

Czynniki predysponujące do wystąpienia zmian zapalnych i rozwoju niestabilności kręgosłupa szyjnego u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów

Predictive factors of cervical spine inflammatory changes and development of instability in patients with rheumatoid arthritis

Anna Raczkiwicz-Papierska¹, Artur Bachta¹, Ewa Nagańska², Magdalena Zagrodzka³, Ewa Skrobowska³, Anna Dudek¹, Witold Tłustochowicz¹

¹Klinika Chorób Wewnętrznych i Reumatologii CSK MON WIM, kierownik Kliniki prof. dr hab. med. Witold Tłustochowicz

²Oddział Kliniczny Neurologii i Epileptologii CMKP Warszawa, ordynator Oddziału prof. dr hab. med. Urszula Fiszer

³Zakład Radiologii Lekarskiej CSK MON WIM, kierownik Zakładu dr hab. med. Paweł Twarkowski

Słowa kluczowe: reumatoidalne zapalenie stawów, zapalenie stawów kręgosłupa, czynniki ryzyka.

Key words: rheumatoid arthritis, arthritis of the spine, risk factors.

Streszczenie

Celem badania była ocena wybranych czynników predysponujących do wystąpienia zmian zapalnych i niestabilności górnego odcinka kręgosłupa szyjnego u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów. W badaniu wzięło udział 100 chorych na reumatoidalne zapalenie stawów (88 kobiet i 12 mężczyzn) w wieku od 23 do 85 lat (średnia 61,4±12,9 roku), o średnim czasie trwania choroby 12,5±9,5 roku. Na podstawie zdjęć radiologicznych (projekcja AP i boczna), uzupełnionych badaniami MR tego odcinka kręgosłupa lub TK stawu szczytowo-obrotowego u chorych z podejrzeniem zmian, u 25% chorych stwierdzono zmiany zapalne bez cech niestabilności, u kolejnych 14% chorych podwichnięcie w stawie szczytowo-obrotowym, a u 9% przesunięcie zęba obrotnika w kierunku otworu potylicznego. U 18% chorych wykazano cechy niestabilności na niższych poziomach kręgosłupa szyjnego. Wszystkich chorych z cechami niestabilności kręgosłupa konsultowano neurochirurgicznie. 6 chorych (5 z podwichnięciem przednim, 1 z wgłobieniem zęba obrotnika) zostało zakwalifikowanych do zabiegu stabilizacji operacyjnej. Stwierdzono istotną statystycznie korelację występowania zmian zapalnych w stawie szczytowo-obrotowym z liczbą stawów rąk z obecnością nadżerek i indeksem nadgarstka (CHR). Czas trwania choroby, wiek zachorowania, obecność guzków reumatoidalnych, miano czynnika reumatoidalnego, wskaźniki DAS 28 i HAQ oraz stosowanie kortykoterapii nie miały wpływu na wystąpienie zmian zapalnych w stawie szczytowo-obrotowym.

Summary

The aim of the study was verification of some factors deemed to be predictive of inflammation and instability of upper cervical spine in rheumatoid arthritis. 100 patients (88 female and 12 male) aged 23 to 85 (61.4±12.9), with the mean disease duration of 12.5±9.5 years were included in the study. According to radiological examination (lateral and antero-posterior X-ray of the cervical spine) supplemented by MR of the cervical spine or CT of the atlanto-axial joint in suspected cases, 25% of patients had only inflammation, next 14% of patients presented with instability of the atlanto-axial joint and 9% developed basilar invagination of the dens of axis; 18% of patients presented subaxial cervical instability. Patients with cervical instability were consulted by neurosurgeon. Six of them (5 with atlanto-axial subluxation and 1 with basilar invagination) were qualified to surgical stabilization of the cervical spine.

Statistically significant correlation between the number of hand joints with erosions and Carpal Height Ratio was found. Disease duration, age of disease onset, presence of rheumatoid nodules and rheumatoid factor, indicators DAS 28 and HAQ, as well as use of corticosteroids did not correlate significantly with the incidence of inflammatory changes of the atlanto-axial joint.

Adres do korespondencji:

lek. Anna Raczkiwicz-Papierska, Klinika Chorób Wewnętrznych i Reumatologii CSK MON WIM, ul. Szaserów 128, 00-909 Warszawa, tel. +48 22 681 73 78, 0 691 967 030, e-mail: apapierska@poczta.wp.pl, a.papierska@reumatologia.org.pl

Praca wpłynęła: 9.11.2005 r.

Wstęp

Kręgosłup szyjny jest miejscem częstego występowania zmian zapalnych w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS). Zmiany zapalne i związana z nimi niestabilność stawów kręgosłupa stwierdzane są aż u 25–80% chorych [1]. Zajęcie okolicy łączy szczytowo-potylicznego stanowi ok. 70% wszystkich przypadków niestabilności kręgosłupa szyjnego [2]. W praktyce klinicznej większość reumatologów nie obserwuje jednak tak znacznej częstości występowania tej zmiany patologicznej. Przypuszczalnym powodem jest to, że wywiady i badanie przedmiotowe w tych przypadkach zazwyczaj zawodzą. Najczęściej zgłaszane objawy (ból potylicy i karku) nie są swoiste i występują z podobną częstością w całej populacji chorych. Możliwe jest wykrycie cech niestabilności przez doświadczonych terapeutów manualnych badaniem palpacyjnym, jednak to badanie może być potencjalnie niebezpieczne dla chorego. Około 50% chorych z niestabilnością kręgosłupa szyjnego nie odczuwa żadnych objawów [3]. U większości chorych zmiany przebiegają łagodnie i nie wpływają na jakość oraz długość życia [4]. Na podstawie długoterminowych badań i wyników autopsji stwierdzono jednak, że 10% zgonów chorych z niestabilnością kręgosłupa szyjnego może być spowodowanych mechanicznym uciskiem rdzenia na poziomie niestabilności [5], a u 11–58% chorych dochodzi do rozwoju ubytkowych objawów neurologicznych [1]. Według niektórych badań prawie połowa chorych z rozwiniętymi objawami mielopatii umiera w ciągu 6 mies. od rozpoznania [6].

Lekarz opiekujący się chorym na RZS, świadomy powszechności zmian zapalnych kręgosłupa i związanego z nimi potencjalnego ryzyka, musi decydować, jak często wykonywać badania radiologiczne, kiedy taki chory wymaga obserwacji, a kiedy konieczne jest rozważenie zabiegu operacyjnego. Dotychczas nie ma standardów przeprowadzania badań przesiewowych w kierunku tego stanu patologicznego.

Pewną pomocą może być znajomość czynników predysponujących do wystąpienia zmian zapalnych kręgosłupa szyjnego. Wśród nich najczęściej wymieniane są: agresywny przebieg choroby [7–15] i wysokie miana czynnika reumatoidalnego [5, 7, 8, 13, 14].

Według niektórych autorów znaczenie ma również: płeć męska [13], wg innych płeć żeńska [15], czas trwania choroby powyżej 5 lat [10–13, 15, 17], fakt zachorowania przed 50. rokiem życia [10, 15, 18], obecność guzków reumatoidalnych i cech zapalenia naczyń [5], indeks nadgarstka poniżej 0,54 (ang. *Carpal Height Ratio*; jest to stosunek między odległością od dystalnego brzegu kości promieniowej do dystalnego brzegu kości

głódkowatej a długością III kości śródreżca) [13, 19], obecność antygenów HLA-Dw2 i HLA-B7 [20], długotrwałe leczenie kortykosteroidami lub stosowanie ich w dużych dawkach [5, 12, 14, 21] oraz przebyte zabiegi operacyjne stawów obwodowych [10] (2 ostatnie czynniki nie są prawdopodobnie niezależne, lecz związane z agresywną postacią choroby).

Jako radiologiczne czynniki ryzyka ucisku rdzenia wymienia się odległość zęba kręgu obrotowego od łuku przedniego C1 (ang. AADI) większą niż 9 mm [1, 5], mniejszą niż 14 mm [1] odległość zęba od przedniej powierzchni łuku tylnego C1 (ang. PADI), przekrój strzałkowy kanału kręgowego (na najwyższym poziomie) mniejszy niż 14 mm [1, 5], obecność wgłobienia [5] oraz indeks wysokości kręgosłupa szyjnego poniżej 2 (ang. *Cervical Height Index*; jest to stosunek odległości od podstawy trzonu C7 do środka nasady łuku C2 i odległości szczytu wyrostka kolczystego C2 do środka nasady łuku C2) [1]. Według najnowszych badań wartość tzw. kąta szyjno-rdzeniowego poniżej 135 stopni (kąta utworzonego przez linie poprowadzone wzdłuż przedniego brzegu rdzenia przedłużonego i rdzenia kręgowego na przekroju strzałkowym w badaniu metodą rezonansu magnetycznego) koreluje z obecnością wgłobienia i objawami mielopatii [1].

Celem pracy była próba określenia praktycznej przydatności wybranych klinicznych i radiologicznych czynników uszkodzenia odcinka szyjnego kręgosłupa u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów.

Materiał i metody

Do badania kwalifikowano chorych na RZS od minimum 5 lat, rozpoznanych na podstawie kryteriów ACR oraz chorych o krótszym przebiegu choroby, ale zgłaszających dolegliwości bólowe ze strony szyjnego odcinka kręgosłupa i potylicy. Chorzy zostali poinformowani o charakterze badania i wyrazili na nie pisemną zgodę. W badaniu wzięło udział 100 chorych (88 kobiet i 12 mężczyzn) w wieku od 23 do 85 lat (średnia $61,9 \pm 12,9$ roku) i z czasem trwania choroby od 1 do 40 lat (średnio $12,5 \pm 9,5$ roku). Do porównania wykorzystano radiogramy kręgosłupa szyjnego 70 chorych z chorobą zwyrodnieniową tego odcinka. Nie było istotnych statystycznie różnic wiekowych między grupami. Od chorych na RZS zbierano wywiady na temat wieku zachorowania i dotychczasowego leczenia, ze szczególnym uwzględnieniem dawek i czasu stosowania kortykosteroidów. Postępując się zebranymi danymi, utworzono grupy chorych: grupa 0 – nieleczona kortykosteroidami lub leczona krótkotrwale (do 6 mies.), w pozostałych grupach chorzy byli leczeni przewlekłe, z różną intensywnością (tabela I). Do oceny aktywności choro-

Tabela I. Leczenie kortykosteroidami (dane uzyskane od 98 chorych)**Table I.** Treatment with corticosteroids

Czas i dawkowanie kortykosteroidów <i>Time and dosage of corticosteroids</i>	Liczba chorych <i>No of patients</i>	Średni czas choroby w latach <i>Mean disease duration time</i>	Liczba chorych ze zmianami C1/C2 <i>No of patients with C1/C2 changes</i>
0–10 mg prednizonu/dobę <6 mies. lub iniekcje dostawowe (do 2 x 40 mg metylprednizolonu rocznie)	31	10,5	12 (3*)
stała dawka 5–10 mg prednizonu/dobę przez kilka lat (do 10 lat)	21	6,8	10 (4*)
stałe leczenie prednizonem przez kilka lat (do 10 lat), okresowo dawki >10 mg	8	2,9	3
stała dawka do 10 mg prednizonu/dobę przez ponad 10 lat	35	17,9	18 (12*)
stałe leczenie prednizonem przez ponad 10 lat, okresowo dawki >10 mg	3	14,3	1 (1*)

*chorzy z cechami niestabilności C1/C2 (the patients with C1/C2 instability)
p=0,5

by wykorzystano wskaźnik DAS 28, a do oceny stopnia upośledzenia funkcjonalnego wskaźnik HAQ. Chorzy (oprócz jednej osoby wykluczonej ze względu na zaawansowany zespół Parkinsona) byli badani przez niezależnego lekarza neurologa i klasyfikowani w odniesieniu do obecności cech reumatoidalnej mielopatii wg skali Ranawat (tabela II).

U wszystkich wykonano zdjęcia w projekcji bocznej oraz przednio-tylnej kręgosłupa szyjnego (celowane na

zęb kręgu obrotowego), w przypadkach podejrzenia zmian uzupełnione o tomografię komputerową łącza czaszkowo-kręgosłupowego (TK) u 79 chorych lub badanie kręgosłupa metodą rezonansu magnetycznego (MR) u 44 chorych. Badania te były oceniane przez niezależnych lekarzy radiologów (Zakład Radiologii Lekarskiej CSK MON WIM).

Ponieważ u wielu badanych chorych występowało znaczne bólowe ograniczenie ruchomości szyi, u większości nie wykonywano badań dynamicznych tego odcinka. W przypadku wykonania więcej niż jednego badania jako podstawę rozpoznania przyjmowano gorszy wynik (np. brak zmian w RTG, a obecne zmiany zapalne w badaniu MR oceniano jako obecność zmian zapalnych, brak cech podwichnięcia w badaniu MR przy stwierdzeniu ich w RTG oceniano jako obecność podwichnięcia). Chorych ze stwierdzoną niestabilnością kierowano na konsultację neurochirurgiczną w celu rozważenia wskazań do zabiegu operacyjnego.

Stopień zaawansowania choroby na podstawie badania radiologicznego rąk w skali Steinbrockera oceniono u 94 chorych (w 24 przypadkach nie dysponowano radiogramami – oparto się na aktualnych opisach zdjęć) (tabela III). U 70 chorych obliczono liczbę stawów rąk z obecnością wyraźnych nadżerek (wielkości >2 mm). Obliczono także indeks nadgarstka (CHR) i indeks wysokości kręgosłupa szyjnego (CHI).

W analizie statystycznej wykorzystywano testy: Anova rang Kruskala-Wallisa, rang Spearmana i test niezależności χ^2 .

Tabela II. Klasyfikacja badanej grupy chorych wg skali Ranawat**Table II.** Ranawat classification of the examined group of patients

klasa I	chorzy bez ubytków neurologicznych n=85
klasa II	chorzy z subiektywnym uczuciem osłabienia mięśni, wzmożeniem odruchów i zaburzeniami czucia n=13
klasa IIIA	chorzy z obiektywnymi objawami obniżenia siły mięśniowej i deficytem neurologicznym, mogący chodzić n=1
klasa IIIB	chorzy z niedowładem uniemożliwiającym chodzenie n=0

Tabela III. Występowanie zmian radiologicznych w kręgosłupie szyjnym w zależności od stopnia zaawansowania zmian stawowych wg Steinbrockera (pominięto chorych, u których nie wykonywano RTG rąk)
Table III. Prevalence of radiological cervical spine changes in different radiological stages of the disease according to Steinbrockers classification (patients without X-ray of the hands performed were not included)

Stopnie zaawansowania zmian radiologicznych wg Steinbrockera (n=94)	Chorzy bez zmian zapalnych (n=57)	Chorzy ze zmianami zapalnymi w stawie C1/C2 (n=19)	Chorzy z podwichnięciem C1/C2 (n=9)	Chorzy z podwichnięciem potylicznym zęba obrotnika (n=9)
I n=17	10 (59%)	6	1	0
II n=22	15 (68%)	5	2	0
III n=29	15 (51,7%)	8	3	3
IV n=26	10 (38,5%)	6	4	6

$p=0,7$

Wyniki

Na podstawie badań obrazowych kręgosłupa szyjnego stwierdzono obecność zmian w stawie szczytowo-obrotowym u 48 chorych. Zmiany zapalne bez cech niestabilności stwierdzono u 25 chorych, podwichnięcie w stawie szczytowo-obrotowym u 14, a cechy podwichnięcia zęba obrotnika w kierunku potylicznym u 9 chorych. U 11 spośród chorych ze zmianami w stawie szczytowo-obrotowym współistniały cechy niestabilności w stawach od C2 do C7 (u 5 chorych z podwichnięciem potylicznym zęba, 4 z niestabilnością i 2 ze zmianami zapalnymi C1/C2). Niestabilność w stawach C2–C7 bez towarzyszących zmian C1/C2 zaobserwowano u 7 chorych.

Na zdjęciach rentgenowskich tylko u 2 chorych z podwichnięciem w stawie szczytowo-obrotowym odległość AADI przekraczała 9 mm. U jednej z tych osób (z rozpoznaniem wgłobieniem) ponadto odległość PADI była mniejsza niż 14 mm, nie stwierdzono w badaniu (MR) cech ucisku rdzenia kręgowego, mimo obecnych odchyień w badaniu neurologicznym (RANAWAT IIIA). Pacjentka została zakwalifikowana do leczenia operacyjnego.

Czas trwania choroby u większości badanych mieścił się w przedziale 1,5–20 lat (tabela IV), początek choroby przypadał najczęściej pomiędzy 41. a 55. rokiem życia (tabela V). Nie było różnic w wieku zachorowania i czasie trwania choroby między kobietami i mężczyznami.

Nie znaleziono statystycznie istotnego wpływu długości trwania choroby na obecność i stopień zaawansowania zmian zapalnych w kręgosłupie szyjnym. Wiek zachorowania okazał się zmienną bez istotności statystycznej w odniesieniu do zmian zapalnych kręgosłupa. Obecność guzków reumatoidalnych i wartości czynnika reumatoidalnego nie miały wpływu na występowanie tego zaburzenia ($p=0,92$). Także czas i dawki stosowanych kortykosteroidów nie miały znaczenia dla wystąpienia zmian w kręgosłupie.

Nie było statystycznie istotnych różnic w wartościach DAS 28 i HAQ w odniesieniu do zajęcia stawu szczytowo-obrotowego (tabela VI). Jedynie u chorych ze stwierdzanymi ubytkowymi objawami neurologicznymi średnie wartości HAQ były znamienne wyższe (2,1 vs 1,6) ($p=0,036$).

Tabela IV. Czas trwania choroby w odniesieniu do zmian zapalnych w stawie szczytowo-obrotowym
Table IV. Disease duration and inflammatory changes of atlanto-axial joint

Czas trwania choroby (lata)	0–1	1,5–5	6–10	11–15	16–20	21–25	26–30	powyżej 30
liczba chorych (n=100)	7	19	26	18	13	8	5	4
liczba chorych ze zmianami w stawie C1/C2 (n=48)	2 (1*)	10 (3*)	10 (2*)	8 (6*)	6 (4*)	5 (2*)	4 (3*)	3 (2*)

*chorzy z cechami niestabilności C1/C2 (the patients with C1/C2 instability)
 $p=0,06$

Tabela V. Zmiany zapalne w stawie szczytowo-obrotowym w zależności od wieku zachorowania
Table V. *Atlanto-axial inflammatory changes and the age of disease onset*

Liczba chorych (n=100)	5	2	10	8	18	18	13	5	7	9	5
liczba chorych ze zmianami w stawie szczytowo-obrotowym (n=48)	3 (1*)	0	6 (4*)	2 (2*)	12 (5*)	8 (4*)	5 (2*)	1 (1*)	3 (1*)	3 (2*)	5 (1*)
wiek zachorowania (lata)	20–25	26–30	31–35	36–40	41–45	46–50	51–55	56–60	61–65	66–70	>70

*chorzy z cechami niestabilności C1/C2 (the patients with C1/C2 instability)
p=0,26

Tabela VI. Indeksy DAS 28 i HAQ
Table VI. *Indices DAS28 and HAQ*

Wskaźnik	Chorzy z obecnością zmian zapalnych lub niestabilności stawu szczytowo-obrotowego n=48	Chorzy bez zmian zapalnych i niestabilności w stawie szczytowo-obrotowym n=52
DAS 28*	6,13±1,43	6,19±1,53
HAQ**	1,66±0,79	1,67±0,87

**p=0,84*
 ***p=0,97*

Tabela VII. Liczba stawów rąk z obecnością nadżerek i indeks CHR a zmiany zapalne w stawie C1/C2
Table VII. *Number of joints with erosions and CHR and C1/C2 inflammatory changes*

Badani chorzy	Średnia liczba stawów rąk z nadżerkami większymi niż 2 mm*	CHR**
chorzy bez zmian zapalnych C1/C2 (n=45)	4,9	0,496
chorzy ze zmianami zapalnymi C1/C2 bez niestabilności (n=16)	10,2	0,46
chorzy z niestabilnością C1/C2 (n=5)	14,8	0,36
chorzy z wgłobieniem zęba obrotnika (n=4)	20	0,32

**p=0,000005*
 ***p=0,000015*

Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic występowania zmian w stawie szczytowo-obrotowym w odniesieniu do stopni zaawansowania choroby wg Steinbrockera. Okazało się jednak, że istnieje wyraźna dodatnia zależność między średnią liczbą stawów rąk objętych nadżerkami a stopniem zaawansowania zmian w stawie szczytowo-obrotowym (tabela VII, ryc. 1.). Po-

dobnie silną, ujemną zależność stwierdzono między średnimi wartościami indeksu nadgarstka (CHR) a zmianami w stawie szczytowo-obrotowym (tabela VII).

Indeks wysokości kręgosłupa szyjnego (CHI) obliczono dla 78 chorych na RZS i 70 losowo wybranych chorych na chorobę zwyrodnieniową tego odcinka. Wartości nieprawidłowe (poniżej 2) stwierdzono

u 3 osób z chorobą zwyrodnieniową i u 8 chorych na RZS (4 chorych nie miało zmian w stawie szczytowo-obrotowym, u 3 stwierdzono niestabilność, a u 1 osoby wgłobienie). Ze względu na niewielką liczebność chorych z nieprawidłowymi pomiarami nie przeprowadzono analizy statystycznej. W opinii autorów pomiary CHI są mało wiarygodne, gdyż drobne zmiany pozycji szyi podczas badania radiologicznego mogą w istotny sposób wpłynąć na wynik pomiaru.

Omówienie wyników

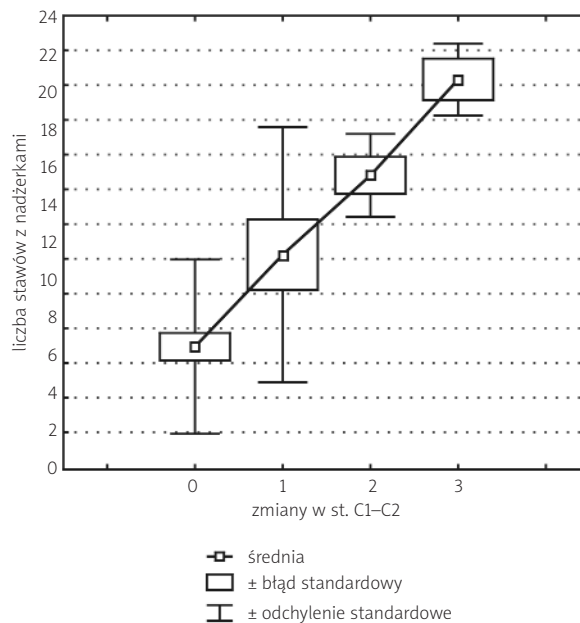
W przeprowadzonym badaniu stwierdzono występowanie zmian zapalnych łącza szczytowo-potylicznego u 48% chorych, co jest porównywalne z danymi z innych publikacji [6, 10, 12].

Brak związku tych zmian z czasem trwania choroby potwierdza hipotezę [7–15], że zmiany rozwijają się już we wczesnym okresie choroby, prawdopodobnie jednocześnie ze zmianami w stawach obwodowych. Badanie pośrednio (liczba stawów rąk z nadżerkami i indeks CHR) potwierdziło zależność zmian zapalnych kręgosłupa szyjnego od agresywnej postaci choroby. Na uwagę zasługuje indeks CHR, którego zmniejszenie jest wyrazem znacznej destrukcji kości nadgarstków w stosunku do kości śródreżca. Chorzy z taką postacią zmian radiologicznych wydają się szczególnie narażeni na uszkodzenia łącza szczytowo-potylicznego. Skala Steinbrockera, przydatna klinicyście, nie wydaje się wystarczająco dokładna do celów badawczych.

Stosowana kortykoterapia nie miała wpływu na nasilenie zmian w kręgosłupie. Przy założeniu, że chorzy z dużą aktywnością choroby (a więc dużym ryzykiem zmian w kręgosłupie) przyjmowali większe dawki preparatów steroidowych, przemawiałoby to za jej korzystnym działaniem. Dane dotyczące dotychczasowego leczenia pochodziły jednak tylko częściowo z dokumentacji medycznej, a głównie z informacji od pacjentów, należy je więc ostrożnie interpretować. Wskaźniki DAS 28 i HAQ nie różnicowały chorych pod względem obecności zmian patologicznych kręgosłupa. Pierwszy z nich jest wskaźnikiem o znacznym stopniu zmienności, należałoby go obserwować w dłuższym okresie. Badani chorzy, mimo istniejących zmian w kręgosłupie, nie mieli w większości przypadków poważnych ubytków neurologicznych, a zatem sama obecność zmian nie wpłynęła na ich ogólną sprawność.

Wnioski

1. Zmiany zapalne kręgosłupa są często stwierdzane u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów i mogą występować już we wczesnym okresie choroby.



Ryc. 1. Wykres zależności średniej liczby stawów z nadżerkami od zmian w stawie szczytowo-obrotowym.

Fig. 1. Diagram of relation between the mean number of joints with erosions and degree of the atlantoaxial inflammatory changes.

2. U chorych z dużą liczbą nadżerek w stawach rąk, zwłaszcza ze znacznymi zmianami destrukcyjnymi kości nadgarstka, należy podejrzewać obecność zmian zapalnych w stawie szczytowo-obrotowym.
3. Wskazane jest przeprowadzenie badania prospektywnego w dłuższym czasie w celu określenia dynamiki zmian kręgosłupa szyjnego i ich zależności od wykładników stanu zapalnego.

Piśmiennictwo

1. Roche CJ, Eyes BE, Whitehouse GH. The rheumatoid cervical spine: signs of instability on plain cervical radiographs. *Clin Radiol* 2002; 57: 241-9.
2. Neva MH, Kaarela K, Kauppi M. Prevalence of radiological changes in the cervical spine—a cross sectional study after 20 years from presentation of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2000; 27: 90-3.
3. Neva MH, Myllykangas-Luosujärvi R, et al. Mortality associated with cervical spine disorders: a population-based study of 1666 patients with rheumatoid arthritis who died in Finland in 1989. *Rheumatology (Oxford)* 2001; 40: 123-7.
4. Rawlins B, Girardi F, Boachie-Adjei O. Rheumatoid arthritis of the cervical spine. *Rheum Dis Clin North Am* 1998; 24: 55-65.

5. Oostveen JC, van de Laar MA, Geelen JA, et al. Successful conservative treatment of rheumatoid subaxial subluxation resulting in improvement of myelopathy, reduction of subluxation, and stabilisation of the cervical spine. A report of two cases. *Ann Rheum Dis* 1999; 58: 126-9.
6. Bouchaud-Chabot A, Lioté F. Cervical spine involvement in rheumatoid arthritis. A review. *Joint Bone Spine* 2002; 69: 141-54.
7. Carmona L, Gonzalez-Alvaro I, Balsa A, et al. Rheumatoid arthritis in Spain: occurrence of extra-articular manifestations and estimates of disease severity. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 897-900.
8. Fujiwara K, Owaki H, Fujimoto M et al. A long-term follow-up study of cervical lesions in rheumatoid arthritis. *J Spinal Disord* 2000; 13: 519-26.
9. Naranjo A, Carmona L, Gavrila D, et al. Prevalence and associated factors of anterior atlantoaxial luxation in a nation-wide sample of rheumatoid arthritis patients. *Clin Exp Rheumatol* 2004; 22: 427-32.
10. Neva MH, Isomaki P, Hannonen P, et al. Early and extensive erosiveness in peripheral joints predicts atlantoaxial subluxations in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 1808-13.
11. Reichel H, Liebhaber A, Babinsky K, et al. Radiological changes in the cervical spine in rheumatoid arthritis – prognostic factors obtained by a cross-sectional study. *Z Rheumatol* 2002; 61: 710-7.
12. Nguyen HV, Ludwig SC, Silber J, et al. Rheumatoid arthritis of the cervical spine. *Spine J* 2004; 4: 329-34.
13. Winfield J, Cooke D, Brook AS, et al. A prospective study of the radiological changes in the cervical spine in early rheumatoid disease. *Ann Rheum Dis* 1981; 40: 109-14.
14. Yamashita T, Yoshino S, Nagashima M, et al. Prevalence of cervical lesions in rheumatoid arthritis: cross-sectional study on 263 patients. *Modern Rheumatol* 2000; 10: 211-15.
15. Al-Boukai AA, Al-Arfaj AS. Rheumatoid arthritis. Radiological changes in the cervical spine. *Saudi Med J* 2003; 24: 396-9.
16. Aggarwal A, Kulshreshtha A, Chaturvedi V, et al. Cervical spine involvement in rheumatoid arthritis: prevalence and relationship with overall disease severity. *J Assoc Physicians India* 1996; 44: 468-71.
17. Neva MH, Kotaniemi A, Kaarela K, et al. Atlantoaxial disorders in rheumatoid arthritis associate with the destruction of peripheral and shoulder joints, and decreased bone mineral density. *Clin Exp Rheumatol* 2003; 21: 179-84.
18. Fujiwara K, Fujimoto M, Owaki H, et al. Cervical lesions related to the systemic progression in rheumatoid arthritis. *Spine* 1998; 23: 2052-6.
19. Young A, Corbett, Winfield J, et al. A prognostic index for erosive changes in the hands, feet, and cervical spines in early rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1988; 27: 94-101.
20. Rasker JJ, Cosh JA. Radiological study of cervical spine and hand in patients with rheumatoid arthritis of 15 years' duration: an assessment of the effects of corticosteroid treatment. *Ann Rheum Dis* 1978; 37: 529-35.
21. Vives M, Garfin S. Rheumatoid spondylitis. *EMedicine* 2004; Nov. 17.