

Obwodowy układ nerwowy w pierwotnym zespole Sjögrena

Peripheral nervous system in primary Sjögren's syndrome

Żaneta Smoleńska¹, Małgorzata Bilińska², Hanna Kujawska-Danecka¹, Zbigniew Zdrojewski¹

¹Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Chorób Tkanki Łącznej i Geriatrii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

²Klinika Neurologii Dorosłych Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

Słowa kluczowe: pierwotny zespół Sjögrena, obwodowy układ nerwowy, neuropatie czuciowe, polineuropatie ruchowe, mononeuropatie.

Key words: primary Sjögren's syndrome, peripheral nervous system, sensory neuropathy, motor polyneuropathy, mononeuropathy.

Streszczenie

Zespół Sjögrena jest układową autoimmunizacyjną chorobą, w przebiegu której dochodzi do uszkodzenia nie tylko gruczołów wydzielania zewnętrznego, lecz także innych narządów i tkanek. Zmiany w różnych odcinkach obwodowego układu nerwowego powodują powstanie wielu typów klinicznych neuropatii. Najczęściej spotykane neuropatie w pierwotnym zespole Sjögrena to: czuciowa dystalna symetryczna polineuropatia spowodowana degeneracją aksonów, czuciowa neuropatia z ataksją na skutek uszkodzenia neuronów zwojów korzeni rdzeniowych oraz bolesna dyzestezja wywołana zmianami w drobnych nerwach epidermalnych. W artykule opisano różnorodne objawy kliniczne wynikające z uszkodzenia obwodowego układu nerwowego w przebiegu pierwotnego zespołu Sjögrena, ze zwróceniem szczególnej uwagi na częstość ich występowania oraz różną patogenezę, leczenie i odmienne rokowanie.

Summary

Sjögren's syndrome is a systemic autoimmune disease that may affect not only the exocrine glands but also other organs and tissues. Changes in different sections of the peripheral nervous system result in a wide spectrum of neuropathic manifestations. The following are the most common neurological manifestations in Sjögren's syndrome: sensory neuropathy, which presents with distal symmetric sensory loss due to axonal degeneration, sensory ataxia due to damage to the neurons of the dorsal root ganglions, or painful dysesthesias due to changes in the small intradermal nerves. This review describes a variety of clinical manifestations resulting from peripheral nervous system damage in the course of Sjögren's syndrome with special attention to their prevalence and their different pathogenetic mechanisms, treatment and prognosis.

Wstęp

Do zajęcia obwodowego układu nerwowego dochodzi w przebiegu większości układowych chorób tkanki łącznej. Przypadki, w których objawy neurologiczne stanowią pierwszy, niejednokrotnie jedyny, objaw choroby, należą do szczególnie trudnych zadań dla lekarza praktyka i wymagają wielopłaszczyznowego, zwykle długiego procesu diagnostyczno-leczniczego. Jednocześnie należy podkreślić, że dolegliwości chorobowe, takie jak: zaburzenia chodu, nasilone bóle oraz uporczywe parestezje, w dużym stopniu wpływają na jakość życia tych chorych, powodując znaczące jej upośledzenie i nasilenie poczucia choroby.

Zmiany patologiczne w obwodowym układzie nerwowym objawiają się jako zapalenie pojedynczych lub wielu nerwów (mono- lub polineuropatie) z zajęciem włókien czuciowych lub ruchowych albo jako mieszane postaci czuciowo-ruchowe. Neuropatie te mogą przebiegać z zajęciem głównie dystalnych odcinków nerwów lub uszkadzać je na całej długości. Proces chorobowy stosunkowo często wybiórczo dotyczy zwojów grzbietowych (mówi się wówczas o ganglionopatiach) lub korzeni rdzeniowych (radikulopatie).

U części chorych uszkodzenie obwodowego układu nerwowego jest wielomiejscowe i rozwija się przede wszystkim na podłożu zmian o typie zapalenia naczyń (*vasculi-*

Adres do korespondencji:

dr n. med. Żaneta Smoleńska, Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Chorób Tkanki Łącznej i Geriatrii, Gdański Uniwersytet Medyczny, ul. Dębinki 7, 80-952 Gdańsk, tel. +48 58 349 28 31, faks +48 58 349 28 32, e-mail: z.smolenska@gumed.edu.pl

Praca wpłynęła: 19.07.2012 r.

tis), składając się na obraz wieloogniskowej mononeuropatii (*mononeuritis multiplex*).

Uszkodzenie obwodowego układu nerwowego w przebiegu zespołu Sjögrena może mieć charakter demielinizacyjny (uszkodzenie osłonek mielinowych nerwów) lub mieszany – aksonalno-demielinizacyjny, przy czym uszkodzenie aksonu jest najczęściej wtórne do rozpadu ostonki mielinowej. Przedstawione zespoły neurologiczne wykazują różną dynamikę przebiegu: ostrą, podostrą lub przewlekłą.

Celem pracy jest przedstawienie różnorodnych objawów klinicznych wynikających z uszkodzenia obwodowego układu nerwowego w przebiegu pierwotnego zespołu Sjögrena, ze zwróceniem szczególnej uwagi na częstość ich występowania oraz różnice w ich patogenezie, leczeniu i rokowaniu.

Pierwotny zespół Sjögrena (*primary Sjögren syndrome* – PSS) jest chorobą tkanki łącznej o podłożu autoimmunologicznym, w której przewlekły, postępujący proces zapalny w obrębie gruczołów łzowych i ślinowych prowadzi do upośledzenia ich funkcji wydzielniczej, co powoduje powstanie suchości oczu i błon śluzowych jamy ustnej. Znacznie rzadziej, u 55% chorych, występują objawy zajęcia narządów wewnętrznych. Zwykle rozwijają się one przed 35. rokiem życia [1]. Zmiany w obwodowym układzie nerwowym w przebiegu pierwotnego zespołu Sjögrena dotyczą 10–60% chorych i mogą wyprzedzać rozpoznanie PSS u znacznego odsetka chorych [2], średnio u ok. 40%.

W ostatnio opublikowanej pracy autorów greckich [3], oceniającej częstość występowania neuropatii w przebiegu PSS u 509 pacjentów, neuropatie stwierdzono u 15 chorych, co stanowi 1,8% badanej populacji. Te duże rozbieżności w występowaniu powikłań neurologicznych w zespole Sjögrena wynikają prawdopodobnie z niejednorodności badanych grup chorych, odmiennych metod diagnostycznych, różnych kryteriów rozpoznania neuropatii, co wskazuje na konieczność stworzenia ujednoczonej klasyfikacji. Uszkodzenie obwodowego układu nerwowego wiąże się z bardziej agresywnym przebiegiem choroby, zapaleniem naczyń, ryzykiem rozwoju chłoniaka [3]. Zmiany tej części układu nerwowego mogą przyjmować różną postać. Najczęściej spotyka się dystalną polineuropatię czuciową (50–60%), a przede wszystkim neuropatię czuciową drobnych włókien (*small fiber sensory neuropathy*), dystalną polineuropatię czuciowo-ruchową (6–68%) oraz ataksję czuciową (10%). Inne postaci choroby obejmują wieloogniskową mononeuropatię (*mononeuritis multiplex*; 6–12%), poliradikulopatię (4–15%), neuropatię czaszkową (17%) oraz autoimmunologiczną (ok. 50%) [4–7].

Patogeneza neuropatii w pierwotnym zespole Sjögrena

Różnorodność możliwych zespołów neurologicznych sugeruje, iż wiele odrębnych mechanizmów patogene-

tycznych odpowiada za ich powstanie. Zwykle inna jest też odpowiedź chorych na leczenie: glikokortykosteroidami, immunoglobulinami, lekami immunosupresyjnymi czy rytuksymabem. Wskazuje to na różnorodne procesy biorące udział w patogenezie zmian w obwodowym układzie nerwowym [8].

Chociaż limfocyty T są uważane za komórki odgrywające kluczową rolę w patogenezie zespołu Sjögrena, ich udział w rozwoju neuropatii nie jest już tak jednoznaczny. Limfocyty T, wykazując głównie działanie cytotoksyczne, powodują powstanie nacieków komórkowych, w tym również w ścianach naczyń odżywiających nerwy. Należy jednak zauważyć, że *vasculitis* nie jest dominującym objawem w tej chorobie tkanki łącznej, dotyczy bowiem mniej niż 10% przypadków [3]. Według Ramosa-Casals i wsp. [9] zapalenie naczyń w głównej mierze odpowiada za powstanie wieloogniskowej mononeuropatii i jest jednym z czynników inicjujących czuciowo-ruchową polineuropatię. W obrazach histologicznych nerwów pobranych od tych chorych metodą biopsji stwierdza się limfocytarne lub martwicze zapalenie naczyń [10].

Mechanizm powstania tego typu neuropatii wynika z niedokrwienia, które rozwija się na skutek zmian zapalnych w ścianach naczyń, prowadzących do destrukcji śródbłonna z rozległą martwicą lub bez oraz okluzją światła naczyń. W zależności od typu dominujących zmian rozwija się zapalenie naczyń limfocytarne lub martwicze. Terrier [10] zauważa, że chorzy z martwiczym zapaleniem lepiej reagują na leczenie immunosupresyjne niż chorzy z zapaleniem limfocytarnym. Wykazano ponadto związek występowania neuropatii na tle *vasculitis* ze zmianami skórnymi o charakterze naczyńniowym i obecnością krioglobulin w surowicy [11]. Nacieki z limfocytów T stwierdza się również w zwojach korzeni grzbietowych w przebiegu czuciowej neuropatii z towarzyszącą ataksją, jednakże mechanizm uszkodzenia w tym przypadku nie jest dokładnie znany.

Oprócz znanego efektu cytotoksycznego limfocyty T wydzielają liczne cytokiny, w tym interleukiny: IL-6 i IL-8. Wykazano, że u chorych z zajęciem drobnych włókien czuciowych zawartość tych cytokin w skórze jest zwiększona w porównaniu z grupą osób zdrowych, co wskazuje na zaangażowanie wspomnianych cząsteczek w powstawaniu tego typu neuropatii.

W rozwoju neuropatii brany jest też pod uwagę udział limfocytów B oraz syntetyzowanych przez te komórki auto-przeciwciał rozpoznających różne antygeny tkanki nerwowej. Niektórzy autorzy wskazują na częstsze występowanie u chorych z pierwotnym zespołem Sjögrena z towarzyszącą neuropatią różnych auto-przeciwciał, np. przeciwciał przeciwn neuronalnych [12], przeciwciał przeciw α -fodrynie [13], przeciwciał przeciw receptorowi muskarynowemu typu 3 dla acetylocholiny [14, 15], przeciw gangliozydowi GM1 oraz przeciw glicynie i tryptofanowi, które są zlokalizowane

w strukturach cytoplazmy komórek, zwanych ciatkami GW [16, 17]. Inni autorzy stwierdzają te przeciwiata również u pacjentów z zespołem Sjögrena, bez neuropatii [18, 19].

Większość badaczy zgadza się ze stwierdzeniem, że przeciwiata przeciw receptorowi muskarynowemu typu 3 dla acetylocholino są odpowiedzialne za zaburzenia prawidłowego funkcjonowania autonomicznego układu nerwowego, a zwłaszcza części przywspółczulnej u chorych z PSS [20].

Wszystko to wskazuje, że patomechanizm uszkodzenia obwodowego układu nerwowego w przebiegu tej choroby jest bardzo złożony i prawdopodobnie odmienny u różnych pacjentów. Może to być przyczyną braku swoistych markerów uszkodzenia tej części układu nerwowego.

Typy neuropatii

A. Neuropatie czuciowe

A.1. Dystalna polineuropatia czuciowa

Dystalna polineuropatia czuciowa należy do częstych objawów klinicznych PSS. Chorzy zgłaszają głównie parestezje w postaci mrowień i drętwień, rzadziej dysestezje i piekący ból o rozkładzie symetrycznym, dystalnym typu „rękawiczki–skarpetki”. Najczęściej wspomniane dolegliwości dotyczą jednak stóp, dominują uszkodzenia gałęzi nerwu tydkowego. W okresie późniejszym, ze zdecydowanie mniejszym nasileniem, mogą wystąpić objawy dysfunkcji nerwów ruchowych. W badaniu neurologicznym można stwierdzić osłabienie czucia powierzchniowego lub przeciwnie – przeculicę, osłabienie lub brak odruchów ścięgniastych w zajętych kończynach. Siła mięśniowa jest zachowana. Standardowe metody badania przewodnictwa w nerwach obwodowych oceniają funkcję włókien grubo zmielinizowanych, tj. A α i A β . W neuropatiach bólowych czuciowych dysfunkcji ulegają cienkie zmielinizowane włókna A δ i bezmielinowe C. W badaniu przewodnictwa stwierdza się neuropatię typu aksonalnego ograniczoną do włókien czuciowych. Biopsja nerwu wykazuje różnego stopnia zmniejszenie gęstości włókien nerwowych i zwykle nie jest niezbędna do ustalenia rozpoznania.

W leczeniu bolesnych polineuropatii czuciowych stosuje się leki objawowe, takie jak: leki przeciwdrgawkowe, trójcykliczne leki antydepresyjne, inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny, gabapentyna, pregabalina, opioidy oraz miejscową anestezję.

A.2. Bolesna neuropatia czuciowa

Jeśli zmiany zapalne występują w zwojach korzeni grzbietowych i wybiórczo dotyczą małych neuronów czuciowych, rozwija się szczególna postać ganglionopatii, objawiająca się bolesną neuropatią czuciową. Ta postać ganglionopatii jest opisywana przede wszystkim u chorych

z zespołem Sjögrena [21] i uznaje się ją za cechę charakterystyczną tej choroby.

W odróżnieniu od innych bolesnych neuropatii, w tej postaci uszkodzenia obwodowego układu nerwowego z zajęciem zwojów grzbietowych stwierdza się zupełnie inną odpowiedź na wspomniane wyżej leczenie. Chorzy nie reagują na terapię konwencjonalną, lecz dolegliwości bólowe ulegają znacznemu zmniejszeniu po wlewach dożylnych immunoglobulin. Jest to związane z autoimmunologiczno-zapalnym podłożem tych zmian, w których odgrywają rolę aktywowane limfocyty cytotoksyczne, makrofagi i limfocyty B. Mechanizm działania immunoglobulin polega na blokadzie receptora Fc komórki efektorowej, hamowaniu powstawania przeciwciał i cytokin prozapalnych poprzez hamowanie aktywności wspomnianych komórek oraz modulacji funkcji limfocytów T i w ten sposób zahamowaniu odpowiedzi immunologiczno-zapalnej.

A.3. Neuropatia czuciowa z ataksją

U chorych z zespołem Sjögrena występuje również uszkodzenie obwodowego układu nerwowego w postaci bolesnej neuropatii czuciowej z ataksją, związanej z zaburzeniami czucia głębokiego i wibracji. U chorych stwierdza się nieprawidłowości chodu (chód chwiejny, na szerszej podstawie), niezgrabność ruchów kończyn górnych oraz zaburzenia wykonywania szybkich ruchów naprzemiennych. W badaniu neurologicznym stwierdza się brak czucia wibracji i pozycji, dodatni test Romberga oraz brak głębokich odruchów ścięgniastych. Siła mięśniowa jest zwykle zachowana, dopiero w zaawansowanych stadiach może być zmniejszona na skutek atrofii mięśni.

Badanie elektrofizjologiczne wykazuje zmniejszenie amplitudy lub brak potencjałów z włókien czuciowych. W przypadku znacznego uszkodzenia korzeni nerwów występuje wydłużenie latencji fali F. Biopsja nerwu wykazuje znaczną redukcję grubych zmielinizowanych włókien aksonalnych. W badaniach histopatologicznych zwojów korzeni grzbietowych stwierdza się zwyrodnienie dużych neuronów czuciowych i naciek z limfocytów T CD8+.

Ta postać, podobnie jak wspomniana wyżej bolesna neuropatia czuciowa na tle ganglionopatii, jest również wskazaniem do zastosowania immunoglobulin IV, plazmaferezy. Istnieją doniesienia o skutecznym leczeniu infliksymabem, interferonem α i rytuksymabem [3].

A.4. Neuropatia drobnych włókien czuciowych

Według Pavlakisa [3] najczęściej u chorych na PSS występowała neuropatia drobnych włókien czuciowych (*small fiber sensory neuropathy*). Polega ona na uszkodzeniu bezmielinowych włókien C i słabo zmielinizowanych włókien A δ , które przewodzą bodźce nocyceptywne

i bodźce temperatury. Pacjenci zwykle zgłaszają bolesne, piekące parestezje, a badanie neurologiczne przeważnie nie odbiega od normy; czasami można stwierdzić obniżoną reakcję na bodźce temperaturowe i dotykowe (ukłucie szpilką). Badanie przewodnictwa nerwowego również nie wykazuje zmian.

Inne badania neurofizjologiczne, np. jakościowy test zaburzeń czucia, w codziennej praktyce nie są wykonywane. Badaniem o największej wartości diagnostycznej jest biopsja skóry, która wykazuje mniejszą gęstość drobnych włókien intraepidermalnych. Biopsja nerwu tydkowego jest nieużyteczna i nie jest rekomendowana. Zaleca się leczenie objawowe.

B. Neuropatie ruchowe i mieszane

Uszkodzenie grubych włókien nerwowych prowadzi do neuropatii ruchowej lub mieszanej ruchowo-czuciowej. U większości chorych z zespołem Sjögrena te typy neuropatii mają charakter dystalny, mieszany (czuciowo-ruchowy), chociaż w literaturze opisywane są przypadki z zajęciem proksymalnym, np. demielinizacyjna poliradikuloneuropatia. Pacjenci z tego typu neuropatią skarżą się na dystalne parestezje i zaburzenia czucia, a z czasem dominuje stopniowo postępujące, zwykle symetryczne, osłabienie siły mięśniowej w dystalnych odcinkach kończyn, najczęściej dotyczące prostowników stopy.

Badanie neurologiczne wykazuje osłabienie lub brak głębokich odruchów ścięgnistych, natomiast w badaniu przewodnictwa stwierdza się aksonalną polineuropatię włókien czuciowych i ruchowych. Biopsja nerwu zwykle nie jest rekomendowana.

Leczenie jest głównie objawowe. Ponieważ ta postać neuropatii jest związana zazwyczaj z wysoką aktywnością choroby podstawowej, z ryzykiem rozwoju chłoniaka niezłazniczego, stosuje się leczenie glikokortykosteroidami i innymi lekami immunosupresyjnymi [22]. Pavlakis [3] obserwował remisję tej neuropatii w trakcie leczenia chłoniaka w „standardzie CHOP” (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon).

W rzadko występujących postaciach demielinizacyjnych, w zależności od przebiegu klinicznego, wyróżnia się typ ostro przebiegającej zapalnej demielinizacyjnej neuropatii z dominującymi zmianami we włóknach ruchowych, która wykazuje cechy zespołu Guillaina-Barrégo. Postać przebiegająca podostro lub przewlekłe ma charakter przewlekłej zapalnej demielinizacyjnej polineuropatii (*chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy* – CIDP) [23, 24]. Chorzy, u których dominują zmiany zapalne, są leczeni przede wszystkim glikokortykosteroidami i lekami immunosupresyjnymi oraz objawowo. Przewaga procesów demielinizacyjnych jest wskazaniem do leczenia preparatami immunoglobulin.

C. Wielogniskowa mononeuropatia

Wielogniskowa mononeuropatia jest kolejnym typem objawów związanych z uszkodzeniem obwodowego układu nerwowego w pierwotnym zespole Sjögrena. Badacze nie są zgodni co do częstości *mononeuritis multiplex* w PSS. Według Terrier i Ramos-Casals występuje ona u ok. 50% chorych, a wg Mori i Gemignani tylko u 12% [8–10, 25]. W przebiegu wielogniskowej mononeuropatii dochodzi do uszkodzenia włókien zarówno czuciowych, jak i ruchowych, przede wszystkim w obrębie kończyn, ale mogą również być zajęte nerwy trójdzielne i międzyżebrowe [5]. Leżący u podstawy tych zmian proces zapalny naczyń *vasa nervorum* i naczyń *epineurium* prowadzi do miejscowego niedokrwienia zajętych nerwów i następnie ich zapalenia.

Leczenie, jak w przypadku zajęcia innych narządów przez proces *vaculitis*, polega na stosowaniu: glikokortykosteroidów, azatiopryny bądź cyklofosfamidu, zwłaszcza w przypadkach zapalenia typu martwiczego [10]. W limfocytarnym typie zapalenia naczyń skuteczniejsza wydaje się terapia rytuksymabem, szczególnie w postaciach choroby Sjögrena przebiegających z towarzyszącą krioglobulinemią [26].

D. Neuropatie czaszkowe

Neuropatia nerwu trójdzielnego jest najczęstszą spośród neuropatii nerwów czaszkowych. Należy do jednych z rzadszych postaci zmian chorobowych w obwodowym układzie nerwowym w PSS. Według Mori objaw ten występuje u 16% chorych [8].

Ta neuropatia dotyczy głównie włókien czuciowych nerwu V, zwłaszcza jego dolnej gałęzi i zwykle ma charakter jednostronny. Opisywane są także przypadki zapalenia nerwu twarzowego i okoruchowego [6]. Leczenie jest objawowe, polega na stosowaniu niesteroidowych leków przeciwzapalnych, leków przeciwdrgawkowych i gaba-pentyny.

E. Neuropatie autonomiczne

Uszkodzenie układu autonomicznego występuje ze zróżnicowaną częstością, od 50% chorych [27] do ok. 3% [8]. Przebiega przede wszystkim z czuciową ataksją lub ganglioneuronopatią [28]. W rozwoju dysfunkcji autonomicznej, tzw. dysautonomii, biorą udział przeciwciała przeciwko receptorowi muskarynowemu typu 3, cytokiny oraz limfocyty T CD8+ naciekające zwoje.

Główne objawy zajęcia autonomicznego układu nerwowego to: tachykardia, hipotonia ortostatyczna, zaburzenia funkcji jelit, upośledzenie wydzielania potu, czyli *anhidrosis*, i sztywność źrenic (*Adie pupils*). Ten ostatni objaw jest spowodowany zapaleniem neuronów zwoju rzęskowego [29]. Wykazano ponadto, że dysfunkcja układu autonomicznego

Tabela 1. Rodzaje neuropatii w przebiegu zespołu Sjögrena
Table 1. Types of neuropathy in Sjögren's syndrome

Typ neuropatii	Rodzaj/miejsce uszkodzenia	Objawy kliniczne	Diagnostyka			Leczenie
			badanie ENG	badanie hist.-pat.	inne	
czuciowe	dystalna, symetryczna/obwodowe odcinki włókien czuciowych	zaburzenia czucia o typie skarpetek-rękawiczek: mrowienia, dyzestezje, przeczulica, niedoczulica	neuropatia aksonalna włókien czuciowych	niecharakterystyczny ubytek włókien czuciowych nerwu tydkowego	(-)	leki przeciwdrgawkowe; trójcykliczne antydepresanty, SSRI, gabapentyna, pregabalina, opioidy
	bolesna neuropatia czuciowa = ganglionopatia /zwoje korzeni grzbietowych	bóle i przeczulica o charakterze korzeniowym lub rozlanym	brak zmian (w późnych stadiach neuropatia aksonalna włókien czuciowych)	(-)	(-)	immunoglobuliny IV
ruchowo-czuciowe	neuropatia czuciowa z ataksją/sznury tylne rdzenia kręgowego, zwoje korzeni nerwowych, włókna czuciowe nerwów obwodowych	zaburzenia czucia ułożenia i wibracji; brak odruchów głębokich; niepewny chód	obniżenie amplitudy lub brak potencjałów włókien czuciowych; wydłużenie fall F	ubytek grubych zmielinizowanych włókien nerwów	nieprawidłowe somato-sensoryczne potencjaty wywołane; nieprawidłowości w MRI rdzenia kręgowego (sznury tylne)	immunoglobuliny IV plazmafereza, infliksymab, interferon α , rytuksymab
	neuropatia drobnych włókien czuciowych	zaburzenia czucia w postaci bolesnego mrowienia	(-)	(-)	(-)	leki przeciwdrgawkowe, trójcykliczne antydepresanty, SSRI, gabapentyna, pregabalina
ruchowo-czuciowe	dystalna, symetryczna/obwodowe odcinki nerwów	dystalne parestezje i zaburzenia czucia; symetryczne osłabienie siły mięśniowej w odcinkach dystalnych (prostawniki stóp); osłabienie lub zniesienie odruchów głębokich	obniżenie amplitudy włókien czuciowych i ruchowych	(-)	(-)	NLPZ, leki przeciwdrgawkowe, trójcykliczne antydepresanty, SSRI, GKS, leki immunosupresyjne (azatiopryna, cyklofosfamid)
	wielobuniskowa mononeuropatia/ogniskowo wiele nerwów	zaburzenia czuciowe i ruchowe wynikające z uszkodzenia danego nerwu → asymetryczne niedowłady i ubytki czucia	znaczne obniżenie amplitudy (poniżej 50%) potencjałów z danego nerwu; konieczność badania wielu nerwów!	martwica ścian małych naczyń, nacieki zapalne w ścianach naczyń, zakrzepy śródnaczyniowe	(-)	GKS, leki immunosupresyjne (azatiopryna, cyklofosfamid)

Tabela I. Cd.
Table I. Cont.

Typ neuropatii	Rodzaj/miejsce uszkodzenia	Objawy kliniczne	Diagnostyka			Leczenie
			badanie ENG	badanie hist.-pat.	inne	
ruchowo- -czuciowe	ostra poliradikuloneuropatia = zespół Guillaina-Barrégo/ korzenie i nerwy	symetryczny wstępujący (lub zstępujący) niedowład mięśni kończyn; osłabienie lub zniesienie odruchów głębokich; zajęcie nerwów czaszkowych (głównie twarzowych); zaburzenia czuciowe (parestezje, obniżone czucie, bóle korzeniowe); narastanie objawów w ciągu kilku dni/4 tygodni	wydłużenie latencji lub brak fali F, zwolnienie przewodzenia w nerwach	(-)	rozszczerzenie białkowo-komórkowe w płynie mózgowo-rdzeniowym	immunoglobuliny IV plazmafereza
	przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna = CIDP-like/korzenie i nerwy	dominujące objawy ruchowe: symetryczne dystalne (lub rzadziej proksymalne) niedowłady głównie kończyn dolnych; objawy czuciowe: zaburzenia o typie rękawiczek-skarpetek	zwolnienie szybkości przewodzenia w nerwach; obecność bloków przewodzenia; wydłużenie latencji lub brak fali F	nacieki zapalne z komórek jednojądrowych w endoneurium, przerost komórek Schwanna, obrzęk i pogrubienie nerwów	rozszczerzenie białkowo-komórkowe w płynie mózgowo-rdzeniowym	GKS, immunoglobuliny IV plazmafereza, leki immunosupresyjne (azatiopryna, cyklofosfamid)
autonomiczne	głównie zwoje korzeni nerwowych	objawy dysautonomii (tachykardia, hipotonia ortostatyczna, zaburzenia funkcji jelit, zaburzenia wydzielania potu, sztywność zębic)	(-)	(-)	(-)	objawowe
czaszkowe	postępująca czuciowa neuropatia trójdzielna/zwój Gassera	utrwalone ubytki czucia w obrębie 3. gałęzi nerwu V jedno- lub obustronnie, bolesne parestezje w tym obszarze	(-)	(-)	nieprawidłowy odruch mrugania w EMG	NLPZ, leki przeciwdrgawkowe, gabapentyna

ENG – badanie elektonewrograficzne

częściej dotyczy chorych, u których stwierdza się objawy fibromialgii oraz zaburzenia nastroju w postaci depresji [20]. Leczenie jest zwykle objawowe; jeśli przebiega z innymi typami neuropatii, stosuje się leczenie skojarzone, które jest wskazane w danym typie uszkodzenia obwodowego układu nerwowego.

Poszczególne typy neuropatii przedstawiono w tabeli I.

Podsumowanie

Uszkodzenie nerwów obwodowych w przebiegu zespołu Sjögrena jest najczęściej spowodowane procesem zapalnym obejmującym naczynia zaopatrujące nerwy i ma charakter neuropatii aksonalnej. Objawy kliniczne w tych neuropatiach mogą przybierać różną postać, zależnie od umiejscowienia zmian. Najczęściej spotyka się neuropatie czuciowe oraz mieszane: czuciowo-ruchowe, natomiast nie obserwuje się czystych polineuropatii ruchowych.

Pojawienie się objawów neuropatii u pacjenta z rozpoznaniem pierwotnym zespołem Sjögrena jest wskazaniem do przeprowadzenia wnikliwej diagnostyki, obejmującej szeroki zakres badań elektrofizjologicznych oraz często histopatologicznych. Badanie przewodnictwa nerwowego nie powinno się ograniczać wyłącznie do zbadania nerwu, którego uszkodzenie daje objawy kliniczne, lecz wymaga diagnostyki wielu nerwów w celu poszukiwania uszkodzeń podklinicznych. Daje to bowiem możliwość bardziej precyzyjnego zróżnicowania typu neuropatii. Biopsja nerwu nie jest badaniem rozstrzygającym, ale w wielu przypadkach przybliżającym właściwe rozpoznanie (głównie w zmianach o typie zapaleń naczyń).

Dążenie do właściwego zróżnicowania typu neuropatii ma swoje uzasadnienie w różnych metodach leczenia poszczególnych rodzajów neuropatii. Neuropatie w przebiegu pierwotnego zespołu Sjögrena nie tylko znacznie obniżają jakość życia pacjenta, lecz także pogarszają rokowanie w tej jednostce chorobowej. Z tej przyczyny wielospecjalistyczna opieka i współpraca reumatologa, okulisty, laryngologa, a także neurologa jest niezwykle ważna.

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

Piśmiennictwo

- Al-Hashimi I. Xerostomia secondary to Sjögren's syndrome in the elderly: recognition and management. *Drugs Aging* 2005; 22: 887-899.
- Chai J, Logigian EL. Neurological manifestations of primary Sjögren's syndrome. *Curr Opin Neurol* 2010; 23: 509-513.
- Pavakis PP, Alexopoulos H, Kosmidis ML, et al. Peripheral neuropathies in Sjögren's syndrome: A critical update on clinical features and pathogenetic mechanisms. *J Autoimmun* 2012; 39: 27-33.
- Göransson LG, Herigstad A, Tjensvoll AB, et al. Peripheral neuropathy in primary Sjögren syndrome. A population-based study. *Arch Neurol* 2006; 63: 1612-1615.
- Mellgren SI, Göransson LG, Omdal R. Primary Sjögren's syndrome associated neuropathy. *Can J Neurol Sci* 2007; 34: 280-287.
- Delalande S, de Seze J, Fauchais AL, et al. Neurologic manifestations in primary Sjögren syndrome: a study of 82 patients. *Medicine (Baltimore)* 2004; 83: 280-291.
- Sène D, Jallouli M, Lefaucheur JP, et al. Peripheral neuropathies associated with primary Sjögren syndrome: immunologic profiles of nonataxic sensory neuropathy and sensorimotor neuropathy. *Medicine (Baltimore)* 2011; 90: 133-138.
- Mori K, Iijima M, Koike H, et al. The wide spectrum of clinical manifestations in Sjögren's syndrome-associated neuropathy. *Brain* 2005; 128: 2518-2534.
- Ramos-Casals M, Solans R, Rosas J, et al. Primary Sjögren syndrome in Spain: clinical and immunologic expression in 1010 patients. *Medicine (Baltimore)* 2008; 87: 210-219.
- Terrier B, Lacroix C, Guillemin L, et al. Diagnostic and prognostic relevance of neuromuscular biopsy in primary Sjögren's syndrome-related neuropathy. *Arthritis Rheum* 2007; 57: 1520-1529.
- Ramos-Casals M, Anaya JM, García-Carrasco M, et al. Cutaneous vasculitis in primary Sjögren syndrome: classification and clinical significance of 52 patients. *Medicine (Baltimore)* 2004; 83: 96-106.
- Murata Y, Maeda K, Kawai H, et al. Antiganglion neuron antibodies correlate with neuropathy in Sjögren's syndrome. *Neuroreport* 2005; 16: 677-681.
- Witte T. Antifodrin Antibodies in Sjögren's Syndrome. A Review. *Ann N Y Acad Sci* 2005; 1051: 235-239.
- Dawson LJ, Stanbury J, Venn N, et al. Antimuscarinic antibodies in primary Sjögren's syndrome reversibly inhibit the mechanism of fluid secretion by human submandibular salivary acinar cells. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 1165-1173.
- Mandl T, Hammar O, Theander E, et al. Autonomic nervous dysfunction development in patients with primary Sjögren's syndrome: a follow-up study. *Rheumatology (Oxford)* 2010; 49: 1101-1106.
- Tobón GJ, Pers JO, Devauchelle-Pensec V, et al. Neurological disorders in Primary Sjögren's Syndrome. *Autoimmune Dis* 2012; 2012: 645967.
- Bhanji RA, Eystathioy T, Chan EK, et al. Clinical and serological features of patients with autoantibodies to GW/P bodies. *Clin Immunol* 2007; 125: 247-256.
- Ruiz-Tíscar JL, López-Longo FJ, Sánchez-Ramón S, et al. Prevalence of IgG anti- α -fodrin antibodies in Sjögren's syndrome. *Ann N Y Acad Sci* 2005; 1050: 210-216.
- Ruffatti A, Ostuni P, Grypiotis P, et al. Sensitivity and specificity for primary Sjögren's syndrome of IgA and IgG anti- α -fodrin antibodies detected by ELISA. *J Rheumatol* 2004; 31: 504-507.
- Newton JL, Frith J, Powell D, et al. Autonomic symptoms are common and are associated with overall symptom burden and disease activity in primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2012; 71: 1973-1979.
- Morozumi S, Kawagashira Y, Iijima M, et al. Intravenous immunoglobulin treatment for painful sensory neuropathy associated with Sjögren's syndrome. *J Neurol Sci* 2009; 29: 57-61.

22. Peri Y, Agmon-Levin N, Theodor E, Shoenfeld Y. Sjögren's syndrome, the old and the new. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2012; 26: 105-117.
23. Marbini B, Pavesi G, Cattaneo L, Marbini A. Long-term efficacy of interferon-alpha in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Neurol* 2002; 249: 777-779.
24. Landete L, Blasco R. Sjögren syndrome and subacute demyelinating polyradiculopathy: an unusual association. *Rev Neurol* 1998; 27: 995-997.
25. Gemignani F, Marbini A, Pavesi G, et al. Peripheral neuropathy associated with primary Sjögren's syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57: 983-986.
26. Mekinian A, Ravaud P, Hatron PY, et al. Efficacy of rituximab in primary Sjogren's syndrome with peripheral nervous system involvement: results from the AIR registry. *Ann Rheum Dis* 2012; 71: 84-87.
27. Andonopoulos AP, Christodoulou J, Ballas C, et al. Autonomic cardiovascular neuropathy in Sjögren's syndrome. A controlled study. *J Rheumatol* 1998; 25: 2385-2388.
28. Griffin JW, Cornblath DR, Alexander E, et al. Ataxic sensory neuropathy and dorsal root ganglionitis associated with Sjögren's syndrome. *Ann Neurol* 1990; 27: 304-315.
29. Waterschoot MP, Guerit JM, Lambert M, de Barys T. Bilateral tonic pupils and polyneuropathy in Sjögren's syndrome: a common pathophysiological mechanism? *Eur Neurol* 1991; 31: 114-116.