

Características clínicas das Espondiloartropatias na infância: análise de 26 pacientes

Patrícia Corte Faustino¹

Maria Teresa Terreri²

Cleonice T. F. Andrade³

Cláudio Len²

Maria Odete E. Hilário⁴

1 – Pós – graduanda da Disciplina de Alergia, Imunologia e Reumatologia do Departamento de Pediatria - UNIFESP-EPM.

2- Professor colaborador da Disciplina de Alergia, Imunologia e Reumatologia do Departamento de Pediatria - UNIFESP-EPM.

3- Médica do serviço de Reumatologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul

4- Professora Associada, Livre-Docente, Chefe do setor de Reumatologia Pediátrica da Disciplina de Alergia, Imunologia e Reumatologia do Departamento de Pediatria - UNIFESP-EPM.

Disciplina de Alergia, Imunologia e Reumatologia do Departamento de Pediatria, Universidade Federal de São Paulo- UNIFESP-EPM.

ABSTRACT

Objective: To evaluate retrospectively the clinical features of children and adolescents with spondiloarthropathies (Sps).

Patients and methods: The charts of all Sps patients followed up in the outpatient Pediatric Rheumatology unit of UNIFESP-EPM, were analyzed from June 1982 to April 2000. The following demographic data were evaluated: age of onset, disease duration, clinical features, laboratory data, radiological findings, treatment and outcome.

Results: 10 out of 26 patients (38.4%) presented SEA, 1 patient (3.8%) indifferntiated spondiloarthrophaty, 10 (38.4%) JAS, 2 (7.7%) arthropathy related to inflammatory bowel disease, 2 (7.7%) Reiter's syndrome and 1 (3.8%) psoriatic arthritis. The average age at disease onset was 9.2 years (1 to 15 years). The patients with Reiter's syndrome presented lower age at onset (average age 6.5 years). Twenty-five out of 26 were males and 15 out of 26 were caucasian. Most patients presented peripheral arthritis in lower limbs (96.1%), enthesitis (61.5%) and positive HLA-B27 (14/23 – 60.9%). Ten patients (38.4%) presented axial involvement. Fifteen patients had JRA or RF as diagnosis in the beginning of the disease.

Conclusion: Although less frequent than JRA, the spondiloarthropathies must be considered in the differential diagnosis of children and adolescents, mainly among male patients with chronic arthritis.

Key-Words: Spondyloarthropathies – Ankylosing spondylitis – Sacroiliitis – HLA-B27 – Children - Adolescents

Características clínicas das Espondiloartropatias na infância: análise de 26 pacientes.

Patrícia Corte Faustino, Maria Teresa Terreri, Cleonice T. F. Andrade, Cláudio Len, Maria Odete E. Hilário

Disciplina de Alergia, Imunologia e Reumatologia do Departamento de Pediatria, Universidade Federal de São Paulo- UNIFESP-EPM.

RESUMO

Objetivos: Avaliar retrospectivamente as características clínicas dos pacientes com diagnóstico de espondiloartropatia.

Casuística e Métodos: Foram analisados os prontuários de todos os pacientes com diagnóstico de espondiloartropatia seguidos no ambulatório de reumatologia pediátrica da UNIFESP-EPM no período de junho de 1982 a abril de 2000. Foram avaliados a idade de início e tempo de evolução da doença, manifestações clínicas, dados laboratoriais, achados radiológicos, tratamento e evolução.

Resultados: Dos 26 pacientes estudados, 10 (38,4%) apresentavam SEA, 1 (3,8%) espondiloartropatia indiferenciada (EAI), 10 (38,4%) EAJ, 2 (7,7%) artropatia da DIIC, 2 (7,7%) síndrome de Reiter e 1 (3,8%) artrite psoriásica. O início da doença variou de 1 a 15 anos (média de 9,2 anos). Os pacientes com síndrome de Reiter tiveram menor idade de início (média de 6,5 anos). Houve predomínio do sexo masculino (25 pacientes) e da raça caucasóide (15

pacientes). A maioria dos pacientes apresentou artrite periférica em membros inferiores (96,1%), entesite (61,5%) e HLA B27 positivo (14/23 - 60,9%). Dez pacientes (38,4%) apresentaram comprometimento axial. Quinze pacientes receberam diagnóstico de ARJ ou FR no início do quadro.

Conclusão: Embora menos frequentes do que a ARJ, as espondiloartropatias devem ser consideradas no diagnóstico diferencial das crianças e adolescentes, principalmente do sexo masculino, com artrite crônica.

Palavras-Chave: Espondiloartropatia – Espondilite anquilosante – Sacroileíte – Entesopatia - HLA-B27 – Crianças - Adolescentes

INTRODUÇÃO

As espondiloartropatias constituem um grupo de doenças inflamatórias, multissistêmicas, que incluem uma variedade de características clínicas, radiológicas e genéticas. Deste grupo fazem parte a síndrome de soronegatividade, entesopatia e artropatia (SEA), a espondilite anquilosante juvenil (EAJ), a artropatia da doença intestinal inflamatória crônica (DIIC), a síndrome de Reiter, a artrite psoriásica (AP) e a espondiloartropatia indiferenciada (EAI).

Este tipo de artrite crônica é mais raro em crianças do que em adultos e mais comum no sexo masculino. Algumas características clínicas são sugestivas das espondiloartropatias, como inflamação do esqueleto axial (sacroileíte e/ou espondilite), entesite, história familiar positiva para espondiloartropatia, ausência do fator reumatóide, forte associação com o antígeno de histocompatibilidade HLA-B27 e a presença de manifestações sistêmicas que variam de acordo com a doença específica¹.

No início do quadro a maioria das espondiloartropatias apresenta formas indiferenciadas dificultando o diagnóstico e a classificação. O critério atual para inclusão na classificação das espondiloartropatias é do Grupo de Estudo Europeu (1991)² (Tabela 1). Muitos pacientes com espondiloartropatia de início juvenil falham em preencher o critério de classificação (desenvolvido para adultos) e são diagnosticados como tendo artrite reumatóide juvenil (ARJ)³. As formas iniciais da doença de início juvenil geralmente consistem de episódios

isolados de artrite periférica, entesite, dactilite ou tenossinovite e o comprometimento axial é geralmente tardio, dificultando assim o diagnóstico⁴.

Tabela 1 - Critérios de classificação do Grupo de Estudo Europeu²:

. Dor inflamatória em coluna ou sinovite (assimétrica ou predominantemente em membros inferiores) somando-se a uma ou mais das seguintes características:

-história familiar positiva

-psoríase

-doença intestinal inflamatória crônica

-uretrite, cervicite ou diarreia aguda 1 mês antes da artrite

-dor em região glútea alternando lados direito e esquerdo

-entesopatia

-sacroileíte

CASUÍSTICA E MÉTODOS

Foram avaliados retrospectivamente 26 pacientes, com diagnóstico de espondiloartropatia segundo os critérios do Grupo de Estudo Europeu de 1991, atendidos no ambulatório de reumatologia pediátrica da Universidade Federal de São Paulo, no período de junho de 1982 a abril de 2000. Foram analisados a idade de início, intervalo entre o início da doença e o diagnóstico, tempo de

duração da doença, antecedentes familiares, dados clínicos (diagnóstico inicial, articulações comprometidas, comprometimento de coluna e sacro-ilíacas, presença de entesopatia, manifestações extra-articulares), dados laboratoriais (fator reumatóide, fator anti-núcleo e HLA-B27), diagnóstico de imagem (radiografias simples e cintilografia), tratamento e evolução.

RESULTADOS

Dos 26 pacientes analisados, 10 tiveram diagnóstico de SEA (38,4%), 10 de EAJ (38,4%), 2 de artropatia da DIIC (7,7%), 2 de síndrome de Reiter (7,7%), 1 de artrite psoriásica (3,8%) e 1 (3,8%) de espondiloartropatia indiferenciada. Houve predomínio do sexo masculino (25 pacientes - 96,1%) e da raça caucasóide (15 pacientes - 57,7%).

A idade média de início da doença foi de 9,2 anos, variando de 1 ano e 4 meses a 15 anos e 2 meses. O tempo de evolução variou de 18 meses a 16 anos e 4 meses (média de 6 anos e 4 meses). Não encontramos história familiar positiva para espondiloartropatia em nossos pacientes.

Os diagnósticos iniciais foram de ARJ e febre reumática (FR) em 15 pacientes e apenas 11 pacientes receberam diagnóstico correto no início do acompanhamento (tabela 2). O tempo médio entre o início das manifestações e o diagnóstico foi de 3,3 anos (0 a 13 anos).

Tabela 2: Diagnósticos iniciais dos pacientes com espondiloartropatias.

DIAGNÓSTICO INICIAL	
Diagnóstico	Nº pacientes
ARJ	11
FR	4
Síndrome de Reiter	2
Espondiloartropatia	9
Total	26

Vinte e cinco pacientes (96,1%) apresentaram artrite periférica no início do quadro, sendo joelhos e tornozelos as articulações mais comprometidas, seguidas de quadris, cotovelos, punhos, metatarso-falangeanas e interfalangeanas (mãos e pés). O comprometimento axial ocorreu em 10 pacientes (38,4%). Apenas um paciente do grupo da EAJ iniciou a doença com o comprometimento axial não acompanhado de artrite periférica durante o período de seguimento de 7 anos.

Entesite foi observada em 16 pacientes (61,5%), sendo a dor em inserção da fáscia plantar seguida da dor no sítio de inserção do tendão de Aquiles, as localizações mais comuns.

Quanto às manifestações extra-articulares, detectamos uveíte aguda em apenas um paciente com EAJ (1/10 – 10%) e ceratite intersticial e conjuntivite nos dois pacientes com síndrome de Reiter. Nenhum paciente apresentou alterações cardio-pulmonares. Amiloidose não foi encontrada.

O antígeno de histocompatibilidade HLA-B27 foi pesquisado em 23 pacientes, sendo positivo em 14 (60,9%), dos quais 6 (42,9%) apresentavam SEA, 5 (35,7%) EAJ, 2 (14,3%) síndrome de Reiter e 1 (7,1%)

espondiloartropatia indiferenciada. O antígeno não foi encontrado nos pacientes com DIIC e artrite psoriásica. A pesquisa dos fatores reumatóide (FR) e anti-núcleo (FAN) foi negativa em todos os pacientes.

O estudo radiológico foi realizado em todos os pacientes. Nas articulações periféricas observamos aumento de partes moles, diminuição do espaço articular, osteopenia peri-articular e formação de esporão. A radiografia de coluna mostrou diminuição do espaço intervertebral em nível de coluna lombar em um paciente. Alterações na radiografia de sacro-ilíacas, descritas como diminuição do espaço articular, irregularidade da margem sub-condral, erosões e esclerose foram encontradas em 6 pacientes do grupo da EAJ (60 % dos pacientes deste grupo).

Foi realizada cintilografia em 21 pacientes que apresentavam suspeita clínica de sacro-ileíte ou alteração na mobilidade da coluna. Alteração em sacro-ilíacas (direita ou esquerda) foi observada em 8 pacientes com diagnóstico de EAJ (sendo que destes, 2 pacientes não apresentavam clínica de sacro-ileíte ou alteração na radiografia simples). Em 1 paciente do grupo da EAJ a cintilografia mostrou hipercaptação em coluna lombar (L3-L4), sendo que a imagem da radiografia simples de coluna, anterior à cintilografia, não mostrava alterações.

A tabela 3 mostra as características clínicas dos nossos pacientes com SEA, EAI, EAJ, DIIC, síndrome de Reiter e artrite psoriásica.

Tabela 3: Características clínicas dos pacientes

Caract. Clínicas	SEA	EAI	EAJ	DIIC	S.Reiter	AP	Total
	(10)	(1)	(10)	(2)	(2)	(1)	(26)
Sexo (masc/fem)	9/1	1/0	10/0	2/0	2/0	1/0	25/1
Raça (C/NC)	6/4	1/0	5/5	1/1	1/1	1/0	15/11
Id.início (m) (anos)	6,6	10,0	7,9	11,8	6,5	11,7	9,2
Tempo diag (m) (anos)	4,2	0,3	2,5	3,6	0,5	0,6	3,3
Tempo evol (m) (anos)	6,0	1,4	8,1	7,3	3,1	4,6	6,3
Envolvimento axial (%)	0	0	10	0	0	0	10
			(100)				(38,4)
Entesite (%)	10	0	6	0	0	0	16
	(100)		(60)				(61,5)
HLA-B27 (%)	6/9	1/1	5/8	0/2	2/2	0/1	14/23
	(66,6)	(100)	(62,5)		(100)		(60,9)

Masc.= masculino; Fem.= feminino; C= caucasóide; NC= não caucasóide
 Id. Início= idade de início; Tempo diag.= tempo de diagnóstico
 Tempo evol.= tempo de evolução; Articul. Periféricas= articulações periféricas
 m= média

Quanto ao tratamento, 25 (96,1%) pacientes receberam anti-inflamatórios não hormonais (AINH). Treze pacientes (50%) receberam corticoesteróide oral (CE) , 3 pacientes (11,5%) CE intra-articular (CE) e 1 (3,9%), CE colírio. Drogas de base foram utilizadas em 17 pacientes (65,4%). Os dados referentes ao tratamento estão na tabela 4.

Tabela 4: Tratamento das espondiloartropatias

Tratamento	SEA (10)	EAI (1)	EAJ (10)	DIIC (2)	S.Reiter (2)	AP (1)	Total (26)
AINH	10	1	10	2	1	1	25
CE oral	7	-	5	1	-	-	13
CE ia	1	-	1	1	-	-	3
CE colírio	-	-	-	-	1	-	1
Sulfa	3	-	3	1	-	-	6
MTX	6	-	5	1	-	-	11
DPA	1	-	-	-	-	-	1
Ouro	1	-	-	-	-	-	1

AINH- antiinflamatórios não-hormonais
CE oral – corticosteróide oral
CE ia- corticosteróide intra-articular
Sulfa - Sulfassalazina
MTX- Metotrexato
DPA- D-Penicilamina

Nenhum dos pacientes com SEA evoluiu, durante o período de acompanhamento (média de 5,6 anos), para EAJ. Dois pacientes com EAJ tiveram no início das manifestações clínicas diagnóstico de SEA.

Dos 26 pacientes, 6 entraram em remissão clínica sendo 2 com SEA, 1 com EAJ, os 2 pacientes com síndrome de Reiter e o paciente com artrite psoriásica. Drogas de base foram utilizadas nos dois pacientes com SEA e no paciente com EAJ.

DISCUSSÃO

As espondiloartropatias na infância fazem parte de uma forma rara de artrite crônica, sendo menos comuns que a ARJ, o que explica o pequeno

número de pacientes acompanhados em nosso serviço com este diagnóstico. A proporção de pacientes com espondiloartropatia de início juvenil vistos em clínicas reumatológicas pediátricas aumentou de 0-16% na década de 70 para 31% nos anos 80 após a disponibilidade de melhores técnicas para diagnóstico^{1,5,6}.

Os nossos pacientes foram classificados segundo os critérios do Grupo de Estudo Europeu (ESSG)². Um estudo realizado na Turquia por Ertrk et al⁷, avaliou os critérios do ESSG e Amor em 157 pacientes com espondiloartropatias e 124 controles com outras doenças reumáticas, no período de 2 anos e 9 meses, concluindo que os dois critérios apresentam sensibilidade e especificidade semelhantes (aproximadamente 75 e 95% respectivamente). Entretanto continuamos tendo a necessidade de critérios dirigidos para a doença na infância⁸.

Com exceção da artrite psoriásica, as espondiloartropatias têm predileção pelo sexo masculino¹. Em nossa casuística encontramos 96,1% de meninos. Na espondilite anquilosante (EA) do adulto, a doença é aproximadamente 2,4 vezes mais comum no sexo masculino⁹. Esta relação é considerada maior na doença de início juvenil^{1,9}. Num estudo realizado por Gomez et al¹⁰ com uma população de 3362 indivíduos com EA, sendo 379 (11%) com EAJ, foi encontrada uma relação de 2,1 meninos:1 menina quando a idade de início variava de 5 a 13 anos e de 3,2:1 com a idade de início acima dos 14 anos. Claudepierre et al¹¹ encontraram 85% de incidência do sexo masculino nas espondiloartropatias de início juvenil e 72% no grupo de início adulto. Acredita-se que na verdade a doença não é reconhecida nas mulheres,

que possivelmente elas apresentem menor gravidade da doença, menor comprometimento axial do que periférico e que recebam outros diagnósticos.

A espondiloartropatia juvenil, geralmente tem início na infância tardia ou na adolescência, como encontrado em nosso estudo (média de 9,2 anos).

História familiar positiva para espondiloartropatias em parentes de primeiro grau é descrita nesses pacientes¹, embora não tenha sido por nós encontrada.

O retardo no diagnóstico (média de 3,3 anos) se deve à dificuldade de diferenciação com outras patologias, especialmente com a ARJ. O comprometimento articular periférico é semelhante ao da ARJ, particularmente ao do tipo pauciarticular II^{3,4}. Somente uma observação prolongada e cuidadosa fornece os dados para o diagnóstico definitivo.

O comprometimento articular periférico nas espondiloartropatias é geralmente pauciarticular e de membros inferiores. O envolvimento das articulações periféricas é mais comum quando a doença tem início antes dos 21 anos^{1,4} como observamos em 96,1% dos nossos pacientes. Em nossa casuística as articulações periféricas mais comumente acometidas foram as dos joelhos, tornozelos e coxo-femorais. O comprometimento axial é mais raro na infância^{1,4,10}. No nosso estudo ocorreu em 38,4% dos pacientes. A forma de início com comprometimento axial isolado ocorre com menor frequência^{1,4} e foi por nós observada em apenas 1 paciente que iniciou o quadro de EAJ com 12 anos e 8 meses.

A entesopatia, caracterizada por dor e edema nos sítios de inserção óssea dos ligamentos, tendões, fâscias ou cápsulas, é uma manifestação

clínica frequente nas espondiloartropatias e parece ocorrer com maior frequência quando a doença tem início na infância, como ocorreu em nosso estudo^{1,12}. É uma característica importante na diferenciação com a ARJ e é mais frequentemente encontrada nas regiões do calcâneo e patela¹.

Dentre as manifestações extra-articulares que podem acompanhar as espondiloartropatias salientam-se as alterações oculares (iridociclite aguda e conjuntivite) com frequência variando de 5 a 24%¹ e cutâneas (típicas da síndrome de Reiter e da psoríase). As alterações cardíacas (insuficiência aórtica e anormalidades na condução elétrica), complicações descritas nos adultos, são raramente documentadas na forma juvenil¹³. No nosso estudo observamos dentre as manifestações extra-articulares apenas uma frequência pequena de uveíte aguda (10% das EAJ).

A associação com o antígeno de histocompatibilidade HLA-B27 tem sido observada numa frequência que varia de acordo com o grupo da espondiloartropatia estudado. A associação mais fraca ocorre com a DIIC, e a presença deste antígeno nestes pacientes está associada à sacroileíte¹⁴. Em um estudo anterior realizado neste serviço, o HLA-B27 esteve presente em 61,5% (8/13) dos pacientes com EAJ¹⁵. No nosso grupo de EAJ encontramos uma frequência de positividade de HLA-B27 de 62,5%, um pouco inferior à de alguns trabalhos de literatura (70 a 90%)^{1,13}.

Quanto ao estudo radiológico, a avaliação da coluna e das articulações sacro-ilíacas é importante para se diagnosticar o comprometimento axial. Segundo Ansell, o intervalo entre o início dos sintomas e a evidência

radiológica de sacro-ileíte pode variar de 1 a 15 anos (média de 6,5 anos) após o início da artrite periférica¹⁶.

Quanto ao tratamento, os anti-inflamatórios não-hormonais são utilizados como primeira escolha para o comprometimento articular periférico. Todos os nossos pacientes (com exceção de 1 paciente com síndrome de Reiter) receberam AINH. A sulfassalazina tem sido uma opção no tratamento das espondiloartropatias na infância assim como mostrou-se eficaz em 5 de 6 estudos duplo-cegos em adultos^{17,18,19,20,21,22}, porém o seu uso é restrito em nosso meio devido ao fator econômico. Para os pacientes que evoluírem com persistência do quadro clínico, envolvimento de articulações do quadril ou do esqueleto axial pode ser utilizado o metotrexato. Injeções locais de CE em sítios de entesites podem ser úteis e ocasionalmente a prednisona oral é necessária para o controle da artrite e entesite graves. Corticoesteróides tópicos oftalmológicos são utilizados para controle da uveíte aguda. Dos 6 pacientes em remissão clínica, 3 utilizaram drogas de base (metotrexato e sulfassalazina) e 2 pertenciam ao grupo da síndrome de Reiter que sabemos ter geralmente curso auto-limitado.

A progressão da síndrome SEA para EAJ geralmente leva de 5 a 10 anos^{23,24} embora em casos raros sintomas axiais possam ocorrer com apenas um ano de doença⁴. Em nossa casuística apenas 2 dos pacientes com EAJ tinham diagnóstico anterior de SEA, sendo que neste último grupo os pacientes tiveram um seguimento médio de 5,6 anos sem progressão para o grupo da EAJ.

A evolução e o prognóstico das espondiloartropatias estão intimamente associados à presença do HLA-B27 e ao comprometimento axial. Pacientes com diagnóstico de SEA e ARJ podem evoluir para EAJ assim como as outras espondiloartropatias têm maior tendência para desenvolver envolvimento axial.

Como conclusão, as espondiloartropatias devem ser consideradas no diagnóstico diferencial das artrites crônicas. Especial atenção deve ser dada aos quadros de artrite crônica com início na infância tardia, ao comprometimento pauciarticular afetando principalmente articulações dos membros inferiores, ao sexo masculino e à presença de entesite, pela possibilidade do comprometimento axial.

REFERÊNCIAS

- 1- Cassidy JT, Petty RE. Spondyloarthropathies. Eds. Cassidy JT & Petty RE. Textbook of Pediatric Rheumatology. 3rd Edition. Philadelphia, Saunders Company, 1995, p224-259.
- 2- Dougados M, Van der Linden S, Juhlin R: The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. Arthritis Rheum 34:1218-1227,1991.

- 3- Burgos-Vargas R, Vasquez-Mellado J: The early clinical recognition of juvenile-onset ankylosing spondylitis and its differentiation from juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 38:835-844,1995.
- 4- Burgos-Vargas R, Vasquez-Mellado J, Cassis N et al: Genuine ankylosing spondylitis in children: a case-control study of patients with early definite disease according to adult onset criteria. *J Rheumatol* 23:2140-147,1996.
- 5- Gomez-Gordillo M, Katona G: La clinica de reumatologia pediatrica del Hospital General de Mexico: frecuencia de las diferentes enfermedades. *Rev Mex Reumatol* 2:39-43,1987.
- 6- Rosenberg AM: Analysis of a pediatric rheumatology clinic population. *J Rheumatol* 17:827-830,1990.
- 7- Ertrk M, Alaca R, Tosun E et al: Evaluation of the AMOR and ESSG classification criteria for spondylarthropathies in a turkish population. *Rev Rhum Eng Ed* 64:293-300,1997.
- 8- Prieur AM, Listrat V, Dougados M, Amor B: Critères de classification des spondylarthropathies chez les enfants. *Arch Fr Pediatr* 50:379-385, 1993.
- 9- Will R, Edmunds L, Elswood J et al: Is there sexual inequality in ankylosing spondylitis? A study of 498 women and 1202 men. *J Rheumatol* 17:1649-1652,1990.
- 10- Gomez KS, Raza K, Jones SD et al: Juvenile onset ankylosing spondylitis-more girls than we thought? *J Rheumatol* 24:735-738,1997.
- 11- Claudepierre D, Gueguen A, Ladjauze A et al: Features associated with juvenile onset of spondyloarthropathies in North Africa. *Ver Rhum Engl Ed*, 63:87-91,1996.

- 12- Rosenberg AM & Petty RE: A syndrome of Seronegative Enthesopathy and Arthropathy in children. *Arthritis Rheum* 25:1041-1047,1982.
- 13- El-Khoury EG, Kathol MH, Brandser EA: Seronegative spondylarthropathies. *Radiologic Clin North Am* 34:343-357,1996.
- 14- Freire AL, Cardoso EFV, Coimbra IB et al: Manifestações osteoarticulares das doenças intestinais inflamatórias. *Rev Bras Reumatol*, 35:173-176,1995.
- 15- Goldenberg J, Pessoa AP, Roizenblatt S et al: Pelvespondilite anquilosante juvenil. *Rev Bras Reumatol* 28:185-190,1988.
- 16- Ansell BM: Juvenile spondylitis and related disorders. Ed. Moll JMH. *Ankylosing Spondylitis*. Edinburgh, Churchill Livingstone, 1980, p120-136.
- 17- Nissilä M, Lehtinen K, Leirisalo-Repo M et al: Sulphasalazine in the treatment of ankylosing spondylitis. A twenty-six-week placebo-controlled clinical trial. *Arthritis Rheum* 31:1111-1116,1988.
- 18- Dougados M, Boumier P, Amor B: Sulphasalazine in ankylosing spondylitis: a double-blind, controlled study in 60 patients. *Br Med J* 293:911-914,1986.
- 19- Dougados M, Maetzel A, Mijiyawa M et al : Evaluation of sulphasalazine in the treatment of spondylarthropathies. *Ann Rheum Dis* 51:955,1992.
- 20- Feltelius N & Hallgren R: Sulphasalazine in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 45:396-399,1986.
- 21- Davis MJ, Sawes PT, Beswick et al: Sulphasalazine therapy in ankylosing spondylitis: its effects on disease activity, immunoglobulin A and the

complex immunoglobulin A - alpha1-antitrypsin. Br J Rheumatol 28:410-413,1989.

22- Fraser SM & Sturrock RD: Evaluation of sulphasalazine in ankylosing spondylitis - an interventional study. Br J Rheumatol 29:37-39,1990.

23- Burgos-Vargas R & Clark P: Axial involvement in the seronegative enthesopathy and arthropathy syndrome and its progression to ankylosing spondylitis. J Rheumatol 16:192-197,1989.

24- Cabral DA, Oen KG, Petty RE: SEA syndrome revisited: A longterm follow up of children with a syndrome of seronegative enthesopathy and arthropathy. J Rheumatol 19:1282-1285,1992.