

35. Jandus C., Bioley G., Rivals J.P., et al. Increased numbers of circulating polyfunctional Th17 memory cells in patients with seronegative spondylarthritides *Arthritis Rheum* 2008 ; 58 : 2307-2317
36. Singh R., Aggarwal A., Misra R. Th1/Th17 cytokine profiles in patients with reactive arthritis/undifferentiated spondyloarthropathy *J Rheumatol* 2007 ; 34 : 2285-2290
37. Agarwal S., Misra R., Aggarwal A. Interleukin 17 levels are increased in juvenile idiopathic arthritis synovial fluid and induce synovial fibroblasts to produce proinflammatory cytokines and matrix metalloproteinases *J Rheumatol* 2008 ; 35 : 515-519
38. Rudwaleit M., Siebert S., Yin Z., et al. Low T cell production of TNFalpha and IFNgamma in ankylosing spondylitis: its relation to HLA-B27 and influence of the TNF-308 gene polymorphism *Ann Rheum Dis* 2001 ; 60 : 36-42
39. Smith J.A., Barnes M.D., Hong D., et al. Gene expression analysis of macrophages derived from ankylosing spondylitis patients reveals interferon-gamma dysregulation *Arthritis Rheum* 2008 ; 58 : 1640-1649
40. Gottlieb A.B., Menter A., Mendelsohn A., et al. Phase II, randomised, placebo-controlled study of CNTO1275, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in psoriatic arthritis *Arthritis Rheum* 2007 ; 56 : 4310
41. Blankenberg-Sprenkels SH, Fielder M, Feltkamp TE, Tiwana H, Wilson C, Ebringer AJ Antibodies to Klebsiella pneumoniae in Dutch patients with ankylosing spondylitis and acute anterior uveitis and to Proteus mirabilis in rheumatoid arthritis *Rheumatol.* 1998 Apr;25(4):743-7.
42. Кацнельсон Л. А., Танковский В. Э. Увеиты (клиника, лечение). М., 2003.
43. de Smet M. D., Bilar G., Mainigi S. Human S-antigen determinant recognition in uveitis // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2001. Vol. 42. P. 3233-3238.
44. Fernandez-Melon J., Munoz-Fernandes S., Hidalgo V. et al. Uveitis as the initial clinical manifestation in patients with spondyloarthropathies // *J. Rheumatol.* 2004. Vol. 31, N 3. P. 524-527.
45. Grane U., McKillop-Smith S., Wallace C. A. Expression of the chemokines MIP-1 alpha, MCP-1, and RANTES in experimental autoimmune uveitis // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2001. Vol. 42. P. 1547-1552.

## AXELE PRINCIPALE ÎN PATOGENIA ARTRITEI REACTIVE UROGENITALE

**Gabriela Şoric, Liliana Groppa, Natalia Becheanu**

Catedra Medicină Internă nr.1 a FR și SC USMF „Nicolae Testemițanu”

### Summary

#### *The main axes in the pathway of the reactive urogenital arthritis*

More trigger factors are known till this moment: the genetic factor (HLA B27, as well as there were proved the innate deficiencies of TLR 4 and NOD 2 as active actors in the host susceptibility to the infectious factors) and the infectious factor (the bacteria with the urogenital gait, described in the literature are Chlamidia trachomatis, Ureaplasma urealyticum and Micoplasma hominis). The pathway of the urogenital variant of the reactive arthritis involves the cellular and humoral immunity disturbance with the hyperimmune response to the direct invasion of the microorganism antigens in the joint or to the extraarticular infection.

### Rezumat

Axele principale în patogenia artritei reactive urogenitale. La momentul actual sunt descrise mai multe implicări trigger: factorul genetic (reprezentat de HLA B27, la fel sunt demonstrate deficiențele înnăscute ale TLR 4 și NOD2 ca participanți activi ai susceptibilității gazdei la factorii infecțioși) și factorul infecțios (bacteriile cu poartă de intrare urogenitală,

descrise în literatura de specialitate sunt: *Chlamidia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum* și *Mycoplasma hominis*). Patogeneza variantei urogenitale al artritei reactive implică dereglarea imunității celulare și umorale cu declanșarea răspunsului hiperimun la invazia directă a antigenelor microorganismelor în articulație sau la infecția extraarticulară.

#### **Etiologia artritei reactive urogenitale**

Artrita reactivă (ARe), cunoscută și sub denumirea de sindrom Reiter (cu triada clasică de uretrită, conjunctivită și artrită), este o patologie articulară inflamatorie nesupurativă, cu un component autoimun minimal, ce se instalează în urma infecțiilor intestinale sau urogenitale, preponderent la persoane cu predispoziție genetică [4,8,10].

Artrită reactivă este asociată infecțiilor gastro-intestinale cu speciile *Sigella*, *Salmonella* și *Campylobacter*, cât și a altor microorganisme, precum și cu infecțiile uro-genitale (în special cu *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*) [3,4,8,15,16,17].

Denumirea de artrită reactivă este propusă de Ahvone în 1969, ulterior definită de ARA (American Rheumatism Association) în 1981 ca asociere de artrită periferică, persistând mai mult de o lună, cu uretrită / cervicită sau diaree. [5]

În etiologia ARe urogenitale la momentul actual sunt descrise mai multe implicări trigger: factorul genetic și factorul infecțios. [6]

**Factorul genetic** este reprezentat de HLA B27 sau de alt HLA de clasa I ce interacționează încrucișat cu B27, de exemplu studiile efectuate au evidențiat implicarea și a HLA B60. Însă rolul HLA-B60 este minimal implicat, comparativ cu HLA-B27. Modelele experimentale pe animale au permis studii ce dovedesc că lanțurile grele ale HLA-B27 sub acțiunea antigenelor bacterieni specifici pot forma in vitro homodimeri care leagă peptidele, probabil cu intervenția cistinei din poziția 67. Aceasta crește activitatea antigenului HLA-B27 și măresc impactul autoimun. La fel sunt demonstrate deficiențele înăscute ale TLR 4 și NOD2 ca participanți activi ai susceptibilității gazdei la factorii infecțioși. [16,17]

O altă genă posibil implicată este TAP (trasportatorul peptidului antigenic). Polimorfismul alelelor TAP1 și TAP2 se asociază independent de B27 cu artrita reactivă și reprezintă un factor non-HLA. [1]

**Factorul infecțios** este reprezentat de germenii care sintetizează lipopolizaharid, care se atașează ușor de membrana celulară și invadează celulele mucoasei intestinale sau urogenitale și au tendință să persiste intracelular. Bacteriile cu poartă de intrare urogenitală, descrise în literatura de specialitate sunt: *Chlamidia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum* și *Mycoplasma hominis*. ARe se dezvoltă de obicei la 2-4 săptămâni după o infecție gastro-intestinală sau urogenitală. Datele recente au arătat că până și o infecție respiratorie chlamidiană poate declanșa ARe. Totuși 10% din pacienți nu acuză vreo infecție simptomatică precedentă. [18]

Studiile efectuate pe parcursul ultimilor ani au permis de a pune în evidență diverși constituienți bacterieni în prelevările sinoviale a pacienților afectați de artrită reactivă. Astfel prin metoda PCR a fost depistat ADN și/sau ARN *Chlamidia trachomatis* în membrana sau lichidul sinovial al pacienților cu ARe în 75% de cazuri. La fel a fost demonstrat că antigenele *Chlamidia trachomatis* sunt mai frecvent depistate în membrana sinovială decât în lichidul sinovial. [15,16]

*Chlamidia trachomatis* este specia mai frecvent responsabilă de artrite reactive urogenitale, conform datelor lui Feudler și coaut. acest microorganism se întâlnește în 50-90% de cazuri din totalul artrititelor reactive și în 63% de cazuri la pacienții cu artrită reactivă urogenitală. Frecvența declanșării unei ARe după o infecție chlamidiană alcătuiește 1-3% de cazuri. [11]

Unii autori au stabilit o corelație directă între nuvelul infecției *Chlamidia trachomatis* cu vârsta până la 25 de ani, relația sexuale riscante (mai mult de trei parteneri) și administrarea de contraceptive orale. [9,10]

*Ureaplasma urealyticum* este responsabilă de uretrite non-gonococice în 15-20% de cazuri, iar implicarea acestui microorganism în artritele reactive a fost suspectată în cazul

depistării lui în secretul uretral la pacienții cu artrite reactive în momentul când alt microorganism nu a fost evidențiat. [11]

Implicarea Micoplasmelor în etiologia artritelor a fost demonstrată prin modele experimentale pe animale, dar nu s-a obținut izolarea antigenelor microorganismelor din sinoviala bolnavilor cu ARE. Un număr mic de autori, susțin ipoteza implicării micoplasmelor urogenitale în declanșarea ARE urogenitale. [11,12]

Nu este exclusă importanța coinfecției, ca și importanța reinfectării în formele recidivante ale ARE urogenitale. [2,3]

Astfel, toți acești factori influențează direct și indirect, prin intermediul factorilor genetici predispozanți, statusul imun amplificând mecanismele patogenice ale SA și ARE urogenitale. În așa mod, influența genetică și a factorilor infecțioși se consideră importantă în declanșarea acestor maladii, iar ulterior factorii imunologici influențează evoluția bolii. [3]

Acumularea unor factori etiologici noi și complecși, pe lângă cele cunoscute, considerate că ar sta la baza apariției și persistenței acestor boli, implică de fapt o multitudine de modificări imunopatologice a căror sistematizare adecvată constituie o reală necesitate pentru cunoașterea mecanismelor patogenetice, care sunt implicate în dezvoltarea SA și ARE urogenitale. În cele ce urmează vom prezenta o încercare de a sistematiza patogeniza acestor boli. [5]

**Patogeneza** variantei urogenitale al artritei reactive implică dereglarea imunității celulare și umorale cu declanșarea răspunsului hiperimun la invazia directă a antigenelor microorganismelor în articulație sau la infecția extraarticulară. Astfel, microorganismele intracelulare pot leza țesuturile pe cale toxică directă asupra celulei gazdă (efectul citopatic), sau prin inițierea răspunsului imun antibacterian (efectul necitopatic). Conform unor studii, la pacienții cu ARE de etiologie chlamidiană în structurile sinoviale au fost depistați toți antigenii structurali ai acestei bacterii. Mai mult ca atât, prin metoda PCR au fost identificate nu doar ADN Chlamidia, dar și ARNm-transcriptate, ceea ce demonstrează prezența chlamidiilor metabolice active. [5,13,16,17]

Actualmente este demonstrat că chlamidiile sunt capabile să inițieze răspunsul T-celular citotoxic cu activarea și proliferarea limfocitelor T CD8+ citotoxice care induc lezarea membranei sinoviale cu declanșarea ulterioară al clinicii ARE. Prin urmare, cauza manifestării ARE este infecția intracelulară generalizată care apare ca consecință al fagocitozei nefinisate. Se consideră că fagocitele, în ARE sunt celulele ce răspândesc invazia antigenică în organism cu dezvoltarea ulterioară al procesului imuno-inflamator cronic în organele țintă. Complexele imunocirculatorii formate în cantități mari se fixează pe țesuturile articulare inducând hiperproducerea citokinelor proinflamatoare (prostaglandina E2, interleukina 1 $\beta$ , TNF-alfa), care induc și susțin procesul imunoinflamator. [13,16,17]

Totalitatea influenței și interdependenței rețelelor citokinice în ARE este creșterea concentrației sistemice al IL-1, IL-2, IL-6, IL-17, IL-22, IL-23 și TNF-alfa duce la activarea leucocitelor circulare cu migrarea lor în focarul inflamator, cu inducerea și menținerea distrucției articulare, apariția entezelor, lansarea osteoclastogenezei, indusă în special de citokinele IL-17 și IL-23 cu resorbția osoasă prin osteoclastele CD4/CD8RANK+. [12,13,16]

Rolul limfocitelor TCD4+ este deosebit de important, participarea lui fiind justificată de observația că la bolnavii HIV pozitivi, cu nivele CD4 depleționate, expresia bolii este mai severă datorită nivelului scăzut de IFN $\gamma$  ce, limitează creșterea și persistența intracelulară a bacteriilor. [12]

Predispunerea către ARE se transmite prin antigenul HLA-B27, care se depistează în 80%-90% de cazuri la pacienții cu ARE urogenitală. Conform ipotezei mimicii antigenice, asemănarea între antigenul HLA-B27 și antigenul microbial contribuie la persistența lui îndelungată în organismul pacientului și stimulează dezvoltarea procesului autoimun. [16]

În ultimii ani este mai mult susținută teoria „peptidului artritogenic” conform căreia HLA-B27 este unica moleculă capabilă să prezinte peptidele limfocitelor T citotoxice. [17]

Din punct de vedere practic patogeniza ARE urogenitale poate fi împărțită în trei faze: Prima fază de inițiere se caracterizează prin infectarea cu microorganismele patogene, ceea ce

clinic se manifestă prin uretrită/cervicită. În a doua fază ARe acute, se dezvoltă sinovita periferică, dar semnele spondiloartropatiei se manifestă la subiecții HLA-B27 pozitivi. Faza a treia - ARe cronică, pentru care este caracteristic persistența clinicii o perioadă îndelungată, iar pacienții HLA-B27 pozitivi au o probabilitate înaltă de a dezvolta forme recidivante de ARe. [16,17].

### **Impactul antigenului HLA-B27 asupra evoluției artritei reactive urogenitale.**

Complexul major de histocompatibilitate uman – sistemul HLA, reunește gene plasate pe brațul scurt al cromozomului 6 expresiv la suprafața celulelor imunocompetente prin intermediul glicoproteinelor transmembranare. [17]

Sistemul HLA este definit de polimorfismul structural și funcțional care caracterizează cele două clase principale de antigene, clasa I – HLA-A, B și C, și clasa a II-a, care include antigenele HLA-DR, DQ, DP, prezente la nivelul celulelor imunocompetente. Antigenele HLA clasei I sunt stabilizate prin cuplare cu  $\beta 2$  microglobulina și peptidele endogene, citosolice sau din reticulul endoplasmatic. Aceste complexe sunt transportate prin exocitoză la suprafața celulei, unde se exprimă și sunt recunoscute de receptorii antigenici ai limfocitelor T CD4+ și CD8+. Moleculele HLA sunt exprimate la suprafața celulară, dar pot fi în formă solubilă în ser și alte fluide biologice. Aceste molecule solubile de HLA clasa I ( $\beta$ HLA-I) sunt markeri și/sau modulatori ai ripostei imune. [18]

Grupul HLA-B27 este constituit din 31 de variante de alele. Frecvența subtipurilor variază în dependență de etnie. HLA-B2705 și HLA-B2702 sunt cele mai frecvente în populația caucaziană, HLA-B2705 se regăsește la 90% din originari ai Europei de Est. Studii recente demonstrează asocierea strictă cu SA al alelelor HLA-B2705, B2701 (pur), B2702 (=B17), B2703, B2704 (=B7), B2707 și B2708. Alelele HLA-B2706 și HLA-B2709 nu sunt asociate maladiilor articulare. [19,20]

Literatura de specialitate raportează implicarea și altor gene din regiunea HLA în determinismul genetic al SA, și anume gena MICA, situată între locusul HLA-B și gena TNF-alfa. [21]

Unii autori susțin asocierea între SA și polimorfismul genei TNF-alfa, dar aceasta ipoteză este contraversată de alți autori și la moment se află la etapa de studiu. [21]

Manifestările clinice asociate porajului HLA-B27 include debutul precoce, unele studii au stabilit un debut cu 10 ani mai precoce la pacienții HLA-B27 pozitiv, comparativ cu cei HLA-B27 negativi. Agregarea familială predispune la dezvoltarea UAA, afectarea coloanei vertebrale cu sindesmoafite multiple, artrită periferică, nefropatie IgA, aortită, cardiomiopatie, cifre elevate al VSH și PCR, însă caracterizarea mecanismelor imunopatogenetice în aceste studii de tip epidemiologic nu s-au efectuat. [22,23]

Au fost efectuate studii orientate spre cercetarea evoluției clinice a ARe în dependență de portajul antigenului HLA. Conform rezultatelor lui Ю.И. Ковалев, la 75% din pacienții cu ARe cronică s-a depistat antigenii HLA-B27 și B35, iar la pacienții cu o evoluție ușoară a ARe a fost declarată asocierea de HLA-B27 și B10, la pacienții cu uveită – HLA-A1 și B27. Alte studii au demonstrat o evoluție mai severă al ARe la pacienții HLA-B27 pozitivi, cu implicarea frecventă al articulațiilor sacroiliace și aortei. O evoluție și mai severă a maladiei s-a observat la pacienții pozitiv la B27 și B8, iar o evoluție mai ușoară și chiar fără implicarea coloanei vertebrale la cei cu B27 și B35. [20]

Unii autori susțin că HLA-B27 predispune nu doar către artrite, dar și la o evoluție cronică al afectărilor articulare sau numai către afectarea coloanei vertebrale, articulațiilor sacroiliace, keratodermie blenoragică și balanită. [22,24]

### **Concluzie**

Aceste date ne permit a considera ARe ca o maladie cronică gravă, în a cărei patogeneză un rol important îl joacă disfuncția sistemului imun, dereglarea homeostazei imunologice, perturbarea reglării citokinice și dezvoltarea proceselor autoimune. În acest context, una dintre cele mai actuale probleme este determinarea existenței sau lipsei unor particularități în statusul

imun al pacienților cu ARe, care nu sunt deocamdată elucidate pe deplin. Actualmente există doar studii unice, autorii cărora își propun să caracterizeze aceste modificări.

Astfel, aspectele vizând particularitățile clinico-monogenetice ale ARe rămân până în ziua de azi neelucidate definitiv. Aceasta, în măsură egală, se referă și la aprecierea manifestărilor sistemice și la gradul progresării lor, fenomen care într-o măsură oarecare poate fi legat de o preselectie neriguroasă a pacienților pentru studiu. Nu s-au efectuat lucrări cu descrierea interrelațiilor dintre portajul determinantelor CMH și formelor clinice evolutive ale ARe cu aprecierea concomitentă a indicatorilor ce caracterizează starea funcțională a sistemului osteoarticular.

Pornind de la cele expuse, studiul diverselor aspecte clinice, inclusiv al celor sistemice și al particularităților imunopatogenetice, al funcției sistemului osteoarticular la pacienții cu ARe prezintă o problemă de o importantă valoare științifică și practică, ca element de apreciere a locului acestor patologii între celelalte spondiloartrite seronegative, ce ar permite stabilirea indicilor de precizare diagnostică și a strategiilor terapeutice eficiente pentru reducerea morbidității, invalidității și a mortalității de ameliorare a calității vieții pacienților afectați de SA și ARe urogenitală.

### **Bibliografie**

1. Fan pt, yu dt. Reiter's syndrome. In: Kelley's Textbook of Rheumatology. 2001: 1039-67.
2. Lu DW, Katz KA. Declining use of the eponym "Reiter's syndrome" in the medical literature, 1998-2003. *J Am Acad Dermatol*. Oct 2005;53(4):720-3.
3. Petersel DL, Sigal LH. Reactive arthritis. *Infect Dis Clin North Am*. Dec 2005;19(4):863-83.
4. Resnik d. Reiter's syndrome. In: *Diagnosis of Bone and Joint Disorders*. Vol 2. 2002: 1110.
5. Reveille JD, Arnett FC. Spondyloarthritis: update on pathogenesis and management. *Am J Med*. Jun 2005;118(6):592-603.
6. Management of genital Chlamydia trachomatis infection Guideline No. 109, ISBN 978 1 905813 44 5, MARCH 2009.
7. Reactive arthritis by Mayo Clinic Guidel.
8. Schneider JM, Matthews JH, Graham BS. Reiter's syndrome. *Cutis* 2003;71:198-200
9. Doroshenko IuA, Nikonova EN. Reactive arthritis: current characteristics and the role of Chlamydia infections in development of a clinical picture. *Ter Arkh* 2001;73:40-3.
10. Fendler C, Laitko S, Sorensen H, Gripenberg-Lerche C, Groh A, Uksila J, Granfors K, Braun J, Sieper J. Frequency of triggering bacteria in patients with reactive arthritis and undifferentiated oligoarthritis and the relative importance of the tests used for diagnosis. *Ann Rheum Dis* 2001;60:337-43
11. Zeidler H, Kuipers J, Kohler L. Chlamydia-induced arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2004;16:380-92.
12. Eapen BR. A new insight into the pathogenesis of Reiter's syndrome using informatic tools. *Int J Dermatol* 2003;42:242-3.
13. Laloux L, Voisin MC, Allain J, Martin N, Kerboull L, Chevalier X, et al. Immunohistological study of entheses in spondyloarthropathies: comparison in rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2001;60:316-21.
14. Benjamin M, Ralphs JR. Fibrocartilage in tendons and ligaments. An adaptation to compressive load. *J Anat* 1998;193:481-94.
15. Bas, S., P. Muzzin, B. Ninet, J. E. Bornand, C. Scieux, and T. L. Vischer. 2001. Chlamydial serology: comparative diagnostic value of immunoblotting, microimmunofluorescence test, and immunoassays using different recombinant proteins as antigens. *J. Clin. Microbiol.* 39:1368-1377

16. Bird, L. A., C. A. Peh, S. Kollnberger, T. Elliott, J. McMichael, and P. Bowness. 2003. Lymphoblastoid cells express HLA-B27 homodimers both intracellularly and at the cell surface following endosomal recycling. *Eur. J. Immunol.* 33:748-759
17. Boyle, L. H., and J. S. H. Gaston. 2003 Breaking the rules: the unconventional recognition of HLA-B27 by CD<sup>+</sup> T lymphocytes as an insight into the pathogenesis of the spondyloarthropathies. *Rheumatology* 42:404-412
18. Fendler, C., S. Laitko, H. Sorensen, G. Gripenberg-Lerche, A. Groh, J. Uksila, K. Granfors, J. Braun, and J. Sieper. 2000. Frequency of triggering bacteria in patients with reactive arthritis and undifferentiated oligoarthritis and the relative importance of the tests used for diagnosis. *Ann. Rheum. Dis.* 60:337-343.
19. Zheng Y., Valdez P.A., Danilenko D.M., et al. Interleukin-22 mediates early host defence against attaching and effacing bacterial pathogens *Nat Med* 2008 ; 14 : 282-289
20. Wendling D., Cedoz J.P., Racadot E., et al. Serum IL-17, BMP-7, and bone turnover markers in patients with ankylosing spondylitis *Joint Bone Spine* 2007 ; 74 : 304-305
21. Jandus C., Bioley G., Rivals J.P., et al. Increased numbers of circulating polyfunctional Th17 memory cells in patients with seronegative spondylarthritides *Arthritis Rheum* 2008 ; 58 : 2307-2317
22. Singh R., Aggarwal A., Misra R. Th1/Th17 cytokine profiles in patients with reactive arthritis/undifferentiated spondyloarthropathy *J Rheumatol* 2007 ; 34 : 2285-2290
23. Agarwal S., Misra R., Aggarwal A. Interleukin 17 levels are increased in juvenile idiopathic arthritis synovial fluid and induce synovial fibroblasts to produce proinflammatory cytokines and matrix metalloproteinases *J Rheumatol* 2008 ; 35 : 515-519
24. Rudwaleit M., Siebert S., Yin Z., et al. Low T cell production of TNFalpha and IFNgamma in ankylosing spondylitis: its relation to HLA-B27 and influence of the TNF-308 gene polymorphism *Ann Rheum Dis* 2001 ; 60 : 36-42

## **MANIFESTĂRILE EXTRASCHELETICE ALE SPONDILITEI ANCHILOZANTE LA FEMEI**

**Oxana Sârbu, Liliana Groppa, Larisa Rotaru, Lealea Chiaburu**  
Catedra Medicină Internă nr.1, FR și SC USMF "Nicolae Testemițanu"

### **Summary**

#### *Extraskeletal manifestations in ankylosing spondylitis*

Ankylosing spondylitis (AS) is a chronic inflammatory disease of unknown etiology involving the sacroiliac joints and the axial skeleton, frequently being associated with significant extraskeletal features. Ocular disease, pulmonary involvement, cardiac involvement, renal and neurological manifestations are the main extraskeletal manifestations that occur in patients with AS. The diversity of extraskeletal manifestations imposes a comprehensive approach to an AS patient.

### **Rezumat**

Spondilita anchilozantă (SA) este o afecțiune cronică inflamatorie de etiologie incomplet cunoscută, care afectează preponderent articulațiile sacroiliace și scheletul axial, fiind asociată cu manifestări extrascheletice. Afectarea oculară, pulmonară, cardiacă, renală și neurologică constituie principalele manifestări extraarticulare ce pot apărea în contextul clinicopatogenic al pacienților cu SA. Diversitatea manifestărilor extraarticulare ale SA impune o abordare complexă a demersului diagnostic și terapeutic, cu atât mai mult cu cât acest tip de manifestări implică un risc vital și un prognostic nefast.