entre otras cosas, el conocimiento que tenemos sobre la etiopatogenia de la EA es aún bastante limitado.

Palabras clave: Manifestaciones extraarticulares. Espondilitis anquilosante. Espondiloartritis.

Extra-articular manifestations and complications of ankylosing spondylitis

Extra-articular manifestations can be defined as all symptoms and signs etiopathogenically related, at least in part, to ankylosing spondylitis (AS) that arise in the various organs and tissues of the locomotor apparatus. Thus, ocular, intestinal and cardiac manifestations, which are common to all spondylarthritides through their association with HLA-B27, are grouped under this heading. Complications include clinical manifestations that result from persistent spondylitic activity and/or treatment. Table 1 provides a list and the main

characteristics of these manifestations. Obviously, this classification is far from perfect since, among other factors, knowledge of the etiopathogenesis of AS is still fairly limited.

Key words: Extra-articular manifestations. Ankylosing spondylitis. Spondylarthritides.

Manifestaciones extraarticulares

Manifestaciones oculares

Las manifestaciones oculares constituyen una de las manifestaciones clínicas extraarticulares más frecuentes en la espondilitis anquilosante (EA). Entre el 20 y el 40% de pacientes desarrollan uno o más episodios de uveítis aguda en el curso de la enfermedad¹. La presencia de uveítis es aproximadamente 11 veces más frecuente en pacientes con EA que en los familiares de estos pacientes que también tienen el HLA-B27 positivo².

Se desconoce la etiopatogenia de esta uveítis, aunque se sabe de su estrecha relación con el HLA-B27. Así, el 95% de los individuos con EA y uveítis son HLA-B27 positivos, y aproximadamente el 50% de los casos de uveítis anterior aguda aislada (presente en individuos sin EA) son también HLA-B27 positivos. De hecho la uveítis anterior asociada al HLA-B27 es la forma de uveítis definida observada con más frecuencia en la práctica clínica, constituyendo el 15% aproximado del total de uveítis¹⁻⁴.

Desde el punto de vista clínico, se trata de uveítis anterior aguda no granulomatosa, que en general suele presentarse de forma unilateral y recurrente, pero es frecuente la afectación de los 2 ojos en el curso de la enfermedad. Se trata de una uveítis que presenta en general muy buena respuesta al tratamiento tóxico ocular con corticoides y midriáticos, siendo poco frecuente la aparición de secuelas clínicas residuales, aunque no se aconseja suspender el tratamiento antes de un mes porque las recidivas dentro de un mismo brote son frecuentes si el tratamiento es insuficiente. En las formas con frecuentes recidivas (> 3 años), puede valorarse la posi-

Correspondencia: Dr. J. Gratacós.
Unidad de Reumatología. Hospital de Sabadell. Institut Universitari Parc Taulí. (UAB).
Parc Taulí, s/n. 08208 Sabadell. Barcelona. España.
Correo electrónico: JGratacos@cspt.es

Manuscrito recibido el 11-11-2004 y aceptado el 22-11-2004.

bilidad de administrar tratamiento de base con sulfasalazina (dosis mínima 2 g/día), fármaco con el que se ha conseguido reducir el número de brotes de uveítis en estos casos⁵.

En situaciones excepcionales de pacientes con uveítis con tendencia a la inflamación crónica resistente, o afectación de polo posterior, como en uveítis asociadas a Crohn, puede ser necesario para su control la utilización de altas dosis de corticoides orales (1 mg/kg/día), de inmunosupresores (metotrexato, azatioprina o ciclosporina A), o de fármacos anti-TNF- α , si bien en este último caso la experiencia de que se dispone hasta la fecha es aún limitada^{6,7}.

Manifestaciones cardiovasculares

Se trata especialmente de trastornos de la conducción cardíaca y problemas valvulares aórticos. La asociación de estas lesiones cardíacas no es exclusiva de la EA, sino que a través del HLA-B27 se presenta en todo el grupo de enfermedades de la familia de las espondiloartritis. En este sentido, es destacable que aproximadamente un 50% de pacientes con HLA-B27 y trastornos cardiovasculares constituyen el primer síntoma de la enfermedad⁸.

Patología valvular. La presencia de lesiones aórticas subclínicas parece ser bastante frecuente (alrededor de un 30%) según se desprende de diversos estudios ecográficos y necrópsicos^{9,10}. La insuficiencia aórtica constituye la complicación clínica valvular más frecuente en pacientes con EA (2-10% de casos)^{8,11}.

Clínicamente, el cuadro se presenta en forma de una típica insuficiencia aórtica (sin estenosis asociada como ocurre en muchas causas adquiridas de doble lesión Ao), de curso evolutivo insidioso pero que puede evolucionar a insuficiencia cardíaca grave que requiera tratamiento quirúrgico. La aparición de esta complicación parece relacionarse con el tiempo de evolución de la enfermedad y la presencia de artritis periférica¹², pero puede observarse también en las formas infantiles de EA¹³ y, tal y como se ha dicho anteriormente, junto con trastornos de la conducción cardíaca, como primera manifestación clínica de la enfermedad asociada al HLA-B27, siendo considerada en estos casos por algunos autores como una forma frustrante de EA. Ocasionalmente, el cuadro puede presentarse con una insuficiencia mitral asociada debida a la extrema dilatación de la raíz aórtica y/o a una extensión de las lesiones fibróticas que engloben la valva anterior de la mitral. El diagnóstico de las lesiones valvulares cardíacas es clínico y ecográfico, y el tratamiento en algunos casos debe ser quirúrgico.

Trastornos de la conducción cardíaca. Los trastornos de la conducción son la causa más frecuente de sintomatolo-

gía cardíaca en los pacientes con EA. Diversos estudios sitúan la prevalencia de estos trastornos entre el 10 y el 30% de casos, aunque los bloqueos atrioventriculares completos son bastante menos frecuentes (1-9%)^{8,14}. La presencia del HLA-B27 constituye, en los varones, uno de los factores de riesgo (RR: 6,7) conocidos más importantes para el desarrollo de trastornos de la conducción cardíaca. Aunque en la mayoría de casos se trata de lesiones silentes (bloqueos incompletos) detectadas en electrocardiogramas de rutina, entre un 15 y un 20% de pacientes portadores de un marcapasos permanente tienen el HLA-B27 positivo, cifra que contrasta con el 6-7% de marcapasos permanente de la población general^{8,15}.

Otras arritmias mucho menos frecuentes detectadas en estos pacientes son las asociadas a lesiones de la conducción del nodo sinusal como pueden ser: bradicardias, conducción sinusal irregular y fibrilación auricular; aunque esta última complicación no se ha demostrado que sea más frecuente en estos pacientes con respecto a la población general.

Disfunciones miocárdicas. La presencia de una miocardiopatía, por exceso de fibrosis miocárdica, es responsable de trastornos de la contractibilidad ventricular que se detectan por ecografía hasta en un 17% de casos^{16,17}, aunque no parece que estas alteraciones sean responsables de manifestaciones clínicas destacables, por lo que en general no requieren ningún tratamiento.

Manifestaciones intestinales

Las manifestaciones osteomusculares, en especial aquellas propias de la familia de las espondiloartritis, parecen claramente aumentadas en los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal crónica¹⁸. La prevalencia de la EA es significativamente más elevada en pacientes con colitis ulcerosa y, en especial, en pacientes con enfermedad de Crohn (aproximadamente el 2 y el 6%, respectivamente) con respecto a la población general (0,1-0,2%)¹⁹. Dejando a parte las complicaciones intestinales asociadas al uso crónico de antiinflamatorios no esteroideos (AINE), entre un 30 y un 60% de pacientes con espondiloartritis, incluidos los pacientes con EA, presentan en estudios isotópicos, endoscópicos y/o inmunohistoquímicos²⁰⁻²², lesiones inflamatorias intestinales que en ocasiones son histológicamente muy similares a las observadas en la enfermedad de Crohn. Estas lesiones intestinales, además parecen estar también aumentadas en familiares de pacientes con EA²³. En la mayoría de casos, las alteraciones intestinales son subclínicas, con frecuencia referenciadas como simples episodios frecuentes de heces pastosas, que no se correlacionan con la actividad inflamatoria de la EA. Aunque la sulfasalazina se ha mostrado como un fármaco eficaz en el tratamiento de estas lesiones intestinales, su indi-

Tabla 1. Principales manifestaciones extraarticulares y complicaciones asociadas a la espondilitis anquilosante (EA)

| Manifestaciones clínicas | Importancia clínica | Referencias |
|---|---|-------------|
| Manifestaciones extraarticulares | | |
| Oculares | | |
| Uveítis anterior aguda | 20-40%. Urgencia médica | 1,2,3,4 |
| Cardíacas | | |
| Patología valvular (IAo) | 2-10%. Sintomatología frecuente | 8,9,10,11 |
| Trastornos conducción | > 10%. Con frecuencia asintomático | |
| | BC 1-9%. Sintomáticos | 8,14 |
| Miocardopatía | > 10%. Subclínico | 16,17 |
| Intestinales | | |
| Inflamación intestinal | 20-40%. Subclínica | 19,20,21,22 |
| Complicaciones | | |
| Pulmonares | | |
| FR restrictiva | Subclínico | 25 |
| Fibrosis apical | 1-2%, Subclínico. Aspergilosis ocasional | 26 |
| Lesiones pleuropulmonares | 60-80%. Subclínicas | 27,28 |
| Renales | Infrecuente < 10% | 29 |
| Nefropatía AINE | Rara. Sintomática | 30 |
| Nefropatía amiloide | Sintomática (> 90% proteinuria) | 29,31,32 |
| Nefropatía IgA | Sintomática (proteinuria, microhematuria) | 38,39 |
| Neurológicas | | |
| Radiculopatías aisladas | Clínica transitoria | 40 |
| Subluxación atlantoaxoideal | < 3%. Generalmente subclínica | 41 |
| Cauda equina | Rara. Sintomática. No tratamiento | 43 |
| Amiloidosis (tipo AA) | 2-7%. > 50% asintomáticos | 32,44,45 |
| Osteoporosis | 10-20% fracturas vertebrales | 55,53,54 |

BC: bloqueos atrioventriculares completos; FR: trastorno de la función respiratoria.

cación en esta situación no se halla justificada, pues la sintomatología es banal y el tratamiento de las lesiones intestinales no se ha demostrado que modifique el curso evolutivo de la enfermedad. En este sentido, la importancia de estas lesiones y quizás de su posible tratamiento futuro, parece estar más ligada a su probable implicación en la fisiopatología de la EA que a su sintomatología clínica²⁴.

Complicaciones

Manifestaciones pulmonares

Trastornos de la función respiratoria. Son esencialmente problemas ventilatorios de tipo restrictivo que se dan en pacientes muy evolucionados y que se asocian a anquilosis de la caja torácica por afectación de las articulaciones costovertebrales y costotransversas. En raras ocasiones, sin embargo, estos trastornos restrictivos son causa de manifestaciones clínicas importantes, pues en la mayoría de casos la restricción torácica se halla suplida por una mayor actividad ventilatoria diafragmática que compensa y normaliza la capacidad de esfuerzo de estos pacientes²⁵.

Fibrosis pulmonar. Entre un 1 y un 2% de los pacientes con EA de larga evolución presentan lesiones apicales generalmente bilaterales de fibrosis pulmonar²⁶. Se trata de lesiones bullosas con formación de cavidades fácil-

mente detectables por radiología, que ocasionalmente pueden complicarse con la invasión por *Aspergillus*.

Lesiones pulmonares y pleurales. Recientemente, el uso sistemático de pruebas de imagen de alta resolución (tomografía axial computarizada [TAC]), ha puesto de manifiesto en pacientes con EA la presencia de frecuentes (60-80% de casos) alteraciones del parénquima pulmonar y pleurales, que habían pasado desapercibidas en la radiología convencional^{27,28}. Se trata mayormente de engrosamientos discretos de la pared bronquial y de la pleura, de significado clínico incierto, que se asocian al tiempo de evolución de la enfermedad, y que no parecen requerir tratamiento específico.

Manifestaciones renales

Las alteraciones de la función renal no son frecuentes en el curso de la EA. Su aparición puede estar asociada al tratamiento con AINE, al desarrollo de una amiloidosis secundaria y, con menor frecuencia, a la aparición de una nefropatía IgA²⁹.

Nefropatía por AINE. El uso crónico de AINE se ha relacionado con la presentación de una nefropatía tubulointersticial por abuso de analgésicos³⁰. Clínicamente suele presentarse de forma insidiosa con proteinuria discreta (< 2 g/día), leucocituria y/o microhematuria, progresivo deterioro de la función tubular y de la capa-

cidad de concentración, que puede llegar a la insuficiencia renal irreversible si no se suspende el tratamiento con AINE. Si bien la nefropatía por abuso de analgésicos es infrecuente, no es raro que estos fármacos colaboren en empeorar la función renal de pacientes con EA en la que coinciden otras causas de nefropatía como hipertensión arterial, diabetes, etc. El cuadro en general es reversible con la retirada del tratamiento; sin embargo, no es raro que pueda quedar algún discreto trastorno residual de la función renal.

Nefropatía por depósito de amiloide. La amiloidosis renal (véase sección de amiloidosis secundaria) constituye la causa más frecuente (60%) de las alteraciones de la función renal detectadas en el curso de la EA^{29,31,32}. Histológicamente se caracteriza por el depósito masivo de amiloide glomerular. Desde el punto de vista clínico cursa con proteinuria (90% de casos) con o sin microhematuria. El diagnóstico se establece por la sospecha clínica y la demostración de depósitos tisulares de amiloide, generalmente en grasa subcutánea o en submucosa rectal. La biopsia renal no suele utilizarse por rutina por riesgo de iatrogenia. La insuficiencia renal (creatinina \geq 2 mg/dl), y no la intensidad de la proteinuria, parece relacionarse con el pronóstico de la enfermedad^{31,33,34}. No se conocen con exactitud los factores relacionados con la aparición de insuficiencia renal, pero se ha sugerido que los depósitos de amiloide vascular renales podrían estar relacionados con la progresión del deterioro de la función renal^{34,35}. El tratamiento adecuado de la EA con bloqueo de la actividad inflamatoria con citostáticos y, recientemente, con terapias biológicas anti-TNF- α consigue revertir la proteinuria y el deterioro de la función renal^{36,37}, aunque la reactivación de la actividad inflamatoria de la enfermedad suele asociarse a una rápida reaparición de la sintomatología renal (menos de 2-3 años).

En otros territorios del tracto urinario como la vejiga urinaria también pueden observarse depósitos de amiloide y cursar ocasionalmente con hematurias macroscópicas.

Nefropatía por IgA. La nefropatía IgA constituye una causa infrecuente de glomerulopatía asociada a la EA, aunque su prevalencia no está bien establecida^{38,39}. A nivel histológico se observa una nefropatía por depósito mesengial de IgA que es indistinguible de la observada en la glomerulonefritis por IgA primaria (enfermedad de Berger).

Clínicamente, el cuadro suele manifestarse en forma de microhematuria y proteinuria, con o sin insuficiencia renal asociada. El diagnóstico debe establecerse por la sospecha clínica y la biopsia renal. En estos pacientes es frecuente la presencia de concentraciones séricas elevadas y depósitos cutáneos de IgA, aunque ninguno de estos signos se ha relacionado directamente con los de-

pósitos renales de IgA y, por tanto, no deben usarse como pruebas diagnósticas. El curso evolutivo es variable, si bien la presencia de insuficiencia renal suele ser factor de mal pronóstico, que se asocia a una rápida progresión del cuadro a insuficiencia renal terminal. No existe tratamiento conocido; la diálisis y el trasplante renal son los únicos tratamientos en los casos avanzados.

Manifestaciones neurológicas

Hasta un 10% de pacientes con EA pueden presentar diferentes signos y síntomas neurológicos en el curso de la enfermedad⁴⁰. Las lesiones radicales aisladas en columna lumbar y torácica no son infrecuentes en fases de actividad de la enfermedad. Se trata de lesiones no deficitarias, sin causa compresiva demostrada, que cursan con dolor y que suelen ser típicamente transitorias⁴⁰. La subluxación atlantoaxoidea es una complicación asociada a fases avanzadas de la enfermedad. Su prevalencia (2%) es menos frecuente que en la artritis reumatoide y, a diferencia de ésta, en la EA no suele asociarse a sintomatología neurológica⁴¹. Debido a las especiales características de la columna vertebral de los pacientes con EA, la aparición de fracturas transversales cervicales secundarias a pequeños traumatismos no es rara. Su presencia debe sospecharse en todo dolor cervical aparecido después de un mínimo traumatismo. Se trata de lesiones muy inestables, por lo que su diagnóstico precoz y su estabilización ortopédica puede ser esencial para evitar graves lesiones neurológicas⁴².

*Síndrome de la cola de caballo*⁴³. Su prevalencia es desconocida, sin embargo se trata de una complicación muy poco frecuente. Las primeras manifestaciones clínicas suelen ser trastornos sensitivos (sensibilidad táctil y termoalgésica) en extremidades inferiores y región del periné. Las alteraciones motoras y esfinterianas (rectal y de vejiga urinaria) menos frecuentes al inicio, van apareciendo con la progresión de la enfermedad. Es una complicación clínica de curso insidioso pero progresivo a lo largo de años, que en algunos pacientes condiciona graves trastornos esfinterianos y motores, incluso paraplejía en estadios avanzados. No es infrecuente que cuando se detectan los primeros síntomas de la enfermedad la EA lleve ya mucho tiempo inactiva. El diagnóstico es clínico y de exclusión de lesiones compresivas (TAC o resonancia magnética nuclear [RMN]). Las pruebas de imagen ponen de manifiesto una enorme dilatación sacular de la aracnoidea que se extiende en general desde L1 hasta el final del saco dural, y que incluso llega a erosionar por compresión la lámina propia vertebral. El estudio electromiográfico no es necesario para el diagnóstico de la enfermedad, pero ayuda para establecer la extensión de las lesiones neurológicas y la

progresión de éstas. No existe ningún tratamiento eficaz, y éste se reduce a las medidas de soporte para los diferentes déficit neurológicos que van apareciendo. La cirugía no parece estar indicada en estos casos, pues no sólo no detiene la progresión de la enfermedad, sino que en algunos casos incluso parece acelerarla.

Amiloidosis secundaria

Constituye una complicación poco frecuente; aunque su prevalencia exacta es muy controvertida, las cifras publicadas oscilan según el tipo de estudio y los métodos utilizados para su detección entre un 2 y un 8% de casos^{32,44,45}. Esta prevalencia podría, sin embargo, estar decreciendo en los últimos años debido al mejor tratamiento y control de la actividad de la enfermedad con el uso generalizado de AINE, y la introducción de nuevas terapias en casos refractarios.

Se trata de una amiloidosis del tipo AA. Clínicamente se presenta como una complicación tardía en el curso evolutivo de la EA, que se relaciona, al igual que sucede con otras amiloidosis secundarias, con la actividad inflamatoria y gravedad de la enfermedad, siendo relativamente frecuente en estos pacientes la presencia de artritis periférica^{32,45}. Para algunos autores esta complicación sería más frecuente en aquellos pacientes con EA de inicio juvenil⁴⁶. Las alteraciones de la función renal y en mucha menor medida las alteraciones digestivas constituyen el 90% de los síntomas asociados a la presencia de amiloidosis secundaria^{31,47}. La proteinuria renal, en algunas ocasiones asociada a microhematuria, con o sin insuficiencia renal, constituye en más del 90% de casos la manifestación clínica de la enfermedad. La colostasis disociada por depósitos hepáticos de amiloide y, en ocasiones, la presencia de un síndrome diarreico, que incluso puede presentarse en forma de un síndrome malabsortivo grave, son las alteraciones digestivas más frecuentes en estos pacientes. Cuadros de seudooclusión por grandes masas de amiloide en submucosa intestinal y perforaciones por depósitos vasculares de amiloide responsables de isquemia intestinal, son manifestaciones raras de amiloidosis secundaria en el aparato digestivo. En resumen, la presencia de una proteinuria con o sin insuficiencia renal, en pacientes con EA de larga evolución, debe hacernos sospechar la presencia de amiloidosis secundaria. El diagnóstico de la enfermedad se basa en la demostración tisular del depósito de amiloide secundario. Las técnicas más utilizadas son en general la biopsia de grasa subcutánea y la biopsia rectal. Se trata de técnicas poco cruentas (especialmente la biopsia de grasa subcutánea) que realizadas por gente con experiencia resultan ser muy eficaces^{48,49}.

El pronóstico de la amiloidosis asociada a la EA no se conoce con exactitud. La nefropatía y, de forma espacial, el deterioro de la función renal (creatinina > 2 mg/dl)

suele ser el factor que marca el pronóstico a corto-medio plazo de esta complicación^{31,32,34}.

El tratamiento consiste en intentar suprimir la actividad inflamatoria de la EA. En este sentido, diversos estudios han mostrado que citostáticos como la ciclofosfamida y, especialmente el clorambucilo, son capaces, en algunos pacientes con espondiloartropatías, de suprimir la actividad inflamatoria y hacer desaparecer los síntomas clínicos asociados a la amiloidosis secundaria³⁶. Recientemente, las nuevas terapias biológicas dirigidas contra el factor de necrosis tumoral han abierto nuevas expectativas terapéuticas en estos pacientes, aunque las evidencias clínicas son aún escasas³⁷.

Osteoporosis secundaria

La mayoría de estudios publicados han mostrado una pérdida significativa de masa ósea en cuello femoral y especialmente en columna vertebral en fases precoces de la enfermedad y en pacientes con EA poco evolucionada⁵⁰⁻⁵².

Los factores implicados en el desarrollo de esta osteoporosis no se conocen con exactitud. En este sentido, si bien clásicamente se ha considerado una complicación asociada a la inmovilización y anquilosis vertebral, diversos datos apoyan la importancia de la propia actividad inflamatoria en el desarrollo de esta complicación⁵⁰. Clínicamente la presencia de fracturas vertebrales, aunque no periféricas, parece claramente aumentada en los pacientes con EA (10-20%)⁵³⁻⁵⁵, en especial en los varones (RR = 10,3)⁵⁵. La localización de las fracturas vertebrales sería sobre todo dorsal baja y lumbar, siendo excepcional su localización cervical. La presencia de fracturas vertebrales comportaría en estos pacientes un mayor dolor, deformidad vertebral y discapacidad física y se relacionaría claramente con la edad y, especialmente, con el tiempo de evolución y la severidad de la enfermedad^{51,53}. Por otra parte, la progresiva descalcificación vertebral y la anquilosis paravertebral paralela acaba transformando la columna vertebral, desde el punto de vista biomecánico, en una especie de hueso largo que facilita, en casos de traumatismos, la aparición también de fracturas traumáticas transversales de columna vertebral. Se trata, en general, de fracturas cervicales que son además con frecuencia inestables, lo que puede comportar graves lesiones neurológicas⁴².

El tratamiento de esta complicación se limita al tratamiento del dolor generado por las fracturas vertebrales. Sin embargo, su asociación con la actividad inflamatoria ha abierto nuevas perspectivas terapéuticas. Los bisfosfonatos podrían constituir una interesante opción terapéutica, pero su uso en estos pacientes sigue siendo muy irregular y ocasional⁵⁶. Recientemente, diversos trabajos^{57,58} han observado que las terapias anti-TNF- α , parecen también ser eficaces en el tratamiento de esta

complicación, probablemente gracias a la capacidad de estos tratamientos de bloquear la actividad inflamatoria de la enfermedad y con ello reequilibrar el proceso de remodelaje óseo.

Otras manifestaciones clínicas⁵⁹

Se trata de enfermedades y procesos que aparentemente se han descrito asociadas a la EA, aunque no existen datos definitivos que confirmen tal asociación. Entre éstas cabe destacar la prostatitis crónica, el varicocele, el síndrome de Sjögren, el vómito, la policondritis recidivante, la enfermedad de Behçet, la enfermedad de Whipple, la fibrosis retroperitoneal y la esclerosis múltiple.

Bibliografía

- Banares A, Hernández-García C, Fernández-Gutiérrez B, Jover JA. Eye involvement in the spondyloarthropathies. *Rheum Dis Clin North Am.* 1998;24:771-84.
- Van der Linden SM, Rentsch HU, Gerber N, Cats A, Valkenburg HA. The association between ankylosing spondylitis, acute anterior uveitis and HLA-B27: the results of a Swiss family study. *Br J Rheumatol.* 1988;27 Suppl 2:39-41.
- Beckingsale AB, Davies J, Gibson JM, Rosenthal AR. Acute anterior uveitis, ankylosing spondylitis, back pain, and HLA-B27. *Br J Ophthalmol.* 1984;68:741-5.
- Smith JR. HLA B-27 associated uveitis. *Ophthalmol Clin North Am.* 2002;15:297-307.
- Muñoz-Fernández S, Hidalgo V, Fernández-Melón J, Schlincker A, Bonilla G, Ruiz-Sancho D, et al. Sulfasalazine reduces the number of flares of acute anterior uveitis over a one-year period. *J Rheumatol.* 2003;30:1277-9.
- El-Shabrawi Y, Hermann J. Anti-tumor necrosis factor-alpha therapy with infliximab as an alternative to corticosteroids in the treatment of human leukocyte antigen B27-associated acute anterior uveitis. *Ophthalmology.* 2002;109:2342-6.
- Smith JR, Levinson RD, Holland GN, Jabs DA, Robinson MR, Whitcup SM, et al. Differential efficacy of tumor necrosis factor inhibition in the management of inflammatory eye disease and associated rheumatic disease. *Arthritis Rheum.* 2001;45:252-7.
- Bergfeldt L. HLA-B27-associated cardiac disease. *Ann Intern Med.* 1997;127:621-9.
- Davidson P, Baggenstoss AH, Slocumb CH, Daugherty GW. Cardiac and aortic lesions in rheumatoid spondylitis. *Mayo Clin Proc.* 1963;38:427-35.
- LaBresh KA, Lally EV, Sharma SC, Ho G Jr. Two-dimensional echocardiographic detection of preclinical aortic root abnormalities in rheumatoid variant diseases. *Am J Med.* 1985;78:908-12.
- Kinsella TD, Johnson LG, Ian R. Cardiovascular manifestations of ankylosing spondylitis. *Can Med Assoc J.* 1974;111:1309-11.
- Graham DC, Smythe HA. The carditis and aortitis of ankylosing spondylitis. *Bull Rheum Dis.* 1958;9:171-4.
- Stamato T, Laxer RM, De Freitas C, Gow R, Silverman ED, Luy L, et al. Prevalence of cardiac manifestations of juvenile ankylosing spondylitis. *Am J Cardiol.* 1995;75:744-6.
- Weed CL, Kulander BG, Massarella JA, Decker JL. Heart block in ankylosing spondylitis. *Arch Intern Med.* 1966;117:800-6.
- Bergfeldt L. HLA B27-associated rheumatic diseases with severe cardiac bradyarrhythmias. Clinical features and prevalence in 223 men with permanent pacemakers. *Am J Med.* 1983;75:210-5.
- Crowley JJ, Donnelly SM, Tobin M, FitzGerald O, Bresnihan B, Maurer BJ, et al. Doppler echocardiographic evidence of left ventricular diastolic dysfunction in ankylosing spondylitis. *Am J Cardiol.* 1993;71:1337-40.
- Brewerton DA, Gibson DG, Goddard DH, Jones TJ, Moore RB, Pease CT, et al. The myocardium in ankylosing spondylitis. A clinical, echocardiographic, and histopathological study. *Lancet.* 1987;1:995-8.
- Salvarani C, Vlachonikolis IG, Van der Heijde DM, Fornaciari G, Macchioni P, Beltrami M, et al. Musculoskeletal manifestations in a population-based cohort of inflammatory bowel disease patients. *Scand J Gastroenterol.* 2001;36:1307-13.
- Palm O, Moum B, Ongre A, Gran JT. Prevalence of ankylosing spondylitis and other spondyloarthropathies among patients with inflammatory bowel disease: a population study (the IBSEN study). *J Rheumatol.* 2002;29:511-5.
- Mielants H, Veys EM, Cuvelier C, De Vos M. Course of gut inflammation in spondyloarthropathies and therapeutic consequences. *Baillieres Clin Rheumatol.* 1996;10:147-64.
- Alonso JC, López-Longo FJ, Lampreave JL, González CM, González M, Almguera I, et al. Different abdominal scintigraphy pattern in patients with ulcerative colitis, Crohn's disease and seronegative spondyloarthropathies. *Br J Rheumatol.* 1995;34:946-50.
- Lamarque D, Nhieu JT, Breban M, Bernardeau C, Martín-García N, Szepes Z, et al. Lymphocytic infiltration and expression of inducible nitric oxide synthase in human duodenal and colonic mucosa is a characteristic feature of ankylosing spondylitis. *J Rheumatol.* 2003;30:2428-36.
- Bjarnason I, Helgason KO, Geirsson AJ, Sigthorsson G, Reynisdottir I, Gudbjartsson D, et al. Subclinical intestinal inflammation and sacroiliac changes in relatives of patients with ankylosing spondylitis. *Gastroenterology.* 2003;125:1598-605.
- De Keyser F, Baeten D, Van den Bosch F, De Vos M, Cuvelier C, Mielants H, et al. Gut inflammation and spondyloarthropathies. *Curr Rheumatol Rep.* 2002;4:525-32.
- Seckin U, Bolukbasi N, Gursel G, Eroz S, Sepici V, Ekim N. Relationship between pulmonary function and exercise tolerance in patients with ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol.* 2000;18:503-6.
- Boushea DK, Sundstrom WR. The pleuropulmonary manifestations of ankylosing spondylitis. *Semin Arthritis Rheum.* 1989;18:277-81.
- Turetschek K, Ebner W, Fleischmann D, Wunderbaldinger P, Erlacher L, Zontsich T, et al. Early pulmonary involvement in ankylosing spondylitis: assessment with thin-section CT. *Clin Radiol.* 2000;55:632-6.
- Cassery IP, Fenlon HM, Breatnach E, Sant SM. Lung findings on high-resolution computed tomography in idiopathic ankylosing spondylitis—correlation with clinical findings, pulmonary function testing and plain radiography. *Br J Rheumatol.* 1997;36:677-82.
- Strobel ES, Fritschka E. Renal diseases in ankylosing spondylitis: review of the literature illustrated by case reports. *Clin Rheumatol.* 1998;17:524-30.
- Orme ML. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and the kidney. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1986;292:1621-2.
- Gertz MA, Kyle RA. Secondary systemic amyloidosis: response and survival in 64 patients. *Medicine (Baltimore).* 1991;70:246-56.
- Gratacós J, Orellana C, Sanmartí R, Solé M, Collado A, Gómez-Casanoval E, et al. Secondary amyloidosis in ankylosing spondylitis. A systematic survey of 137 patients using abdominal fat aspiration. *J Rheumatol.* 1997;24:912-5.
- Geffriaud C, Noel LH, Blanche P, Ganeval D, Barbanel C, Jungers P, et al. Ankylosing spondylitis with type AA amyloidosis. 6 cases. *Presse Med.* 1988;17:2344-7.
- Sasatomi Y, Kiyoshi Y, Uesugi N, Hisano S, Takebayashi S. Prognosis of renal amyloidosis: a clinicopathological study using cluster analysis. *Nephron.* 2001;87:42-9.
- Shiiki H, Shimokama T, Yoshikawa Y, Toyoshima H, Kitamoto T, Watanabe T. Renal amyloidosis. Correlations between morphology, chemical types of amyloid protein and clinical features. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol.* 1988;412:197-204.
- Berglund K, Keller C, Thysell H. Alkylating cytostatic treatment in renal amyloidosis secondary to rheumatic disease. *Ann Rheum Dis.* 1987;46:757-62.
- Gottenberg JE, Merle-Vincent F, Bentaberry F, Allanore Y, Berenbaum F, Fautrel B, et al. Anti-tumor necrosis factor alpha therapy in fifteen patients with AA amyloidosis secondary to inflammatory arthritides: a follow-up report of tolerability and efficacy. *Arthritis Rheum.* 2003;48:2019-24.
- Lai KN, Li PK, Hawkins B, Lai FM. IgA nephropathy associated with ankylosing spondylitis: occurrence in women as well as in men. *Ann Rheum Dis.* 1989;48:435-7.
- Satko SG, Iskandar SS, Appel RG. IgA nephropathy and Reiter's syndrome. Report of two cases and review of the literature. *Nephron.* 2000;84:177-82.
- Forestier J, Jacqueline F, Rotes-Querol J. Ankylosing spondylitis. En: Thomas, editor. Springfield, IL; 1956.
- Ramos-Remus C, Gómez-Vargas A, Guzmán-Guzmán JL, Jiménez-Gil F, Gámez-Nava JI, González-López L, et al. Frequency of atlantoaxial subluxation and neurologic involvement in patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol.* 1995;22:2120-5.
- Harding JR, McCall IW, Park WM, Jones BF. Fracture of the cervical spine in ankylosing spondylitis. *Br J Radiol.* 1985;58:3-7.

43. Bartleson JD, Cohen MD, Harrington TM, Goldstein NP, Ginsburg WW. Cauda equina syndrome secondary to long-standing ankylosing spondylitis. *Ann Neurol*. 1983;14:662-9.
44. Cruickshank B. Pathology of ankylosing spondylitis. *Bull Rheum Dis*. 1960;10:211-4.
45. Jayson MI, Salmon PR, Harrison W. Amyloidosis in ankylosing spondylitis. *Rheumatol Phys Med*. 1971;11:78-82.
46. Villiaume J, Lejeune E, Avouac B, Horreard P. Ankylosing spondylarthritis and amyloidosis. *Ann Med Interne (Paris)*. 1978;129:67-71.
47. Martínez Vázquez JM, Pigrau C, Ocaña I, Muniz R, Capdevila JA, Ribera E. Clinical evaluation of 66 cases of secondary amyloidosis. *Med Clin (Barc)*. 1985;85:350-5.
48. Gertz MA, Li CY, Shirahama T, Kyle RA. Utility of subcutaneous fat aspiration for the diagnosis of systemic amyloidosis (immunoglobulin light chain). *Arch Intern Med*. 1988;148:929-33.
49. Libbey CA, Skinner M, Cohen AS. Use of abdominal fat tissue aspirate in the diagnosis of systemic amyloidosis. *Arch Intern Med*. 1983;143:1549-52.
50. Gratacós J, Collado A, Pons F, Osaba M, Sanmartí R, Roque M, et al. Significant loss of bone mass in patients with early, active ankylosing spondylitis: a followup study. *Arthritis Rheum*. 1999;42:2319-24.
51. Donnelly S, Doyle DV, Denton A, Rolfe I, McCloskey EV, Spector TD. Bone mineral density and vertebral compression fracture rates in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 1994;53:117-21.
52. Will R, Palmer R, Bhalla AK, Ring F, Calin A. Osteoporosis in early ankylosing spondylitis: a primary pathological event? *Lancet*. 1989;2:1483-5.
53. Ralston SH, Urquhart GD, Brzeski M, Sturrock RD. Prevalence of vertebral compression fractures due to osteoporosis in ankylosing spondylitis. *BMJ*. 1990;300:563-5.
54. Mitra D, Elvins DM, Speden DJ, Collins AJ. The prevalence of vertebral fractures in mild ankylosing spondylitis and their relationship to bone mineral density. *Rheumatology (Oxford)*. 2000;39:85-9.
55. Cooper C, Carbone L, Michet CJ, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Melton LJ 3rd. Fracture risk in patients with ankylosing spondylitis: a population based study. *J Rheumatol*. 1994;21:1877-82.
56. Bessant R, Harris C, Keat A. Audit of the diagnosis, assessment, and treatment of osteoporosis in patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*. 2003;30:779-82.
57. Demis E, Roux C, Breban M, Dougados M. Infliximab in spondylarthropathy —influence on bone density. *Clin Exp Rheumatol*. 2002;20:S185-6.
58. Marzo-Ortega H, McGonagle D, Haugeberg G, Green MJ, Stewart SP, Emery P. Bone mineral density improvement in spondyloarthropathy after treatment with etanercept. *Ann Rheum Dis*. 2003;62:1020-1.
59. Khan MA. Clinical features of ankylosing spondylitis. En: Hochsberg MC, Silverman AJ, Smolen SJ, Weinblatt ME, Weisman MH, editors. *Rheumatology*. Edinburg: Mosby; 2003. p. 1161-81.