

actualización

Resonancia magnética: su papel actual en las espondiloartritis

Rodrigo García Salinas¹, Gabriel Aguilar²

¹Servicio de Reumatología del Hospital Italiano de La Plata. ²Departamento de Imágenes en MSK Centro de Diagnóstico Dr. Enrique Rossi. CABA

RESUMEN

Palabras clave:

Resonancia Magnética, sacroileítis, espondilitis, espondiloartritis.

La Resonancia Magnética (RM) se ha convertido en una herramienta diagnóstica fundamental en la EsP axial, ya que se considera la mejor técnica para la detección de lesiones agudas a nivel del esqueleto axial. Su utilización ha sido la mayor contribución, en los últimos años, en la comprensión del curso de esta enfermedad. Esto ha conducido a que, en los nuevos criterios de la *Assessment of SpondyloArthritis International Society (ASAS)* para la clasificación de EsP de predominio axial, constituya uno de los brazos de ingreso a los criterios (brazo de imágenes). Además, la cuantificación de inflamación en RM, se ha convertido en uno de los parámetros de desenlace en los ensayos clínicos.

ABSTRACT

Key words:

Magnetic Resonance Imaging, sacroiliitis, spondylitis, spondyloarthritis.

Magnetic Resonance Imaging (MRI) has become a fundamental diagnostic tool in the axial SpA, since it is considered the best technique for the detection of acute lesions at the axial skeletal level. Its use has been the major contribution, in the last years, in the understanding of the course of this disease. This has led, in the new criteria of the *Assessment of SpondyloArthritis International Society (ASAS)* for the classification of axial SpA, to constitute one of the entry arms to the criteria. In addition, the quantification of inflammation in MRI has become one of the outcome parameters in clinical trials.

Correspondencia

E-mail: gsalinasrodrigo@gmail.com

Introducción

Los importantes avances sobre el conocimiento de las espondiloartritis (EsP), en el área de sus criterios de clasificación han mejorado significativamente el abordaje de esta enfermedad¹. Conceptualmente, el término espondiloartritis sigue representando a un grupo heterogéneo de enfermedades interrelacionadas². Los criterios de New York (1984) solo podían reconocer aquellos pacientes que ya presentaban un estadio avanzado de la enfermedad³. A comienzos de los noventa se desarrollaron casi simultáneamente dos sistemas de criterios de clasificación, los de Amor y del Grupo Europeo para el Estudio de las Espondiloartropatías (ESSG), que han sido muy útiles gracias a su buena sensibilidad y especificidad^{4,5}. Sin embargo, la introducción de procedimientos de diagnóstico por imagen, especialmente la resonancia magnética (capaz de detectar precozmente Sacroileítis), la eficacia de los fármacos biológicos en estadios tempranos de la enfermedad y la necesidad de reconocer a enfermos en estadios cada vez más precoces, evidenciaron las carencias de estos criterios para el reconocimiento temprano de la afectación inflamatoria de las articulaciones sacroilíacas. Por estos motivos, surgió la necesidad de desarrollar un nuevo sistema de criterios de clasificación que obviara estas limitaciones⁶.

De esta retrospectiva surge claramente que la Resonancia Magnética (RM) cumple un papel central en el diagnóstico temprano y en la clasificación de las EsP.

Figura 1. Criterios de clasificación de ASAS.

Criterios ASAS de Clasificación para la Espondiloartritis Axial (EsP)

En pacientes con dolor lumbar ≥ 3 meses y edad de inicio < 45 años

Sacroileítis en imagen* y ≥ 1 característica de EsP*

- * Características de EsP
- dolor lumbar inflamatorio
- artritis
- entesitis (talón)
- uveítis
- dactilitis
- psoriasis
- enf. Crohn/colitis ulcerosa
- buena respuesta a AINEs
- historia familiar para EsP
- HLA-B27
- PCR elevada

HLA-B27 y ≥ 2 otras características de EsP*

- * Sacroileítis en imagen
- inflamación activa (aguda) en RM altamente sugestiva de sacroileítis asociada a EsP
- sacroileítis radiográfica definida según criterios de NY modificados.

n=649 pacientes con dolor lumbar.
Sensibilidad: 82,9%, Especificidad: 84,4%
Sólo imagen: Sensibilidad: 66,2%, Especificidad 97,3%

Rudwaleit M et al. Ann Rheum Dis 2009; 68: 777-783 (con autorización)

Contribución de la MRI a los criterios de EsP

La RM se ha convertido en una herramienta diagnóstica fundamental en la EsP axial, ya que se considera la mejor técnica para la detección de lesiones agudas a nivel del esqueleto axial. Su utilización ha sido la mayor contribución,

en los últimos años, en la comprensión del curso de esta enfermedad. Esto ha conducido a que, en los nuevos criterios de la *Assessment of SpondyloArthritis International Society* (ASAS) para la clasificación de EsP de predominio axial, constituya uno de los brazos de ingreso a los criterios (brazo de imágenes). Además, la cuantificación de inflamación en RM, se ha convertido en uno de los parámetros de desenlace en los ensayos clínicos (Figura 1)⁷.

Previo al desarrollo de los criterios ASAS 2009, Rudwaleit y colaboradores, demostraron que la RM de Sacroilíacas (SI) presentaba un 90% de sensibilidad y especificidad con un *likelihood ratio* de 9 para el diagnóstico temprano de EsP axial. De tal forma que esta herramienta conformó el primer set de elementos en la validación de los criterios ASAS 2009⁸. Al ser validada posteriormente en una cohorte de 649 pacientes con lumbalgia crónica y diferentes elementos clínicos característicos de EsP (HLA-B27, entesitis, antecedentes familiares, etc.) demostró una contribución muy alta al momento de la realización del análisis multivariado (OR: 66,7 p $< 0,0001$)⁷.

Concepto de espondiloartritis axial no radiológica

La introducción de los criterios ASAS 2009, dio lugar al advenimiento de un nuevo término: EsP no radiológica, la cual corresponde a pacientes con EsP axial, pero con ausencia de Sacroileítis radiológica. Esta condición admite pacientes con presencia o no de HLA-B27 y con signos de inflamación activa en la RM o no; vale decir que la condición es poseer al menos uno de estos elementos en ausencia de lesión radiológica. En este contexto, cabe destacar que la RM es una herramienta fundamental a la hora de clasificar los pacientes sin daño radiológico⁸.

Cabe aclarar que EsP axial no radiológica, no se trata solo de un estado temprano de la enfermedad, ni tampoco de un estadio pre-radiológico. Los pacientes clasificados bajo este concepto pueden permanecer en este estadio en forma indeterminada o bien progresar a un estadio radiológico, cumpliendo criterios de New York. Está comprobado que independientemente de la progresión o no a estadios radiológicos, el impacto en la actividad de la enfermedad y en la calidad de vida es el mismo. Es conocido que el sexo masculino, niveles elevados de PCR y la positividad de HLA-B27 son los factores que predisponen a la progresión del estado no radiológico al radiológico^{9,10}.

Hallazgos en la RM de sacroilíacas

Con el fin de establecer criterios comunes para diagnosticar la sacroileítis mediante RM, el grupo ASAS/*Outcome Measures in Rheumatology Network* (OMERACT), agrupó los signos de EsP descritos en los estudios de RM y estableció cuáles eran necesarios para diagnosticar una sacroileítis asociada a EsP. Las lesiones detectadas en las articulaciones SI con la RM se clasificaron en dos grandes grupos: lesiones inflamatorias agudas y lesiones estructurales¹¹.

Se definieron cuatro tipos de lesiones inflamatorias: edema óseo y osteítis, sinovitis, entesitis y capsulitis. Pero solo el edema óseo y la osteítis son indispensables para el diagnóstico de sacroileítis activa.

Edema óseo y osteítis: Son muy sugestivos de sacroileítis activa. El mismo se detecta hasta en el 90% de los pacientes con EsP, si bien puede encontrarse en otras enfermedades, y entre el 2,6 al 20% en los pacientes sanos (Figura 2)¹².

El edema se define como una hiperintensidad de señal en STIR, y frecuentemente es hipointenso en secuencias potenciadas en T1. El realce en secuencias T1 con supresión grasa tras inyectar gadolinio intravenoso refleja un aumento

de la vascularización y la perfusión reactiva a la inflamación, y se denominó osteítis.

Para diagnosticar la sacroileítis, se estableció por consenso que un área de edema óseo/osteítis debería estar presente en al menos 2 cortes consecutivos, pero si existiera más de un foco, un solo corte sería suficiente, independientemente de su tamaño en ambos casos. Aunque la afectación ósea es típicamente periarticular (médula ósea subcondral), los

Figura 2. Imágenes de edema óseo/osteítis.

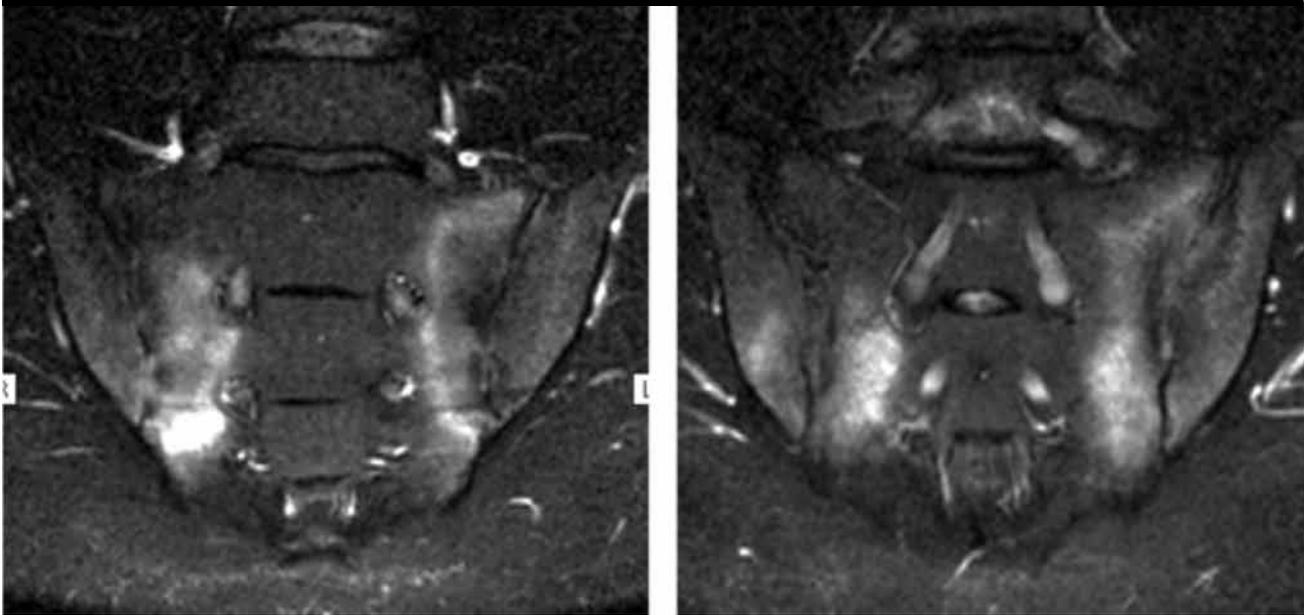
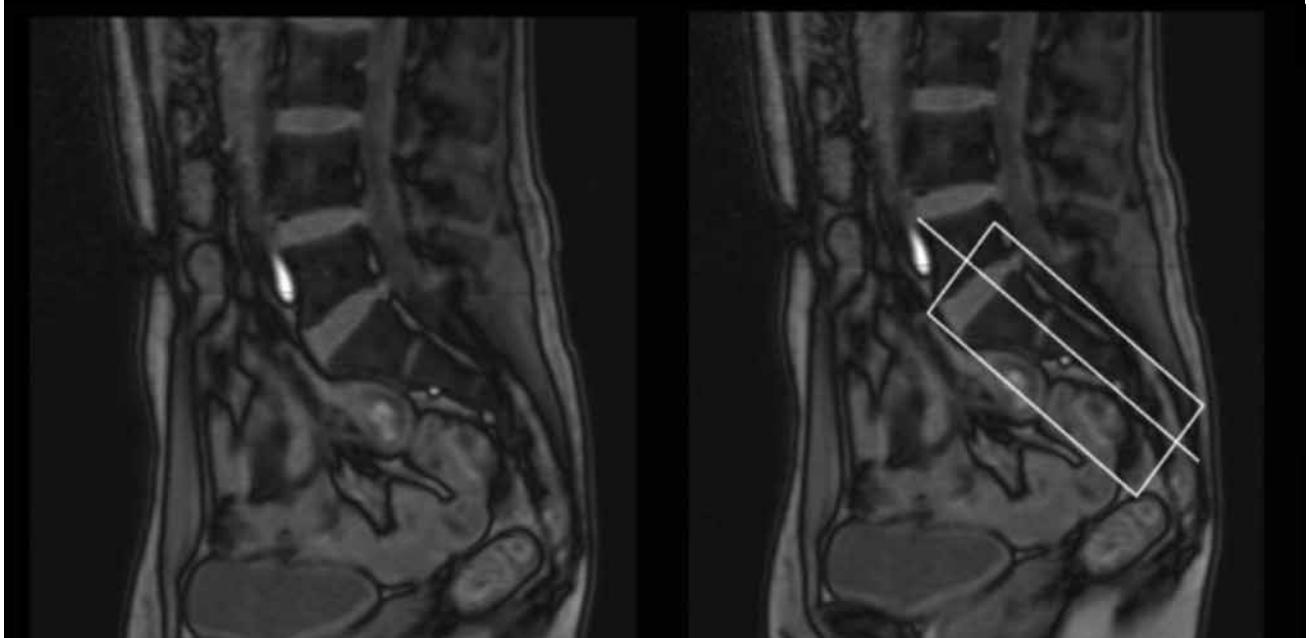


Figura 3. Orientación de los cortes en SI.



Programación de cortes coronales oblicuos

criterios ASAS no establecen requerimientos en cuanto a la distribución de las lesiones¹³.

Sinovitis: Aumento de la intensidad de señal en el margen sinovial del espacio articular SI. Las secuencias STIR no distinguen la sinovitis del líquido articular.

Entesitis: Hiperintensidad en secuencias STIR o T1-SG-Gd en las zonas de inserción de tendones y ligamentos, incluyendo el espacio retroarticular (ligamentos interóseos). La alteración de señal puede extenderse a la médula ósea y a las partes blandas adyacentes.

Capsulitis: Los signos de capsulitis son similares a los de la sinovitis, pero en este caso la intensidad de señal anormal afecta a las cápsulas anterior y posterior. Puede extenderse medial y lateralmente en el periostio.

Existen 4 tipos de lesiones que reflejan un daño estructural, previa afectación inflamatoria de las articulaciones SI:

esclerosis subcondral, erosión, depósito de médula ósea grasa periarticular y puentes óseos/anquilosis.

Esclerosis subcondral: La esclerosis subcondral se definió como focos o áreas con baja intensidad o vacío de señal en todas las secuencias, sin captación en las secuencias con gadolinio. La esclerosis atribuible a una EsP debe extenderse al menos 5 mm desde el espacio articular, porque en los sujetos sanos pueden observarse focos pequeños de esclerosis.

Erosiones: Las erosiones aparecen como defectos óseos de la superficie articular, hipointensos en T1 e hiperintensos en STIR si están activas. Inicialmente aparecen como lesiones aisladas y, al confluir, pueden producir un "seudoensanchamiento" articular.

Depósito de médula ósea grasa periarticular: El depósito de médula ósea grasa se considera una lesión crónica en las EsP porque se observa característicamente en zonas

Figura 4. Porción anterior: Asas, grasa, vasos ilíacos y hueso ilíaco.

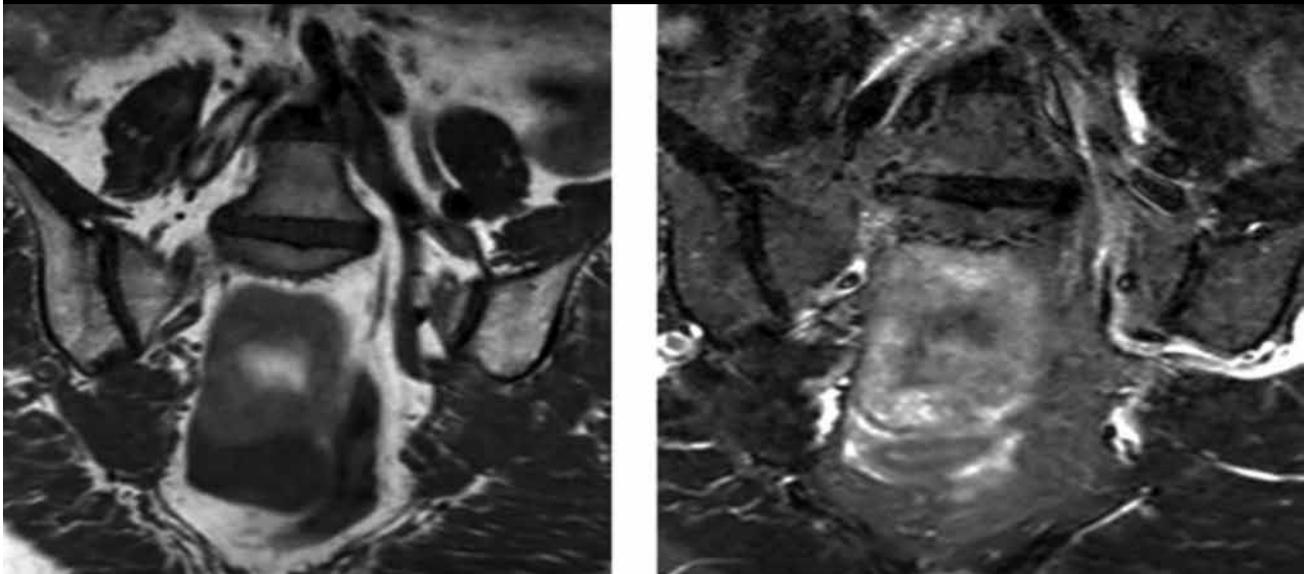


Figura 5. Porción media: Cuerpo del sacro, neuroforámenes y articulaciones SI.

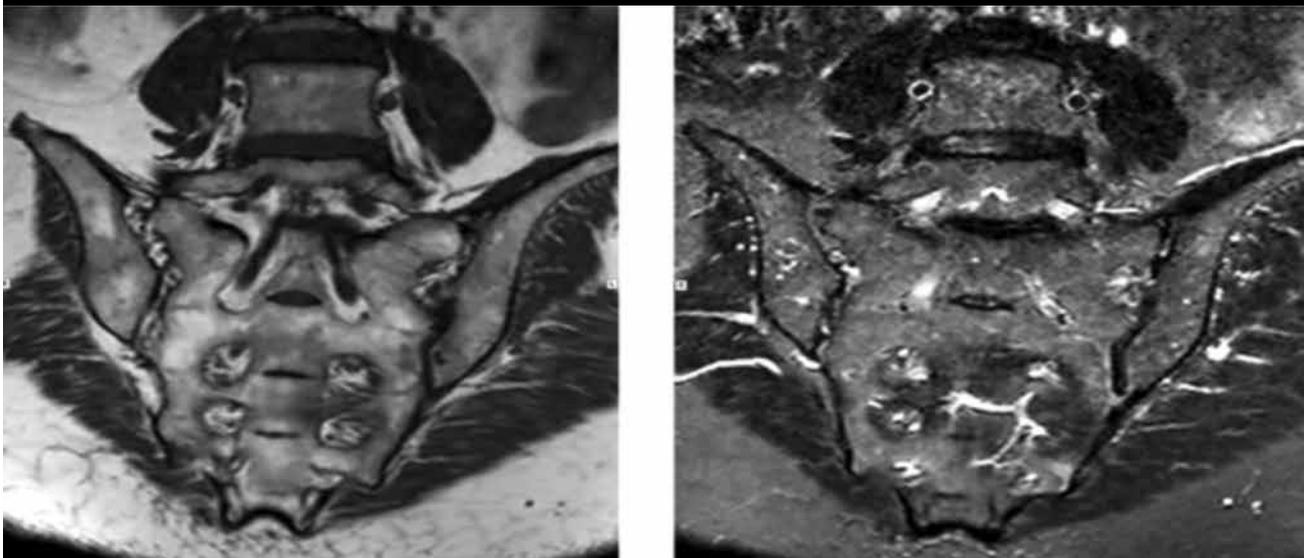
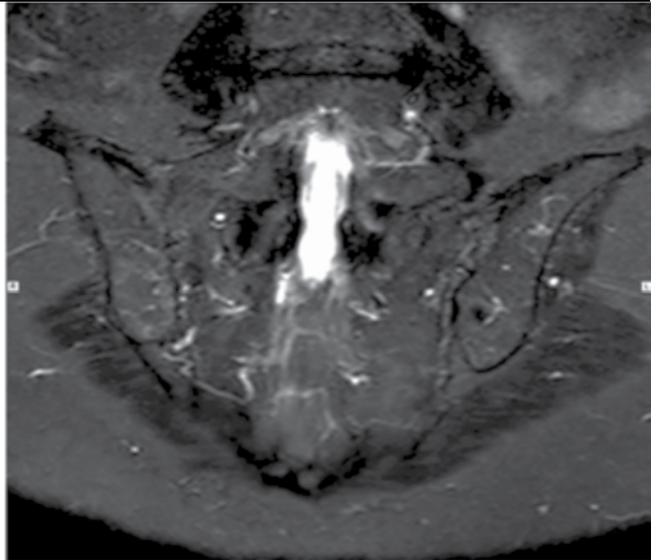
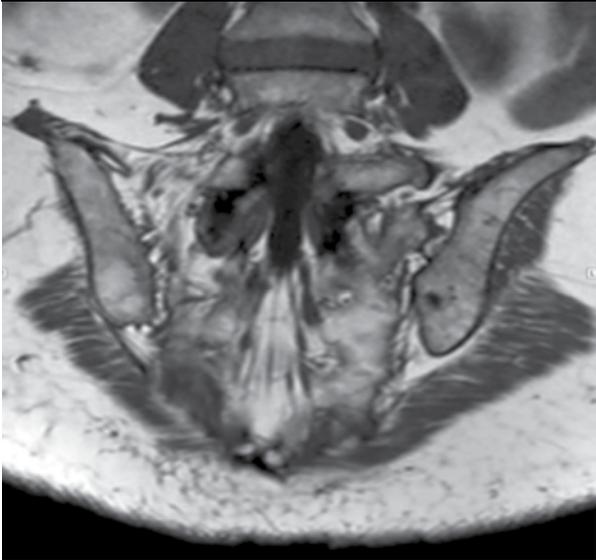


Figura 6. Porción posterior: LCR en canal espinal, grasa y tejido fibroso con vasos.



donde se localizan las lesiones inflamatorias activas. Su base anatomopatológica no es totalmente conocida¹⁶. Se caracteriza como un aumento de la intensidad de señal en secuencias T1. Es un hallazgo inespecífico que aparece hasta en el 27% de los sujetos sanos (Figura 3).

Aspectos técnicos para la realización de RM de sacroilíacas

Se debe contar con un equipo de 1.5 a 3 tesla. El protocolo de estudio debe incluir obligatoriamente: una secuencia STIR (TR/TE/TI 4000/60/150ms) y la secuencia T1 (TR/TE 500/10ms). Como secuencias complementarias, pero no obligatorias puede evaluarse a la articulación con secuencias T2 TSE (turbo espin eco) (TR/TE 4000/60ms) o T2 EG (eco gradiente) (TR/TE 180/7,15ms). Posteriormente puede añadirse una secuencia con contraste endovenoso (gadolinio) T1-SG-Gd (TR/TE 660/16ms) para detectar lesiones inflamatorias activas y aclarar signos sospechosos vistos en el estudio sin medio de contraste. La matriz de imagen debe ser de al menos 512 pixeles y cada secuencia debe contar con al menos 12-14 cortes (separación entre cortes de 0,4 mm), cada uno con un grosor de 3-4 mm. Se recomienda que las secuencias básicas (STIR y T1 TSE) se hagan en plano coronal oblicuo, esto es, paralelo a la línea que pasa por el margen superior y dorsal de S1 y S3, mientras que las secuencias adicionales pueden realizarse en transversal oblicuo (paralelo al platillo vertebral superior S1).

Qué es lo que observamos en los diferentes cortes de la articulación

Porción anterior: Asas, grasa, vasos ilíacos y hueso ilíaco (Figura 4).

Figura 7. Lesiones inflamatorias en las esquinas de los cuerpos vertebrales.



articulaciones SI (Figura 5).

Porción posterior: LCR en canal espinal, grasa y tejido fibroso con vasos (Figura 6).

RM de columna

La mayoría de las lesiones activas de la columna vertebral en EsP se ven en el hueso, por lo general relacionados

con las estructuras entésicas en el disco intervertebral y corresponden a edema de médula ósea. Otros hallazgos son la presencia de sinovitis y edema óseo en las articulaciones interapofisarias, costovertebrales y costotransversas¹³.

El consenso del grupo ASAS con respecto a los hallazgos en columna se resume de la siguiente forma:

- La espondilitis anterior y posterior (lesiones inflamatorias de las esquinas vertebrales) son típicas de EsP axial (Figura 7).
- La espondilitis anterior y posterior en más de tres sitios es muy sugerente de EsP axial, especialmente en el grupo de edad más joven.
- La espondilodiscitis (lesiones inflamatorias de placa terminal, no lesiones inflamatorias en esquinas) se produce con frecuencia, pero tiene una baja especificidad ya que las lesiones degenerativas tienen un aspecto similar.
- Otras lesiones inflamatorias (facetas articulares, costovertebrales) pueden ser más específicas, pero no están tan bien estudiadas.
- Los cambios grasos en las esquinas vertebrales son típicos de EsP axial.
- La detección de cambios grasos en las esquinas vertebrales, especialmente si está presente en varios sitios, aumenta la probabilidad de EsP axial, especialmente en el grupo de edad más joven.
- Las erosiones, sindesmofitos y anquilosis son visibles en imágenes de resonancia magnética de la columna vertebral. Sin embargo, el valor final de la RM con respecto a los cambios estructurales necesita más estudios.

Aspectos técnicos para la realización de RM de columna en EsP

Si bien los aspectos técnicos no difieren en gran medida de los solicitados para articulación SI, en la realización de la RM de columna para el estudio de la EsP axial es necesario, en el plano sagital, una mayor cantidad de cortes de forma tal de poder observar los elementos posteriores¹⁴ (Figura 8).

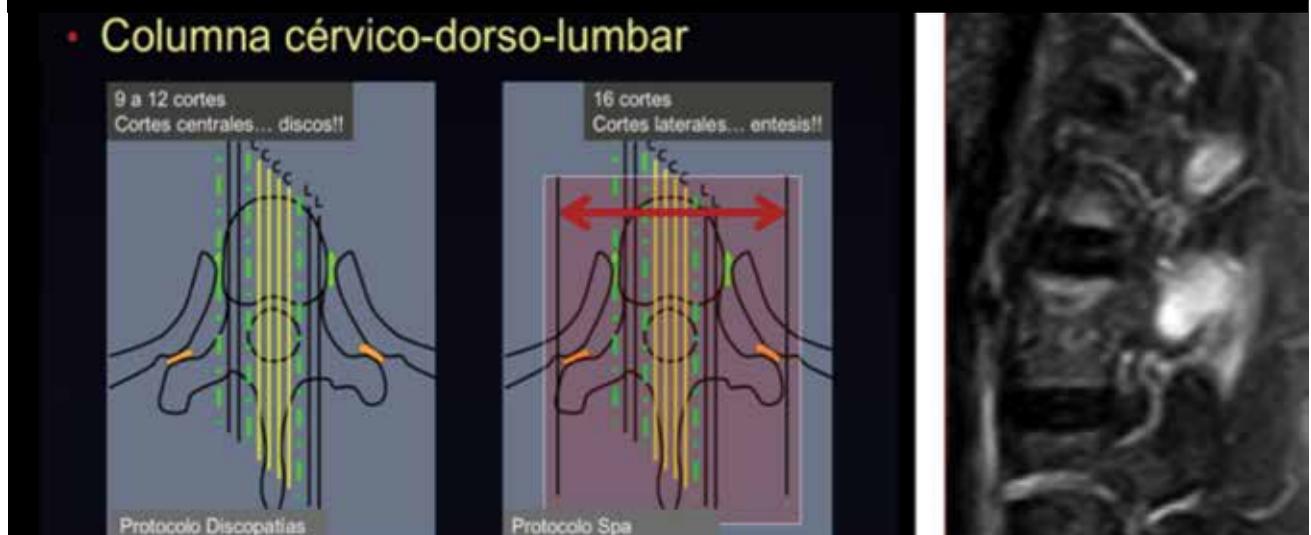
Qué necesita saber el radiólogo del reumatólogo a la hora de evaluar un RM con sospecha de EsP axial

1. Características del equipo: El teslage debe ser entre 1.5 y 3. En general, no realizar en resonadores abiertos.
2. El reumatólogo deberá indicar en su orden su impresión diagnóstica o alguna característica clínica o de laboratorio sugestiva, p. ej: lumbalgia inflamatoria, HLA-B27 positivo, artritis psoriásica, etc.
3. Precisar la necesidad de realizar secuencias STIR y secuencia SE T1 a fin de poder evaluar actividad inflamatoria activa y búsqueda de cambios estructurales (erosiones, puentes óseos, etc.)
4. Puntualizar la realización de protocolo reumatológico, a fin de no confundir con los protocolos específicamente para evaluación de patología degenerativa de columna, solicitados por ortopedistas.

Rol de la RM en el monitoreo de la EsP axial

No hay duda que las imágenes, en general, y la radiografía en particular es una herramienta indispensable para el monitoreo de la progresión de la enfermedad a través de la detección de nuevos sindesmofitos. En este campo, el papel de la RM aún no es del todo clara. Las últimas recomendaciones de EULAR consideran que la RM de SI y columna podrían ser utilizadas para monitorear la actividad en EsP axial, en conjunto con los parámetros clínicos y de laboratorio. La decisión sobre el momento de repetir la RM depende de las circunstancias clínicas. No obstante, estas guías recomiendan el uso de la Rx para los cambios estructurales, aunque agrega que la RM pueda aportar información adicional, ya que actualmente se reconoce que el hallazgo de inflamación activa y cambios grasos en la RM predicen el desarrollo de sindesmofitos^{15,16}.

Figura 8. Cortes de columna vertebral – lesión inflamatoria en apófisis transversa.



Con respecto al tratamiento, la actividad inflamatoria extensa en RM (edema de médula ósea-osteítis), predice buena respuesta a los bloqueantes del factor de necrosis tumoral (anti-TNF). Por tal, la presencia de actividad en la RM, en conjunto con niveles elevados de proteína C reactiva (PCR), son herramientas a tener en cuenta a la hora de decidir el inicio de una terapia biológica^{17,18} (Figuras 9 y 10).

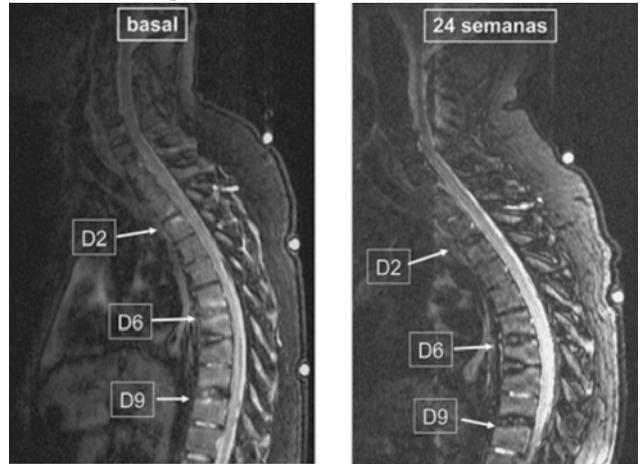
Si bien el tratamiento con anti-TNF demostró disminución y hasta desaparición del edema en RM, es poca la evidencia a favor que este tratamiento frena la progresión radiológica de la enfermedad, aunque algunos estudios demuestran el impacto de estas terapias en los cambios.

RM y diagnósticos diferenciales

Toda aquella patología que cause edema en la RM en relación a las articulaciones sacroilíacas y hueso sacro debe ser considerada un diagnóstico diferencial. La distribución

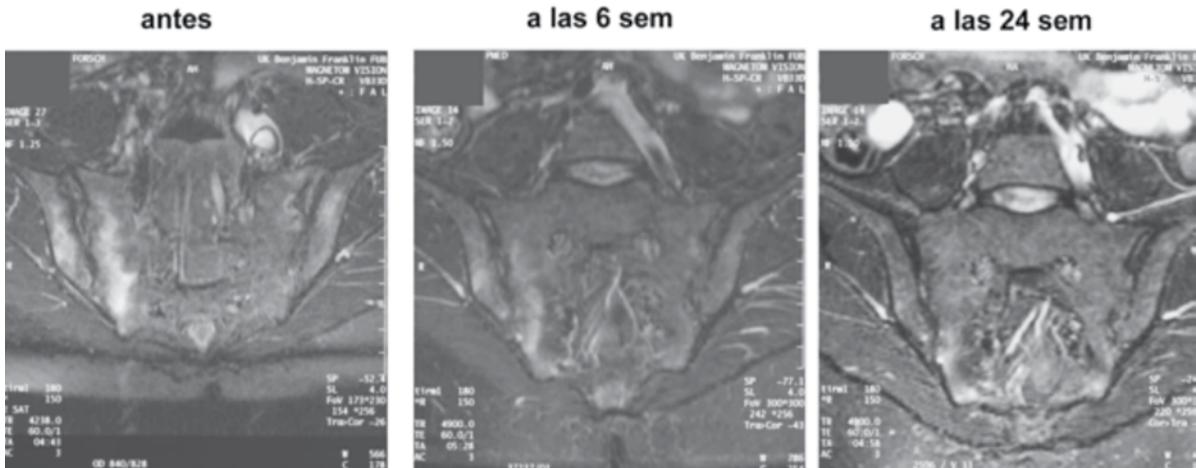
Figuras 9 y 10. Imágenes antes y después del tratamiento con anti-TNF en lesiones de RM.

Estudio ASSERT (RM): Ej. Paciente antes y después de la terapia con infliximab, secuencia STIR



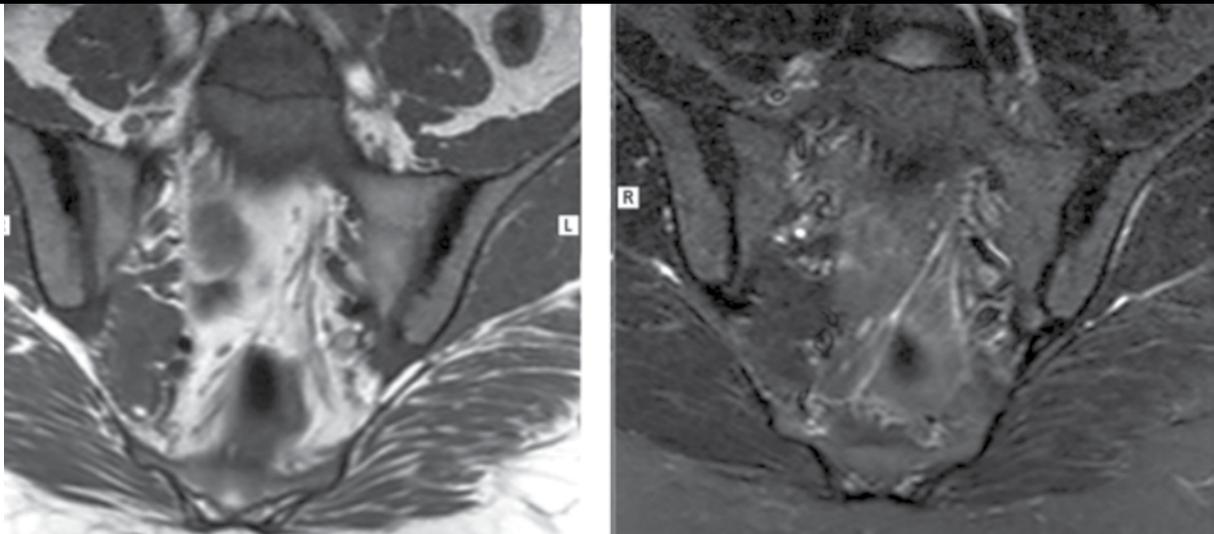
Braun J et al. Arthritis Rheum 2006; 54:1646-52 (con autorización).

RM de las articulaciones sacroilíacas (STIR) antes y después del tratamiento con etanercept



Rudwaleit M et al. Ann Rheum Dis 2005; 64:1305-1310 (con autorización).

Figura 11. SI coronal secuencias T1 y STIR. Esclerosis bilateral y simétrica en paciente femenino. Osteítis condensans illi.



del edema en la propia articulación, su bilateralidad y posible simetría, la afectación de las partes blandas y las características del realce en el examen con contraste orientarán al diagnóstico posible.

En el edema de la SI unilateral es fundamental diferenciar al proceso infeccioso. El edema óseo en sacro unilateral o bilateral también puede verse en fractura traumática o por estrés. En el edema bilateral y simétrico, el principal diagnóstico es la espondilitis anquilosante, no olvidando a la osteítis *condensans illi* y a la enfermedad por depósito de pirofosfato cálcico. En las sacroileítis asimétricas y bilaterales, el principal diagnóstico es la artritis psoriásica no olvidando a la artritis reactiva, gota y degenerativas entre otras (Figuras 11, 12, 13 y 14).

En la alteración de la estructura ósea sacra o ilíaca y asimétrica, hay que descartar la causa infiltrativa entre otros diagnósticos diferenciales.

Conclusiones

- La RM cumple un papel central en la clasificación y diagnóstico de los pacientes con Esp axial.
- Es una herramienta indispensable para definir aquellos pacientes sin lesión radiológica (Esp axial no Rx).
- Se requiere un protocolo específico para su correcta interpretación.
- La comunicación entre el especialista en Imágenes y el Reumatólogo es fundamental.
- Tiene un importante rol a la hora de establecer pronóstico y respuesta al tratamiento.
- Es fundamental el conocimiento de diagnósticos diferenciales en la interpretación de la RM.

Figura 12. STIR coronal, niño de 13 años con fiebre y edema unilateral de SI derecha. Sacroileítis infecciosa por estafilococo.



BIBLIOGRAFÍA

1. Dougados M, Baeten D. Spondyloarthritis. *Lancet*. 2011;377:2127-37.
2. Zochling J, Brandt J, Braun J. The current concept of spondyloarthritis with special emphasis on undifferentiated spondyloarthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2005;44:14883-91.
3. van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum* 1984;27:361-8.

Figura 13. Mujer 55 años con dolor en región sacra sin traumatismo. Edema en hueso sacro bilateral con imágenes lineales de disposición vertical en ambos alerones sacros. STIR coronal. Fracturas por estrés.

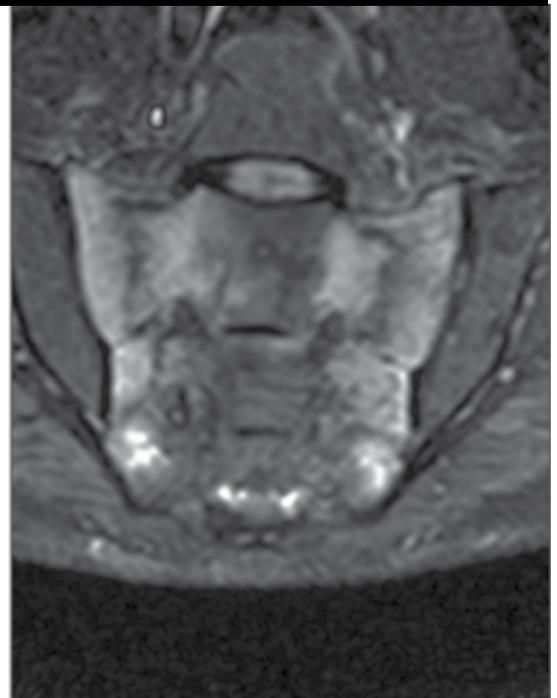
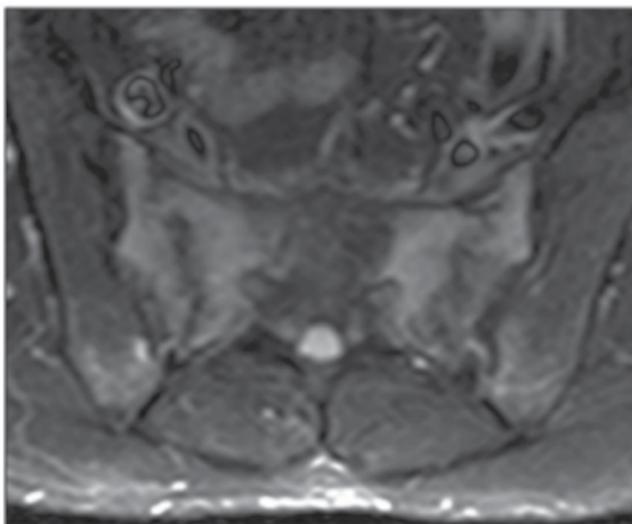
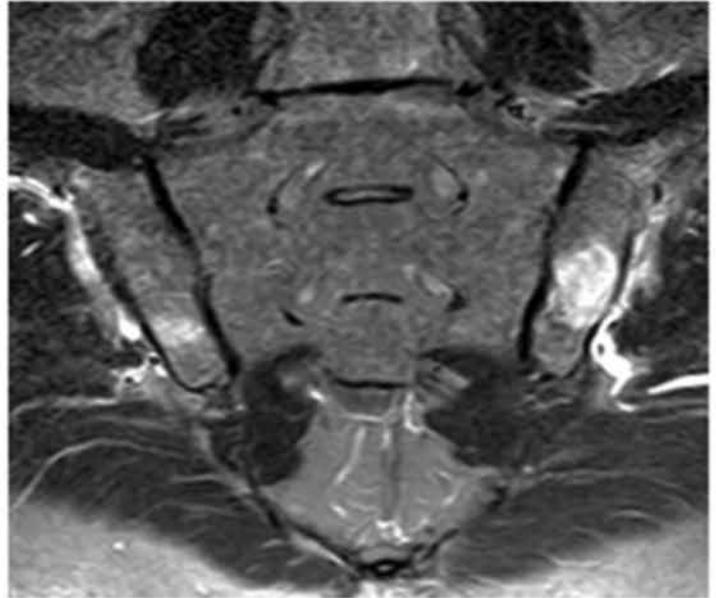


Figura 14. Coronal STIR y sagital T1. Masculino 53 años con antecedentes de psoriasis. Lesiones múltiples infiltrativas en columna y huesos ilíacos hiperintensas en STIR e hipointensas en T1. La biopsia reveló mieloma múltiple.



4. Amor B, Dougados M, Mijiyawa M. Critères de classification des spondylarthropathies. *Rev Rheum Mal Ost.* 1990;57:85-9.
5. Dougados M, Van der Linden SM, Jhulin R, Huitfeldt B, Amor B, Calin A, et al. The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. *Arthritis Rheum.* 1991;34:1218-27.
6. Sieper J, Braun J. How important is early therapy in axial spondyloarthritis? *Rheum Dis Clin North Am.* 2012;38:635-42.
7. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, Listing J, Akkoc N, Brandt J, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis International Society (ASAS) classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:777-83.
8. Rudwaleit M, van der Heijde D, Khan MA, Braun J, Sieper J. How to diagnose axial spondyloarthritis early. *Ann Rheum Dis* 2004;63:535-43.
9. Rudwaleit M, Haibel H, Baraliakos X, Listing J, Märker-Hermann E, Zeidler H, et al. The early disease stage in axial spondyloarthritis: results from the German Spondyloarthritis Inception Cohort. *Arthritis Rheum* 2009;60(3):717-27.
10. Kiltz U, Baraliakos X, Karakostas P, Igelmann M, Kalthoff L, Klink C, et al. Do patients with non-radiographic axial spondyloarthritis differ from patients with ankylosing spondylitis? *Arthritis Care Res* 2012;64(9):1415-22.
11. Rudwaleit M, Jurik AG, Hermann K-GA, Landewé R, van der Heijde D, Baraliakos X, et al. Defining active sacroiliitis on magnetic resonance imaging (MRI) for classification of axial spondyloarthritis: A consensual approach by the ASAS/OMERACT MRI group. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:1520-7.
12. Weber U, Pedersen SJ, Østergaard M, Rufibach K, Lambert RG, Maksymowych WP, et al. Can erosions on MRI of the sacroiliac joints be reliably detected in patients with ankylosing spondylitis? A cross-sectional study. *Arthritis Res Ther.* 2012;14:R124.
13. Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, et al: The Assessment of SpondyloArthritis International Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2009 Jun;68 Suppl 2:ii1-44.
14. Hermann K, Baraliakos X, van der Heijde D, et al: Descriptions of spinal MRI lesions and definition of a positive MRI of the spine in axial spondyloarthritis: a consensual approach by the ASAS/OMERACT MRI study group. *Ann Rheum Dis* 2012;71:1278-1288.
15. Mandl P, Navarro-Compán V, Terslev L, et al: EULAR recommendations for the use of imaging in the diagnosis and management of spondyloarthritis in clinical practice. *Ann Rheum Dis.* 2015 Jul;74(7):1327-39.
16. Smolen JS, Braun J, Dougados M, et al: Treating spondyloarthritis, including ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis, to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis.* 2014 Jan;73(1):6-16.
17. Baraliakos X, Brandt J, Listing J, et al: Outcome of patients with active ankylosing spondylitis after two years of therapy with etanercept: clinical and magnetic resonance imaging data. *Arthritis Rheum.* 2005 Dec 15;53(6):856-63.
18. Rudwaleit M, Baraliakos X, Listing J, et al: Magnetic resonance imaging of the spine and the sacroiliac joints in ankylosing spondylitis and undifferentiated spondyloarthritis during treatment with etanercept. *Ann Rheum Dis.* 2005 Sep;64(9):1305-10.
19. Braun J, Baraliakos X, Hermann KG, et al: Golimumab reduces spinal inflammation in ankylosing spondylitis: MRI results of the randomised, placebo-controlled GO-RAISE study. *Ann Rheum Dis.* 2012 Jun;71(6):878-84.
20. Baraliakos X, Haibel H, Listing J, et al: Continuous long-term anti-TNF therapy does not lead to an increase in the rate of new bone formation over 8 years in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2014 Apr;73(4):710-5.