

Spondilite anchilosante: dalla diagnosi alla terapia

Lucia Pagano

Medico specializzando
Medicina Fisica e Riabilitazione
Università degli Studi di Catania

Roberto Biondi

Direttore Scuola di Specializzazione
in Medicina Fisica e Riabilitazione
Università degli Studi di Catania

La diagnosi spesso tardiva di spondilite anchilosante è la principale problematica legata alla patologia, soprattutto perché i primi anni di comparsa di malattia sono quelli maggiormente incidenti sulla prognosi. In caso di sospetto clinico, esami bioumorali, radiografia ed ecografia sono utili per la conferma. Posta la diagnosi, la terapia consigliata può essere farmacologica, riabilitativa e talvolta chirurgica, con una gestione approntata alla multidisciplinarietà

La spondilite anchilosante o brevemente SpA o SA (dal greco *angkylos*- ricurvo - e *spondylous* - colonna vertebrale) è una patologia reumatica infiammatoria, cronica, sieronegativa e sistemica. Nel gruppo delle malattie reumatiche infiammatorie, la SA è la diagnosi più comune dopo l'artrite reumatoide.

La sua prevalenza è stata a lungo sottostimata, ha un'incidenza tre volte maggiore nel sesso maschile ed esordisce in genere in pazienti di età compresa tra i 20 e i 40 anni. È 10-20 volte più frequente in parenti di primo grado di pazienti con SA, rispetto alla popolazione generale e l'aumentata prevalenza dell'Ag tissutale HLA-B27 nei bianchi o dell'Ag HLA-B7 nei neri, suggerisce una predisposizione genetica, benché fattori ambientali possano svolgere un ruolo significativo.

Si manifesta con dolore al tronco, all'addome e agli arti e con irrigidimento della colonna per il movimento involontario di contrazione dei muscoli paravertebrali. Inoltre, trattandosi di una malattia sistemica, può coinvolgere altri organi, come gli occhi, e più raramente il cuore e i polmoni. Il sospetto clinico può essere confermato dalla esami bioumorali e dalla radiografia. Fatta la diagnosi la terapia consigliata è farmacologica, riabilitativa e talvolta chirurgica. È necessario pertanto l'incoraggiamento di un approccio multidisciplinare al soggetto con spondilite anchilosante, che vede coinvolto il medico di famiglia, il radiologo, il reumatologo, il fisiatra, il fisioterapista, l'ortopedico e/o il neurochirurgo.

■ Quadro clinico

Il sintomo d'esordio più frequente è la lombalgia, prevalentemente notturna o durante il riposo, che migliora con il movimento, soprattutto nelle fasi iniziali della malattia.

Il miglioramento del dolore con il movimento è un elemento distintivo rispetto alle forme degenerative del rachide e dalle discopatie, dove viceversa il movimento e lo sforzo possono rappresentare elementi scatenanti o peggiorativi del dolore.

Il paziente descrive il dolore lombare come "fastidioso", "peso", "fasciatura", "senso di costrizione" di intensità variabile e mal localizzato. Raramente il dolore è "acuto" o "trafittivo". Nella maggior parte dei casi il dolore è irradiato alla natica e comunque in una vasta zona del bacino. Esso è espressione di un processo flogistico che, a partenza dall'osso sub-periosteale, si estende alle entesi e ai punti di ancoraggio delle strutture ligamentose delle sacro-iliache e dei corpi vertebrali. La scarsa intensità del dolore, la difficoltà a una traduzione verbale univoca del sintomo e della sede, i frequenti periodi di spontaneo miglioramento che sono possibili all'esordio e la sottovalutazione del sintomo per la sua grande prevalenza nella popolazione generale, sono i principali responsabili della diagnosi tardiva della spondilite anchilosante.

Nelle fasi più evolute la persistenza del processo flogistico si estende a tratti sempre più ampi della colonna e si instaurano calcificazione e ossificazione delle strutture ligamentose e delle entesi con conseguente irre-

versibile danno della anatomia del rachide. Oltre al dolore si verifica quindi una progressiva alterazione della postura del rachide che diviene ipomobile su tutti i piani con riduzione della escursione in flessione, estensione, torsione e lateralità.

La limitazione di questi movimenti può essere misurata con opportuni test dal reumatologo, dal fisiatra o anche dal medico di famiglia a scopo diagnostico e per valutarne le modificazioni durante la terapia medica e riabilitativa. A tal riguardo sono importanti prove il test di Schober e il test della freccia di Forestier.

► Test di Schober

Il test consiste nell'identificare un punto intermedio in una linea immaginaria che unisce le spine iliache postero-superiori; mentre il paziente è in posizione ortostatica, segnare un ulteriore punto 10 cm sopra il precedente; chiedere al paziente di flettersi in avanti al massimo delle sue possibilità. Con il rachide in massima flessione, misurare la distanza tra i due punti: il test è positivo se la distanza è >15 cm.

► Test della freccia di Forestier

La positività di questo secondo test denota "un aumento della distanza muro-occipite in stazione eretta". Praticamente al paziente, appoggiato con il tronco alla parete, si chiede di toccare il muro con l'occipite. In un soggetto sano, la regione occipitale dovrebbe poggiare contro il muro in linea con il rachide, mentre nel soggetto malato risulta una forma di cifosi dovuta alla "calcificazione" delle verte-

Figura 1

Segno della freccia positivo

Il paziente non riesce ad appoggiare l'occipite alla parete del muro

bre che provoca immobilità e, perciò, il conseguente impedimento nel toccare il muro con il capo (figura 1).

► Altre manifestazioni

Nei casi in cui si verifica un interessamento diffuso delle strutture costo-vertebrali e/o costo-sternali si può ridurre l'espansibilità toracica con conseguente dispnea e ridotta adattabilità respiratoria allo sforzo.

Nelle fasi molto evolute di SA si possono manifestare complicazioni neurologiche come radicoliti o sciatalgie da compressione, fratture o sublussazioni vertebrali, la sindrome della "cauda equina". In una minor parte dei casi il coinvolgimento artritico periferico può manifestarsi clinicamente in anticipo rispetto all'impegno assiale. Sebbene in misura minore rispetto alle altre spondiloartriti sieronegative può essere rilevata una mono-oligo-artrite asimmetrica che in genere coinvolge grandi articolazioni, come il ginocchio o la tibio-tarsica.

Caratteristicamente si tratta di una tenosinovite ove spicca il coinvolgimento flogistico della entesi e del tendine. La "tallonite" con tendinite dell'achilleo è di frequente riscontro ed è rilevabile clinicamente e con ecografia. La tendenza all'ossificazione dei punti di inserzione tendinea, osservabile con tradizionale radiologia, può contribui-

re all'orientamento diagnostico. In circa 1/3 dei pazienti sono riscontrabili manifestazioni sistemiche che variano da ricorrenti episodi di irite acuta, abitualmente autolimitantesi (uveite anteriore) e raramente tanto gravi da danneggiare la vista, a sintomi aspecifici come febbricola e astenia e perdita di peso. Raramente l'uveite anteriore può precedere i sintomi articolari o essere già manifesta all'esordio.

Assai meno comuni le manifestazioni cardiovascolari tra cui l'insufficienza aortica, rari episodi di angina, pericardite e anomalie di conduzione all'ECG. L'interessamento polmonare è molto raro (fibrosi del lobo superiore).

■ Aspetti bioumorali

Non esiste un esame di laboratorio specifico che permette la diagnosi di spondilite anchilosante. Nel 90-95% dei pazienti dell'Europa Centrale e del Nord America è presente il gene HLA-B27. La VES e la PCR sono elevate nel 50-70% dei casi, ma i loro livelli non sono correlati alla gravità della malattia. È frequente un'anemia di lieve o media entità, ipocromica-microcitica, secondaria alla flogosi cronica, leucocitosi e una piastrinosi associata a ipoalbuminemia. Il 50% dei pazienti presenta un aumento della fosfatasi alcalina.

Alla luce di ciò, nei soggetti con meno di 40 anni che lamentano rachialgia ricorrente o tendinite recidivante, il medico di medicina generale dovrebbe incoraggiare la ricerca, facile ed economica, degli indici laboratoristici di infiammazione (VES e PCR). Al sospetto diagnostico dovrebbe conseguire il riferimento al reumatologo che provvederà alla accurata rilevazione del grado di coinvolgimento del rachide e delle articolazioni periferiche, procedendo inoltre alla diagnosi differenziale. La ricerca del fenotipo HLA-B27 e le indagini strumentali radiologiche e non, per la conferma diagnostica, rappresentano il secondo livello dell'approccio diagnostico.

■ Esami strumentali

■ **Esame radiografico:** si conferma di fondamentale importanza nella determinazione della diagnosi della SA. Le

alterazioni radiologiche, specie in fase avanzata di malattia, sono tipiche e comprendono quadri di sacroileite mono o bilaterale, erosioni e sclerosi ossea reattiva (opacità dell'osso subcondrale), che risulta generalmente più evidente sul versante iliaco dell'articolazione.

Tipiche dello scheletro assiale sono le alterazioni determinate dalla flogosi degli strati superficiali dell'*anulus fibrosus*, nelle sedi di inserzione ai margini dei corpi vertebrali con induzione di una sclerosi ossea reattiva ("angoli splendenti") e il conseguente riassorbimento osseo (erosioni). Al termine di questo processo il corpo vertebrale tende ad assumere l'aspetto della vertebra "squadrata" (radiogrammi in proiezione latero-laterale), pertanto si assiste alla graduale formazione di "ponti" ossei intervertebrali (sindesmofiti). Alterazioni di tipo infiammatorio coinvolgono spesso anche le articolazioni interapofisarie che a loro volta vanno incontro ad anchilosi; il tutto può essere complicato dalla ossificazione dei legamenti interspinali. Nel loro complesso, tali modificazioni sono responsabili dell'anchilosi completa della colonna ("colonna a canna di bambù"), che si manifesta soprattutto in pazienti con spondilite di lunga durata (7-10 anni) e in stretta dipendenza all'aggressività della malattia stessa (figura 2 e 3).

Figura 2

Schema di anchilosi delle vertebre lombari



L'osteoporosi della colonna, sebbene compaia più frequentemente in pazienti malati da lungo tempo, si può anche sviluppare nelle fasi precoci. La sacroileite, spesso bilaterale, è la localizzazione flogistica che compare nelle fasi più precoci di malattia.

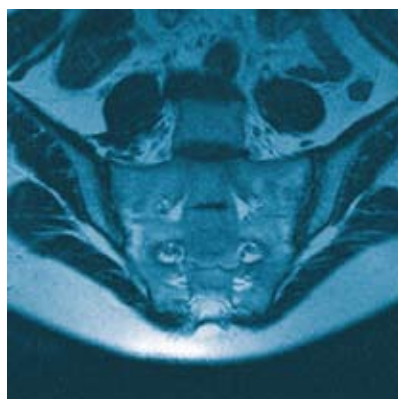
Figura 3

Quadro radiografico di colonna a canna di bambù



Figura 4

RMN: caso di sacro-ileite



Edema osseo e piccole erosioni delle sincondrosi sacro-iliache, visibili soprattutto a destra

Con la radiologia convenzionale una sacroileite iniziale non è riconoscibile, mentre lo è con la RMN, esame fondamentale per la diagnosi precoce e per la distinzione delle lesioni "inattive" dalle lesioni "attive" (edema dell'osso subcondrale) in fase avanzata di malattia (figura 4).

■ **Indagine ecografica:** negli ultimi anni ha assunto un ruolo sempre più importante nella diagnosi delle reumartropatie infiammatorie; nella SA essa è in grado di evidenziare precocemente sia l'impegno articolare periferico sia l'entesite.

Gli ultrasuoni mostrano la presenza di liquido sinoviale, la distensione della capsula articolare, l'ipertrofia della membrana sinoviale, l'assottigliamento della cartilagine articolare, le erosioni ossee marginali e la vascolarizzazione intra-articolare espressione di un processo infiammatorio in atto (Pw Doppler). L'ecografia rileva inoltre il coinvolgimento flogistico delle entesi periferiche precocemente, e ha maggiore sensibilità, rispetto all'esame clinico, nel rilevare l'entesite in fase subclinica. Posta la diagnosi di spondilite anchilosante, lo studio mediante ecografia del cuore può dimostrare le alterazioni dell'anulus della valvola aortica. Il coinvolgimento flogistico delle articolazioni costo-vertebrali può determinare una riduzione della mobilità della gabbia toracica con deficit restrittivo della meccanica respiratoria, documentabile con prove spirometriche di funzione respiratoria.

■ Criteri diagnostici

Sono stati proposti vari gruppi di criteri per la classificazione e la diagnosi delle forme di spondilite anchilosante: i criteri di Amor e coll, i criteri ESSG e i criteri di New York modificati (1984).

I criteri di Amor e coll comprendono fattori clinici, anamnestici, radiologici, genetici e terapeutici; a ciascuno di questi viene dato un punteggio variabile da 1 a 2 e si può porre diagnosi di spondilite anchilosante se il punteggio complessivo è uguale o superiore a 6 (tabella 1).

Secondo i criteri dell'European Spondyloarthritis Study Group (ESSG) si può porre diagnosi di spondilite anchilopoietica se il paziente ha una storia di dolore al rachide di tipo infiammatorio, di artrite periferica asimmetrica o di artrite periferica con prevalente interessamento degli arti inferiori, più almeno una storia familiare di spondiloartrite, psoriasi, colite ulcerosa o malattia di Crohn, uretrite o diarrea nel mese precedente l'esordio dell'artrite, sciatica mozza alternante, entesite calcaneale o sacroileite.

Infine, secondo i criteri di New York modificati si può parlare di spondilite anchilosante se siamo in presenza di un dolore lombosacrale della durata di 3 mesi che recede con il movimento e non migliora con il riposo, di una limitazione funzionale del rachide lombare nel piano sagittale e frontale, di una ridotta espansione del torace corretta per sesso ed età asso-

Tabella 1

Criteri classificativi di spondilite anchilosante

Segno	Punteggio
• Dolore notturno e/o rigidità del rachide lombare	1
• Oligoartrite asimmetrica	2
• Sciatica mozza	1
• Sciatica basculante	2
• Dattilite	2
• Entesiti periferiche	2
• Irite	2
• Uretrite o cervicite non gonococcica nel mese precedente	1
• Diarrea nel mese precedente l'esordio	1
• Psoriasi, o balanite, o colite ulcerosa, o Crohn	2
• Sacroileite 2° bilaterale o 3° monolaterale	3
• HLA B27 positivo o familiarità	2
• Miglioramento entro 48 ore dopo uso di FANS	2

Si può porre diagnosi di spondiloartrite sieronegativa quando il punteggio sia uguale o superiore a 6 punti.

Amor B et al. Rev Rhum Mal Osteoartic 1990; 57: 85-89

Tabella 2

Criteria di "New York modificati"

1. Dolore lombare da almeno 3 mesi che migliora con il movimento e non scompare al riposo
2. Riduzione della mobilità lombare sul piano sagittale e frontale
3. Riduzione della espansibilità polmonare in rapporto al sesso e alla età
4. Sacroileite bilaterale di stadio II-IV o monolaterale di stadio III-IV

La diagnosi è definita se è presente il criterio 4 più uno degli altri 3.

Van der Linden S et al. Arthritis Rheum 1984; 27: 361-8

ciati a una sacroileite bilaterale, grado II-IV, o una sacroileite monolaterale, grado III-IV (tabella 2).

Terapia

Non c'è ancora una cura definitiva per la spondilite anchilosante, ma vi sono molti modi per controllarne i sintomi e migliorare la qualità della vita. La costante esecuzione di un corretto esercizio fisico e l'impiego di farmaci antinfiammatori non steroidei rappresentano l'approccio più corretto alla gestione del malato con SA.

► Trattamento fisioterapico

Un corretto programma terapeutico per la spondilite anchilosante deve essere studiato da un esperto fisiatra e deve avere i seguenti obiettivi:

- mantenere e migliorare la mobilità;
- ridurre il dolore;
- migliorare la postura;
- mantenere/aumentare la funzione respiratoria;
- aumentare la forza e la resistenza;
- educare il paziente a convivere con la sua patologia;
- adattare/aumentare le attività quotidiane.

Le modalità della fisioterapia sono rappresentate da:

- esecuzione di esercizi con "supervisione" per il singolo paziente, esercizi con "supervisione" per gruppi di pazienti, esercizi senza "supervisione";
- massaggio e terapia manuale (manipolazioni e mobilizzazione articolare). Notevole importanza riveste in ambi-

to riabilitativo la rieducazione posturale globale, eseguita da terapisti esperti nel trattamento di questa patologia, che conoscono gli esercizi per mobilizzare la colonna bloccata.

Utile inoltre il ricorso all'elettroterapia (ultrasuoni, laser a bassa energia, ecc), all'agopuntura e all'idroterapia, poiché in acqua (temperatura tra i 34 e i 37 gradi) i muscoli riescono a rilassarsi più facilmente, con il vantaggio che il paziente sente meno dolore e quindi esegue gli esercizi più agevolmente.

Sono indicati tutti gli sport aerobici, che coinvolgono il movimento della colonna e non causano un aumento del dolore, in primis il nuoto, seguito dal ciclismo.

Vanno invece evitate le attività che sforzano eccessivamente il rachide (come sport di contatto, jogging, guidare la moto, salto).

Interessante il contributo della terapia occupazionale con interventi di counselling per la messa in pratica dei principi di economia articolare e con la prescrizione e l'addestramento all'utilizzo di ausili che, in presenza di una limitazione del movimento del rachide, facilitano le attività quotidiane, si pensi ai bicchieri a prisma, ai prendi-oggetti o agli specchietti posteriori a grande angolo per l'automobile.

► Trattamento farmacologico

Non esiste una terapia farmacologica specifica per questa patologia e i farmaci cui si fa ricorso sono simili a quelli utilizzati per l'artrite reumatoide. Poiché ogni paziente reagisce in modo diverso ai farmaci, compito del medico dovrà essere quello di indagare la combinazione più efficace, avvisandolo sempre dei possibili effetti collaterali delle cure alle quali si sottopone.

La prima linea di terapia nella SA è rappresentata dai FANS. Le molecole appartenenti a questa grande famiglia più efficaci e quindi maggiormente utilizzate sono: indometacina, diclofenac, ibuprofene, ketoprofene, naprossene e inibitori selettivi della COX-2.

I corticosteroidi e i farmaci anti-reumatici (DMARDs), quali sulfasalazina, methotrexate e leflunomide, vengono impiegati nelle forme maggior-

mente aggressive ed evolutive, con importante componente flogistica, nonostante molti studi controllati non ne abbiano dimostrato la capacità di interferire con l'evoluzione del danno spondilite, a differenza di quanto osservato nell'artrite reumatoide. I DMARDs sono maggiormente attivi nelle forme di SA con coinvolgimento artrite periferico.

La terapia della spondilite anchilosante si è recentemente arricchita di nuovi farmaci che si stanno dimostrando in grado di sopprimere la flogosi e prevenire l'evoluzione del danno articolare. La prima di queste molecole, sintetizzate mediante tecniche di biotecnologia genetica, è infliximab, un anticorpo monoclonale chimico (uomo/topo) che lega selettivamente il TNF-alfa solubile rendendolo inattivo. Vi sono evidenze che l'impiego di infliximab nelle fasi iniziali del processo spondilite, come la sacroileite dimostrata in RM, può determinare una reversione dell'edema osseo subcondrale, a testimonianza di una regressione del danno flogistico. Oltre a infliximab sono oggi disponibili altri farmaci biologici anti TNF-alfa: etanercept, che è il recettore antagonista del TNF-alfa e beta, e adalimumab, altro anticorpo monoclonale. Anche per queste nuove molecole vi sono forti evidenze sulla loro efficacia nella SA aggressiva.

I più frequenti effetti collaterali attribuiti a queste molecole sono: infezioni delle mucose del tratto respiratorio e urinario, infezioni cutanee, reazioni nel sito di iniezione sottocute per etanercept e adalimumab; reazioni infusionali (rash, tachicardia, shock) per infliximab. Particolarmente temibile l'infezione tubercolare in soggetti con infezione latente. Per questo motivo i centri di riferimento dispensatori di questi farmaci applicano precise linee guida per l'individuazione di possibile infezione tubercolare pregressa o in atto. A tutti i soggetti con indicazione alla terapia con farmaci biologici anti TNF-alfa deve essere indagata una anamnestica infezione tubercolare e devono essere sottoposti a radiografia del torace e intradermoreazione di Mantoux. I pazienti che risultino a rischio

di riattivazione di TBC latente vengono sottoposti a terapia di eradicazione anti-tubercolare per nove mesi, se si intende iniziare la terapia con anti TNF-alfa. I farmaci biologici anti TNF-alfa devono essere evitati in soggetti con linfomi e pregresse neoplasie e nei pazienti con scompenso cardiaco che potrebbe risultrne aggravato. Il loro costo ne rende giustificato l'impiego solo nei casi più gravi e resistenti alle terapie convenzionali e la loro dispensazione avviene solo su indicazione specialistica da parte di centri di riferimento.

► **Trattamento chirurgico**

All'intervento chirurgico si ricorre occasionalmente, quando alla spondilite si associa un'artrite che causa gravi danni alle articolazioni, soprattutto alle ginocchia e alle anche. In questi casi, si interviene sostituendo con componenti artificiali (protesi) le articolazioni lesionate. In alcuni casi gravi, o qualche volta in quelli gestiti in maniera inadeguata, la SA può essere associata a gravi deformità in cifosi della colonna vertebrale, specialmente al collo. La correzione chirurgica è possibile, sebbene questa procedura sia molto rischiosa (possibili lesioni del midollo spinale e conseguente paralisi degli arti) e dovrebbe pertanto essere intrapresa solo da neurochirurghi molto esperti.

■ **Prognosi**

Il decorso della malattia è molto variabile e spesso caratterizzato da fasi di acuzie alternate a fasi di remissione. La malattia può avere un decorso fa-

vorevole, relativamente mite e non progressivo. Peraltro in alcuni casi la patologia può essere persistentemente attiva con progressivo danno e progressivo deficit di funzione. Il tempo tra l'esordio dei sintomi e la diagnosi è ancora purtroppo di anni e questo non facilita un approccio corretto.

La limitazione della funzione legata all'ossificazione progressiva della colonna e/o ad un impegno articolare periferico, specie delle grosse articolazioni come le anche, aumenta con la durata di malattia e può compromettere anche severamente la capacità della cura di sé, di lavoro e dello svago. Una costante e specifica chinesiaterapia e una terapia occupazionale e medica adeguate ritardano la progressione. Possono essere condizioni favorevoli l'aggravamento funzionale, un lavoro che obblighi a eccessivo stazionamento in piedi e anche una frequente e prolungata esposizione al freddo.

Da segnalare che gli anni che incidono sulla prognosi sono i primi anni di malattia: paiono particolarmente importanti i primi dieci anni. Un controllo dell'attività di malattia con le terapie a disposizione nei primi anni appare quindi fondamentale, da qui l'importanza di un accorciamento dei tempi di diagnosi, ancora spesso troppo lunghi.

■ **Conclusioni**

La diagnosi di una forma conclamata di SA in fase flogistica e che abbia già determinato le tipiche alterazioni morfologiche sacroileitiche e del rachide non è difficoltosa. Le caratte-

ristiche del dolore, la tipica postura del paziente, la presenza dell'antigene HLA-B27 e l'incremento degli indici di flogosi, quali VES e PCR, accanto alla dimostrazione radiologica dei tipici sindesmofiti simmetrici e della calcificazione del ligamento longitudinale anteriore, rendono univoca la diagnosi. Tuttavia, in questa fase di malattia il danno anatomico instauratosi è irreversibile e la disabilità conseguente solo parzialmente recuperabile.

Il problema fondamentale della spondilite anchilosante è rappresentato dalla diagnosi tardiva, che spesso non è imputabile a imperizia o trascuratezza del medico. Al fine di perseguire la diagnosi precoce si rende necessario realizzare un patto di comportamento che, a partire dal paziente, coinvolga il medico di medicina generale e tutte le altre figure assistenziali cui il malato riferisce i primi sintomi.

Una buona pratica clinica suggerirebbe di avvalorare i segni clinici di dolore persistente, anche se episodico, del rachide, del bacino posteriore e dei talloni, avviando un percorso che passi dalla valorizzazione dell'anamnesi (familiarità o presenza di psoriasi, caratteristiche dell'alvo, concomitanza di infezioni, dolore a riposo, miglioramento con il movimento) alla esecuzione di semplici ed economici esami di laboratorio e strumentali.

Il livello di allerta dovrebbe essere maggiore nei soggetti più giovani, in cui questi sintomi difficilmente sono ascrivibili con elevata probabilità alle più frequenti patologie degenerative del rachide.

BIBLIOGRAFIA

- Baraliakos X, Landewe R, Hermann KG, Listing J, Golder W, Brandt J et al. Inflammation in ankylosing spondylitis: a systematic description of the extent and frequency of acute spinal changes using magnetic resonance imaging. *Ann Rheum Dis* 2005; 64:730-4.
- Braun J, Davis J, Dougados M, Sieper J, van Der Linden S, van Der Heijde D. First update of the international ASAS consensus statement for the use of anti-TNF agents in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 316-20.
- De Angelis R, Salaffi F, Grassi W. Prevalence of spondyloarthropathies in an Italian population sample: a regional community-based study. *Scand J Rheumatol* 2007; 36:14-21.
- Gossec L et al. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 782-8.
- Lubrano E, D'Angelo S, Parson WJ et al. Effects of a combination treatment of an intensive rehabilitation program and etanercept in patients with ankylosing spondylitis: a pilot study. *J Rheumatol* 2006; 33: 2029-34.
- Palazzi C, D'Angelo S, Lubrano E, Olivieri I. Aortic involvement in ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol* 2008; 26: S131-4.
- Rudwaleit M, Khan MA, Sieper J. The challenge of diagnosis and classification in early ankylosing spondylitis. Do we need new criteria? *Arthritis Rheum* 2005; 52: 1000-8.
- Sieper J, Rudwaleit M. Early referral recommendations for ankylosing spondylitis (including pre-radiographic and radiographic forms) in primary care. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 659-63.
- Sieper J, Braun J. Ankylosing spondylitis. *Lancet* 2007; 369: 1379-90.
- Sundstrom B, Stalnacke K, Hagfors L, Johansson G. Supplementation of omega-3 fatty acids in patients with ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol* 2006; 35: 359-62.
- Ton Nghiem F, Donohue JP. Rehabilitation in ankylosing spondylitis. *Curr Opin Rheumatol* 2008; 20: 203-7.
- Valesini et al. Recommendations for the use of biologic (TNF-blocking) agents in the treatment of rheumatoid arthritis in Italy. *Clin Exp Rheum* 2006; 24: 413-23.
- Zochling J, van der Heijde D, Burgos-Vargas R et al. ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 442-52.