



REVISTA BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA

www.reumatologia.com.br



Artigo original

Alterações radiográficas de coluna cervical em artrite reumatoide

Juan Marcelo Fernandez Alcala^a, Diogo Douat^b, Diogo Lago Pinheiro^b, Douglas Jun Kamei^a, Fábio Raimundo M dos Santos^a, Marília B Silva^a, Thelma L Skare^{a,*}

^aFaculdade Evangélica de Medicina do Paraná, Curitiba, PR, Brasil

^bServiço de Diagnóstico por Imagem, Hospital Universitário Evangélico de Curitiba, Curitiba, PR, Brasil

INFORMAÇÕES

Histórico do artigo:

Recebido em 13 de maio de 2012

Aceito em 14 de março de 2013

Palavras-chave:

Artrite reumatoide

Coluna cervical

Luxação atlanto-axial

Invaginação basilar

Instabilidade subaxial

RESUMO

Introdução: O envolvimento da coluna cervical é comum na artrite reumatoide (AR).

Objetivo: Estudar a prevalência das alterações radiológicas de coluna cervical em pacientes com AR e sua associação com perfil clínico e sorológico da doença.

Métodos: Analisaram-se as radiografias de coluna cervical em perfil neutro hiperextensão, hiperflexão e transoral de 80 pacientes com AR para presença de subluxação atlanto-axial (LAA), invaginação basilar (IB) e instabilidade subaxial (ISA). Dados de perfil demográfico, clínico (nódulos, pneumonite intersticial, síndrome Sjögren secundária, uso de medicamentos etc.) e sorológico (FR, anti-CCP e FAN) foram obtidos por revisão de prontuários.

Resultados: Havia alguma alteração de eixo de coluna cervical em 26/80 (32,5%); em 12/80 (15%) havia LAA; em 6/80 (7,5%) existia IB; em 13/80 (16,2%) existia ISA. Erosões em odontoide foram vistas 16/80 (20,0%). As alterações do eixo cervical estavam associadas com idade de início da doença e duração da mesma ($P = 0,03$ e $0,02$, respectivamente). Não se encontrou associação das alterações em coluna cervical com raça, gênero, nódulos, pneumonite intersticial, Sjögren secundário, FR, FAN ou anti-CCP. Pacientes com alterações do eixo cervical apresentavam mais erosões de odontoide ($P = 0,03$).

Conclusões: Alterações radiológicas em eixo de coluna cervical são comuns e aparecem mais frequentemente em indivíduos com diagnóstico mais precoce de AR e maior tempo de doença.

© 2013 Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

Radiographic changes of cervical spine in rheumatoid arthritis

ABSTRACT

Introduction: The involvement of the cervical spine is a common feature of rheumatoid arthritis (RA).

Objective: To study the prevalence of radiographic changes of the cervical spine in patients with RA and their association with clinical and serological profiles of the disease.

Methods: We analysed lateral (neutral position, hyperextension, hyperflexion) and transoral views of cervical spine radiographs from 80 individuals with RA to investigate the presence of atlanto-axial subluxation (AAS), basilar invagination (BI), and subaxial instability (SAI).

Keywords:

Rheumatoid arthritis

Cervical spine

Atlanto-axial luxation

Basilar invagination

Subaxial instability

* Autor para correspondência.

E-mail: tskare@onda.com.br (T.L. Skare).

Demographic, clinical (nodules, interstitial pneumonitis, secondary Sjögren's syndrome, medications etc.), and serologic (rheumatoid factor - RF, cyclic citrullinated peptide antibody - anti-CCP, and antinuclear factor - ANF) data were obtained from the clinical records. Results: Cervical spine misalignments were identified in 26/80 (32.5%) participants; AAS occurred in 12/80 (15%) participants, BI in 6/80 (7.5%), and SAI in 13/80 (32.5%). Odontoid erosions were identified in 16/80 (20.0%) participants. Cervical spine misalignment exhibited associations with age at onset and disease duration ($P = 0.03$ and 0.02 , respectively). No associations were identified between the cervical spine changes and the participants' ethnicity or gender, presence of nodules, interstitial pneumonitis, secondary Sjögren's syndrome, RF, ANF, or anti-CCP. The participants with cervical spine misalignment exhibited higher frequencies of odontoid erosion ($P = 0.03$).

Conclusions: Cervical spine misalignment was a common radiographic finding and occurred more frequently in participants with earlier onset and longer length of RA.

© 2013 Elsevier Editora Ltda. All rights reserved.

Introdução

O envolvimento da coluna cervical é uma das características da artrite reumatoide (AR).¹ As principais alterações vistas nessa doença são encontradas na porção mais móvel da coluna cervical que é a sua porção superior.¹ As alterações típicas são: a subluxação atlas-axis anterior, a impactação atlanto-axial ou invaginação basilar (também chamada de subluxação atlas-axis vertical) e a doença subaxial.^{1,2} Todas essas alterações estruturais são ocasionadas pelo processo inflamatório crônico local.^{1,2}

A luxação atlas-axis anterior aparece quando existe lesão dos ligamentos que fazem a estabilização da região; nessa situação, ao mobilizar o pescoço, o peso da cabeça traciona o atlas para longe do axis.² Se o processo inflamatório danifica as articulações atlanto-axiais, destruindo a cartilagem e estrutura óssea, o crânio pressiona o atlas para baixo, de encontro ao axis, promovendo a invaginação basilar.² Já a doença subaxial é considerada menos comum e geralmente está associada às demais deformidades.¹ Ela resulta da inflamação das articulações facetárias abaixo da segunda vértebra cervical.³

Uma metanálise demonstra que alterações na coluna cervical em pacientes com AR são comuns, aparecendo entre 5,5% e 73% dos casos (média de 32%), sendo que em 17% deles há sinais e/ou sintomas neurológicos.¹

A subluxação atlas-axis pode ser um achado precoce,^{1,2} aparecendo nos primeiros dois anos de doença.² O diagnóstico é feito quando há uma distância superior a 3 mm entre a porção anterior do arco do atlas e o dente do axis. Se o diâmetro entre o arco posterior do atlas e o dente do axis é de 14 mm ou menos, a possibilidade de mielopatia é eminente. O primeiro sinal neurológico a aparecer é a cefaleia na região occipital causada pela compressão do nervo occipital maior (neuralgia de Arnold), seguida por perda sensorial e motora de braços e pernas.⁴ Outras queixas são as de sensação de rigidez no pescoço, dor na região do ouvido pela compressão do ramo auricular maior, vertigens, distúrbios da marcha, perda de equilíbrio e tinnitus por alterações no fluxo da artéria vertebral.⁵ A flexão do pescoço pode causar o aparecimento do sinal de Lhermitte, que é uma sensação de choque em dorso

e extremidades.⁵ Quadriparesia, hidrocefalia crônica, infartos cerebrais e morte súbita são complicações da doença bem-estabelecida.^{2,4}

Os achados da invaginação basilar tendem a aparecer mais tardiamente e são mais comuns em casos de AR mais graves.² Aparecem em 4-34% dos casos e, pela migração superior do processo odontóide, podem causar compressão do tronco cerebral.^{1,6} A subluxação axial tem uma prevalência entre 7-29%^{1,6} e costuma surgir ou como uma deformidade isolada ou afetando múltiplos níveis. Nessa última situação, promovendo o aparecimento de uma deformidade conhecida como "em degraus de escada".^{1,6}

Segundo Corbett et al.,⁷ que acompanharam 102 pacientes que desenvolveram luxação atlas-axis nos primeiros dois anos de doença, esse achado foi associado à doença erosiva e a um prognóstico pobre quanto à função do indivíduo. Entretanto, a rápida instituição de terapia modificadora de doenças assim como o advento de drogas mais potentes no controle do processo inflamatório têm modificado a história clínica da AR. Essa modulação se faz sentir, também, sobre a gravidade do envolvimento cervical.⁸ Acredita-se que o uso efetivo e precoce de drogas modificadoras do curso da doença (DMCDs) previna ou diminua o crescimento do pannus, reduzindo tanto o espaço por ele ocupado assim como o seu potencial destrutivo.^{1,8} Dessa maneira, espera-se que a prevalência e os riscos associados às complicações cervicais em AR venham a diminuir.

No presente trabalho verificamos a prevalência de alterações radiológicas de coluna cervical em pacientes brasileiros com AR, procurando determinar características clínicas, sorológicas e demográficas associadas.

Métodos

Este estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa da entidade local e todos os participantes assinaram termo de consentimento livre e esclarecido. Foram convidados a participar do estudo pacientes de ambos os gêneros, com pelo menos quatro dos critérios classificatórios do *American College of Rheumatology* de 1987.⁹ Os pacientes foram selecionados a partir da ordem de consulta e da disponibilidade em partici-

par do estudo durante o período de julho de 2011 a dezembro de 2011, devendo ter o diagnóstico feito após os 16 anos de idade. Foram excluídas mulheres grávidas, pessoas com antecedentes de trauma na coluna cervical e indivíduos com capacidade intelectual insuficiente para entender o termo de consentimento.

Os pacientes foram submetidos a radiografias de coluna cervical em perfil neutro, em hiperextensão e hiperflexão. Todos os exames foram lidos por dois radiologistas independentes, cegos para os dados clínicos dos pacientes.

Os critérios avaliados foram: subluxação atlas-axial, invaginação basilar, erosão do processo odontoide e instabilidade subaxial. A subluxação atlas-axial foi considerada positiva quando a distância entre o arco anterior do atlas e o processo odontoide foi maior que 3 mm (fig. 1).^{10,11}

O método de Redlund-Johnell e Peterson¹² foi utilizado para avaliação da invaginação basilar. Esse método consiste em traçar uma linha, em uma radiografia, na incidência lateral, a partir da margem posterior do palato duro à superfície cortical inferior do osso occipital seguida da mensuração da distância entre o centro da superfície cortical inferior do corpo de C2 e tal linha. O valor normal é de 34 mm ou mais para homens e 29 mm ou mais para mulheres. Esse método é adequado para a pesquisa de invaginação basilar por evitar medidas que incluam como ponto de referência a extremidade do processo odontoide, que frequentemente encontra-se erodido em pacientes com AR (fig. 2).¹²

Valores maiores que 3 mm no deslizamento entre os corpos vertebrais foram diagnósticos de instabilidade subaxial (fig. 3).^{13,14}

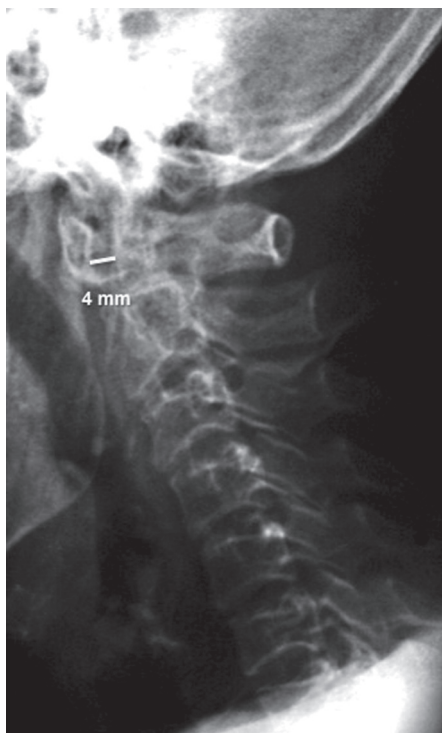


Figura 1 – Radiografia em perfil (flexão) demonstrando aumento do espaço entre a margem posterior do arco anterior do atlas e a parede anterior do processo odontoide do axis, indicando subluxação atlanto-axial.

Por revisão de prontuário obtiveram-se dados demográficos, quanto à duração da doença e idade de início, perfil clínico (nódulos, ocorrência de doença pulmonar intersticial associada, presença de síndrome de Sjögren secundária, neuropatias periféricas, envolvimento ocular) e de uso de medicamentos. A presença de síndrome Sjögren secundária foi considerada quando preenchidos os critérios americanos-europeus¹⁵ para classificação dessa entidade. Os pacientes foram questionados quanto a queixas relacionadas à região cervical (dor, rigidez, parestesias e fraqueza de membros superiores).

Os dados foram agrupados em tabelas de frequência e de contingência; foram usadas a mediana e intervalo interquartil para medida de tendência central de dados não paramétricos e a média e desvio padrão para os paramétricos. Os testes de associação foram feitos usando-se os testes de Fisher para

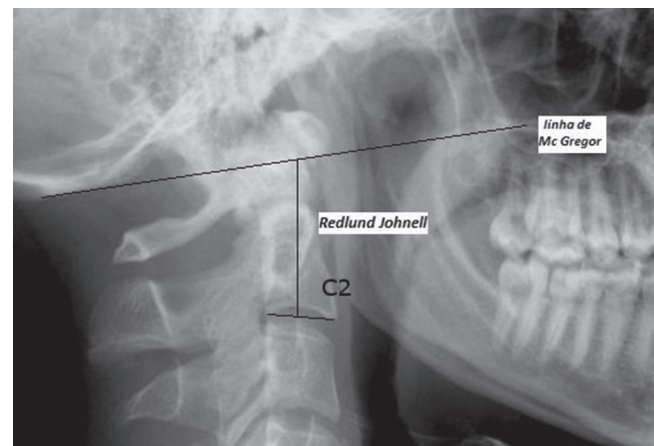


Figura 2 – Método de Redlund-Johnell para identificação de invaginação basilar. Na radiografia em perfil, traça-se uma linha da margem posterior do palato duro (A) à superfície cortical inferior do osso occipital (B). É realizada a mensuração da distância entre o centro da superfície cortical inferior do corpo do axis (C) e a linha A-B por meio de um traço paralelo ao eixo longitudinal do processo odontoide. O valor normal é de 34 mm ou mais para homens e 29 mm ou mais para mulheres.

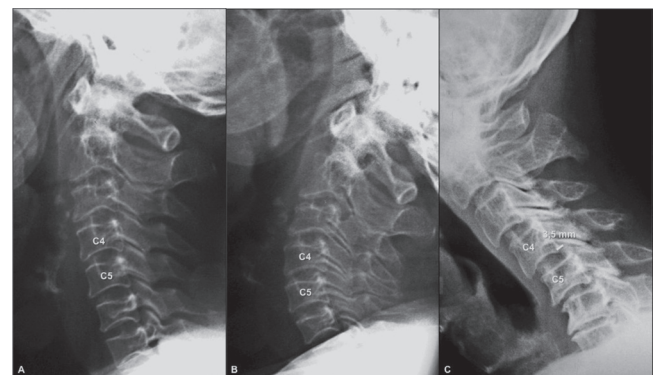


Figura 3 – Radiografias de coluna cervical em perfil neutro (A), em extensão (B) e em flexão (C). Nota-se deslizamento anterior de 3,5 mm do corpo vertebral de C4 sobre o de C5 somente na incidência em flexão (C) indicando instabilidade subaxial.

os dados nominais e o de Mann-Whitney e t de Student não pareado para os numéricos. A significância adotada foi de 5% e os cálculos foram feitos com auxílio do programa Graph Pad Prism versão 5.0

Resultados

Análise descritiva da população estudada

Dos 80 pacientes incluídos, 10 (12,5%) eram homens e 70 (87,5%) mulheres; 18 (22,5%) eram afrodescendentes e 62 (77,5%) caucasianos com idade média de $55,4 \pm 11,9$ anos (entre 26 e 82 anos), tempo mediano de doença de 9 anos (entre 1 e 29 anos) e idade de início da doença entre 17 e 75 anos (média de $45,0 \pm 12,6$).

Nessa população, 11 (13,7%) tinham pneumopatia intersticial demonstrada ao RX ou tomografia de tórax; 9 (11,2%) tinham nódulos subcutâneos; 2 (2,5%) apresentavam esclerite; 1 (1,25%) apresentava vasculite; 1 (1,25%), neuropatia periférica. Dezenove (23,7%) apresentavam síndrome de Sjögren secundária. Em 54 (68,3%), o fator reumatoide (FR) era positivo; em 19 (25,0%) encontrou-se fator antinuclear (FAN), e 22 (70,9%) apresentavam antipeptídeo cíclico citrulinado (ACPA). No que se refere a tratamento, 66 (82,5%) usavam metotrexato, 39 usavam antimaláricos (48,7%); 37 (46,2%) faziam uso de glicocorticoides; 27 (33,7%) usavam leflunomida; 9 (11,2%) estavam em uso de anti-TNF- α e 4 (5%) usavam azatioprina. Cerca de 10 (12,5%) tomavam quatro DMCDs; 24 (30,0%) usavam três DMCDs; 31 (38,7%) usavam duas e 15 (18,7%) usavam apenas uma DMCD.

A prevalência dos diferentes tipos de alterações encontradas nas radiografias de coluna cervical está demonstrada na figura 4.

A distância entre o arco anterior da primeira vértebra e a superfície anterior do odontoide nos indivíduos com luxação atlas-axis variou entre 3,5-5,5 mm (média de $4,3 \pm 0,7$ mm) e a distância entre odontoide e o arco posterior da vértebra variou de 14,0-23,0 mm (média de $20,4 \pm 2,1$ mm). Dos 12 pacientes com luxação atlas-axis, apenas um deles demonstrou esse achado na incidência de perfil neutro. A mediana da diferença de distância entre arco anterior e processo odontoide verificada em perfil neutro e em flexão foi de 2,7mm.

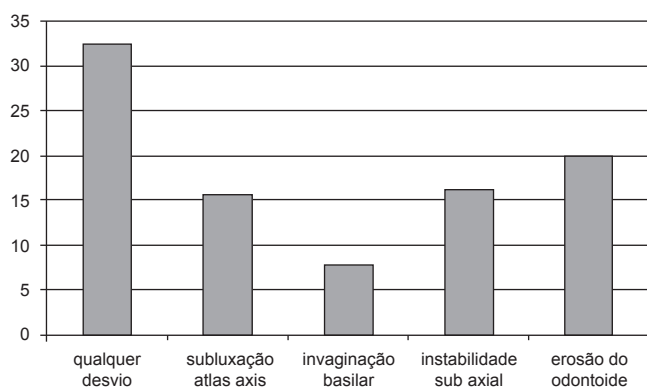


Figura 4 – Prevalência (em %) de alterações radiológicas de coluna cervical em 80 pacientes com AR (subluxação atlas-axis em 12/80; invaginação basilar em 6/80; instabilidade subaxial em 13/80 e erosões de odontoide em 16/80).

Nos seis pacientes com invaginação basilar, a medida obtida foi de 20,0-28,0 mm (média de $25,6 \pm 2,8$ mm). Já nos 13 com instabilidade subaxial, o deslizamento verificado entre vértebras variou entre 3,5-5,0 mm (mediana de 4,0 mm).

Na presente amostra, nenhum dos pacientes com alterações radiográficas tinha queixas que pudessem ser atribuídas às mesmas.

Estudo das associações das alterações radiográficas de coluna cervical com perfil clínico e laboratorial

Comparando-se o grupo de pacientes com algum tipo de desvio no eixo da coluna cervical com os demais foram observados os achados da tabela 1. Nela pode ser verificado que há maior prevalência de alterações radiográficas de coluna cervical em indivíduos com maior tempo de doença e com doença de início mais precoce.

Discussão

A população presentemente estudada demonstrou uma prevalência alta de alterações em coluna cervical (31%). De maneira concorde com o apontado pela literatura,¹ a alteração menos frequente foi a de invaginação basilar. É interessante notar que todos os pacientes desta série eram assintomáticos do ponto de vista clínico e o desenvolvimento silencioso dessa complicação é um aspecto ressaltado pela literatura.² Assim, torna-se necessário que seja feita sua busca ativa.^{1,2}

Na realização de exames de acompanhamento rotineiro de pacientes com AR deve-se, portanto, incluir os exames radiológicos de coluna cervical; estes não devem ser solicitados apenas em posição neutra, porque assim podem deixar passar muitas dessas alterações despercebidas. De acordo com Kauppi et al.,¹⁰ 50% das subluxações não são diagnosticadas só com a posição neutra. Na presente casuística, apenas um paciente poderia ter tido seu diagnóstico de luxação atlas-axis feito unicamente pela incidência de perfil neutro. Não existem diretivas claras na literatura para a periodicidade dessa pesquisa e o presente estudo não permite este tipo de conclusão. Todavia ele aponta para o fato de que naqueles com doença de maior duração ou com aparecimento mais precoce devem ser acompanhados com maior cuidado.

A mielopatia cervical só é encontrada muitos anos mais tarde depois do estabelecimento da subluxação atlas-axis.^{1,4} Acredita-se que seja causada pelo efeito somatório de microtraumas repetitivos em uma coluna instável durante muitos anos, que promovem morte de neurônios e de células da glia e atrofia da medula.^{1,4,16} Na gênese da mielopatia, os microtraumas parecem ser mais importantes do que as lesões isquêmicas.⁵ Uma vez manifesta a mielopatia, a condição clínica do paciente se deteriora de maneira rápida e o prognóstico tende a se agravar.¹

Um estudo de 37 casos de AR com mielopatia cervical¹⁷ mostrou que 19 desses pacientes morreram, e 15 dessas mortes aconteceram 6 meses depois do aparecimento dos sintomas. Nessa mesma série, todos os pacientes com mielopatia não tratados e metade dos que foram tratados com colar morreram em 12 meses. Outro relato,¹⁸ de nove pacientes com mielopatia tratados de maneira conservadora, mostrou que

Tabela 1 – Comparação do perfil demográfico, clínico e sorológico dos pacientes com e sem desvios no eixo de coluna cervical

	Com alguma luxação n = 26/80 = 32,5%	Sem luxação n = 54/80 = 67,5%	P
Idade (anos)	26-75 média 53,9 ± 13,9	34-82 média 56,0 ± 10,9	0,46
Tempo de doença (anos)	2-29 mediana 11,0 IIQ de 7,5-16,5	1-27 mediana 7,0 IIQ de 4,0-12,0	0,02
Idade de início da doença (anos)	17- 63 média 40,5 ± 13,4	23-75 media 47,0 ± 11,8	0,03
Gênero	4 homens 22 mulheres	6 homens 48 mulheres	0,72
Raça	21 caucasianos 5 afrodescendentes	41 caucasianos 13 afrodescendentes	0,77
Nódulos	2/26 (7,6%)	7/54 (12,9%)	0,71
Fibrose pulmonar	4/26 (15,3%)	7/54 (12,9%)	0,74
Sjögren secundário	5/26 (19,2%)	14/54 (25,9%)	0,28
Fator reumatoide	15/26 (57,6%)	39/53 (73,5%)	0,19
Fator antinuclear	4/26 (15,3%)	15/50 (30,0%)	0,10
Antipeptídeo cíclico citrulinado	8/13 (61,5%)	14/18 (88,8%)	0,43
Erosão de odontoide	9/26 (34,6%)	7/54 (12,9%)	0,03

todos os pacientes morreram dentro de 12 meses; em quatro deles a causa do óbito foi atribuída à compressão da medula.

Um estudo feito por Neva et al.⁶ em pacientes com AR que foram à óbito na Finlândia mostrou que anormalidades cervicais tinham sido diagnosticadas em 38 de 853 prontuários revisados, e que em 17 dos casos havia alterações radiológicas de coluna cervical que eram graves o suficiente para justificar a morte do paciente. Todavia, a mielopatia cervical não constava como causa de morte em nenhum dos certificados de óbito mostrando que, muitas vezes essa complicação pode passar sem a devida valorização.

Não existe consenso sobre o tratamento da instabilidade cervical em pacientes com AR. Opiniões e recomendações acerca de estabilização cirúrgica de maneira precoce e profilática são baseadas apenas em estudos retrospectivos.^{4,19} Em geral, o tratamento é conservador nos indivíduos assintomáticos. São aceitas como indicações para intervenção os casos com dor intratável, os com deficiências neurológicas ou com comprometimento da artéria vertebral e, ainda, aqueles que demonstrem aumento de intensidade dentro da medula ao exame de ressonância magnética em T1.^{20,21} Apesar de a conduta conservadora ser utilizada nos casos mais brandos, isso não diminui a necessidade de vigilância acerca de seu aparecimento, especialmente em pacientes sujeitos à manipulação de coluna cervical como, por exemplo, aqueles que necessitam de cirurgias ortopédicas.²²

Alguns autores^{19,23} têm ligado ocorrências de subluxações cervicais a algumas características clínicas da doença como presença do FR, aparecimento de nódulos subcutâneos. No presente estudo não foi possível provar tais associações, nem quaisquer outras com perfil clínico, salvo idade de início mais precoce e uma duração mais prolongada da doença. A associação com uma doença DCE de duração mais longa já é fato constatado na literatura¹⁷ embora existam achados discordantes.²⁴ Talvez a discordância verificada quanto à associação com presença de FR e nódulos e tempo de doença possa ser explicada pelo tratamento mais agressivo da doença imposto pelos novos conhecimentos de sua fisiopatologia. Como

já comentado, essa forma de tratamento tende a modificar a historia natural da AR, incluindo-se os achados de coluna cervical.^{8,25}

Concluindo, pode-se dizer que na presente amostra existe alta prevalência de distúrbios assintomáticos do eixo da coluna cervical em pacientes com AR e que essas alterações são mais comuns em indivíduos com doença mais prolongada.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

REFERÊNCIAS

- Casey ATH, Crockard HA. The cervical spine. In: Firestein GS, Panayi GS, Wollheim FA (eds). Rheumatoid Arthritis. 2.ed. London: Oxford University Press, 2006; p.475-84.
- Kaupasi MJ, Barcelos A, da Silva JAP. Cervical complications of rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 2005;64:355-8.
- Neva MH, Kotaniemi A, Lehtinen JT, Belt EA, Kauppi M. Atlanto-axial 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.
- Wolfs JFC, Kloppenburg M, Fehlings MG, von Tulder MW, Boers M, Peul WC. Neurologic outcome of surgical and conservative treatment of rheumatoid cervical spine subluxation: a systematic review. Arthritis Rheum. 2009;61:1743-52.
- Wasserman BR, Moskvicich R, Razi AE. Rheumatoid arthritis of cervical spine. Bull NYU Hosp Joint Dis. 2011;69:136-48.
- Neva H, Myllykangas-Luosujärvi R, Kautiainen H, Kauppi M. Mortality associated with cervical spine disorders: a population-based study of 1666 patients with rheumatoid arthritis who died in Finland in 1989. Rheumatology. 2001;40:123-7.
- Corbett M, Dalton S, Young A, Silman A, Shipkley M. Factors predicting death, survival and functional outcome in a

- prospective study of early rheumatoid disease over fifteen years. *J Rheumatol.* 1993;32:717-23.
8. Neva MH, Kauppi MJ, Kautiainen H, Luukkainen R, Hannonen P, Leirisalo-Rapo M, et al. Combination drug therapy retards the development of rheumatoid atlanto-axial subluxation. *Arthritis Rheum.* 2000;43:2397-401.
 9. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1988;31:315-24.
 10. Kauppi M, Neva MH. Sensitivity of lateral view cervical spine radiographs taken in the neutral position in atlanto-axial subluxation in rheumatoid diseases. *Clin Rheumatol.* 1998;17:511-4.
 11. Komusi T, Munro T, Harth M. Radiological review: the rheumatoid cervical spine. *Semin Arthritis Rheum.* 1985;14:187-95.
 12. Redlund-Johnell I, Pettersson H. Radiographic measurements of the craniovertebral region. Designed for evaluation of abnormalities in rheumatoid arthritis. *Acta Radiol Diagn (Stockh).* 1984;25:23-8.
 13. Eijk IC, Nielsen MM, van Soesbergen RM, Haumburger HL, Kertens PJS, Dijkmans BAC, et al. Cervical spine involvement is rare in early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2006;65:973-4.
 14. Souza CP, Delfino HLA. Radiographic study of cervical spine alterations and its clinical correlation in patients with rheumatoid arthritis. *Acta Ortop Bras.* 2005;13:38-41.
 15. Vitali C, Bomardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos HM, Alexander EL, Carson SE, et al. Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American European consensus group. *Ann Rheum Dis.* 2002;61:554-8.
 16. Henderson FC, Geddes JF, Crockard HA. Neuropathology of brain stem and spinal cord in end stage rheumatoid arthritis: implications for treatment. *Ann Rheum Dis.* 1993;52:629-37.
 17. Marks JS, Sharp J. Rheumatoid cervical myelopathy. *Q J Med.* 1981;50:307-19.
 18. Meijers KA, van Beusekom GT, Luyendijk W, Duijffes F. Dislocation of the cervical spine with cord compression in rheumatoid arthritis. *J Bone Joint Sur (Br).* 1974;56B:668-80.
 19. Halla JT, Hardin JG. The spectrum of atlanto-axial facet joint involvement of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1990;33:325-9.
 20. Schmitt-Sody M, Kirchoff C, Buhmann S, Metz P, Birkenmaier C, Troullier H, et al. Timing of cervical spine stabilization and outcome in patients with rheumatoid arthritis. *Int Orthop.* 2008; 32: 511-516.
 21. Christensson D, Saveland H, Rydholm U. Cervical spine surgery in rheumatoid arthritis: A Swedish nation-wide registration of 83 patients. *Scand J Rheumatol.* 2000;29:314-9.
 22. Neva MH, Häkkinen A, Mäkinen H, Hannonen P, Kauppi M, Sokka T. High prevalence of asymptomatic cervical spine subluxation in patients with rheumatoid arthritis waiting for orthopaedic surgery. *Ann Rheum Dis.* 2006;65:884-8.
 23. 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 corticosteroids treatment. *Ann Rheum Dis.* 1978;37:529-35.
 24. de Souza MC, de Ávila Fernandes E, Jones A, Lombardi I Jr, Natour J. Assessment of cervical pain and function in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol.* 2011;30:831-6.
 25. Kaito T, Hosono N, Ohsima S, Ohwaki H, Takenaka S, Fujiwara S, et al. Effect of Biological Agents on Cervical Spine Lesions in Rheumatoid Arthritis. *Spine*, 2012 Apr 2. [Epub ahead of print]