

Neurologiczne powikłania zespołu Sjögrena

Maria Ejma¹, Natalia Madetko², Marta Waliszewska-Prosół¹

¹Katedra i Klinika Neurologii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu

²Studenckie Koło Naukowe przy Klinice Neurologii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu

STRESZCZENIE

Zespół Sjögrena jest przewlekłą, układową chorobą autoimmunologiczną, której podłożem są zaburzenia odpowiedzi humoralnej i komórkowej, mogące potencjalnie prowadzić do szerokiego spektrum objawów klinicznych. Objawami osiowymi zespołu Sjögrena są kserostomia i kseroftalmia, będące następstwem limfocytarnego nacieku gruczołów ślinowych i łzowych. Manifestacja pozagruczołowa choroby może obejmować także zmiany w obrębie ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego. Objawy neurologiczne są nierzadko jedną z pierwszych manifestacji klinicznych choroby.

Polski Przegląd Neurologiczny 2017; 13 (3): 120–131

Słowa kluczowe: zespół Sjögrena, układowa choroba autoimmunologiczna, powikłania neurologiczne

Wprowadzenie

Zespół Sjögrena (SjS, *Sjögren syndrome*) jest przewlekłą, układową chorobą autoimmunologiczną, występującą nawet u 2–3% dorosłej populacji. Charakterystyczną cechą schorzenia są zaburzenia odpowiedzi humoralnej i komórkowej, mogące potencjalnie prowadzić do szerokiego spektrum objawów klinicznych [1]. Zgodnie z tradycyjnym podziałem w SjS można wyróżnić postać pierwotną (pSjS, *primary Sjögren syndrome*) oraz postać wtórną (sSjS, *secondary Sjögren syndrome*), która współistnieje z innymi

układowymi lub narządowo-swoistymi chorobami autoimmunologicznymi. Objawami osiowymi SjS są kserostomia i kseroftalmia, będące następstwem limfocytarnego nacieku gruczołów ślinowych i łzowych. Manifestacja pozagruczołowa choroby obejmuje: przewlekłe zmęczenie, marazm, niewielkie zwyżki ciepłoty ciała, limfadenopatię, miażdżycę, a także zaburzenia narządowe obejmujące płuca, nerki, ściany naczyń, mięśnie, stawy czy układ nerwowy [2, 3].

Rys historyczny zespołu Sjögrena

Po raz pierwszy zaburzenia związane z zespołem suchości zostały opisane w 1882 roku przez Lebera, który przedstawił doniesienie o włóknikowym zapaleniu rogówki [4]. Sześć lat później polski chirurg Jan Mikulicz-Radecki podczas zebrania Towarzystwa Medycznego w Królewcu zaprezentował przypadek 42-letniego rolnika cierpiącego na symetryczny niebolesny obrzęk gruczołów łzowych, obrzęk ślinianek przyusznych oraz podżuchwowych. Częściowa resekcja gruczołów łzowych okazała się nieskuteczna i po zabiegu obserwowano gwałtowne odrastanie usuniętych tkanek. Korzystny efekt przyniosło przeprowadzone przez Mikulicza całkowite usunięcie gruczołów łzowych i ślinianek podżuchwowych. Po kilku miesiącach pacjent zmarł z powodu zapalenia otrzewnej, a przeprowadzona sekcja ujawniła obecność nacieków złożonych z licznych małych komórek, mogących sugerować obecność chłonia-ka [5]. Podczas zebrania Towarzystwa Klinicznego w Londynie w 1888 roku, niedługo po wystąpieniu Mikulicza, Hadden przedstawił przypadek 65-letniej kobiety z kserostomią i kseroftalmią [6]. Kolejne doniesienia pojawiły się w 1926 roku, kiedy to Gougerot opisał trzech pacjentów z po-

Adres do korespondencji:

dr n. med. Marta Waliszewska-Prosół
Katedra i Klinika Neurologii
Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
ul. Borowska 213, 50-556 Wrocław
e-mail: marta.waliszewska@gmail.com
Polski Przegląd Neurologiczny 2017; 13 (3): 120–131
Wydawca: VM Media sp. z o.o. VM Group sp.k.
Copyright © 2017 Via Medica

stępującym zanikiem gruczołów błony śluzowej spojówek, jamy ustnej, nosa i gardła [5]. Houwer [7] w 1927 roku powiązał występowanie suchego zapalenia spojówek z zapaleniem stawów. W 1933 roku w Sztokholmie okulista Henryk Sjögren [8] opublikował monografię opisującą 13 chorych ze współwystępowaniem suchego zapalenia spojówek i zapalenia stawów. W badaniach histopatologicznych Morgan i Castleman [9] w 1953 roku dowiedli, że przypadki przedstawiane przez Mikulicza-Radeckiego, Sjögrena i innych lekarzy są spowodowane tą samą jednostką chorobową. Podział zespołu Sjögrena na pierwotny i wtórny dokonał Bloch i wsp. [10] w 1965 roku, w 1979 podtrzymał go i zdefiniował Moutsopoulos [11]. Pojęcia autoimmunologicznej egzokrynopatii wprowadzone przez Talala [12] i autoimmunologicznego zapalenia nabłonków zastosowane przez Skopulego i Moutsopoulosa [13] pozostają trafne co do opisu zarówno etiologii, jak i cech klinicznych zespołu. Aktualnie obowiązujące definicja i kryteria rozpoznania zespołu Sjögrena zostały opracowane przez *American-European Consensus Group* (AECG) [14] i *American College of Rheumatology* (ARC) [15].

Epidemiologia zaburzeń neurologicznych w zespole Sjögrena

Zajęcie układu nerwowego bywa jedną z pierwszych układowych manifestacji pSjS. Objawy deficytu neurologicznego mogą wyprzedzać pojawienie się suchości błon śluzowych, czyli osiowych objawów choroby, co zaobserwowano u 25–93% chorych [16, 17]. Na przykład zajęcie obwodowego układu nerwowego w grupie osób z neuropatią w przebiegu SjS stwierdzono w 93% przypadków przed ostatecznym ustaleniem rozpoznania choroby podstawowej [17]. Niekiedy cechy deficytu neurologicznego ujawniają się równocześnie z kserostomią i kseroftalmią (rzadko) lub dopiero po zdiagnozowaniu SjS [18, 19].

Szacunkowa częstość różnych objawów neurologicznych w SjS waha się w granicach 0–70% w zależności od analizowanych danych, zastosowanych kryteriów diagnostycznych i kwalifikacji pacjentów [17, 20–22]. U chorych z pSjS deficyt neurologiczny występuje w około 20% przypadków [23–25]. Uszkodzenie ośrodkowego układu nerwowego (OUN) w pSjS nie jest rzadkie, jednak częściej występują zaburzenia ze strony układu obwodowego; w obserwacji Carvajal i wsp. [24], odpowiednio: 5% *versus* 15%. Istnieją jednakże prace wskazujące, że zajęcie OUN w przebiegu SjS

może być porównywalnie częste do występowania zmian o charakterze obwodowym [26, 27]. Jak w swoich badaniach wykazali Kaplan i wsp. [28], najpowszechniejszą neurologiczną manifestacją kliniczną jest obwodowa neuropatia, która dotyka 10–28% pacjentów. Wartość ta jednak jest zapewne wyższa, gdyż zajęcie obwodowego układu nerwowego nie zawsze manifestuje się klinicznie. W badaniu obejmującym 62 pacjentów, u których przedmiotowy stan neurologiczny był prawidłowy, badanie neurograficzne w 58% przypadków potwierdziło elektrofizjologiczne cechy niemej klinicznie neuropatii [22]. Częstość uszkodzenia OUN u pacjentów z pSjS również nie jest jednoznaczna i w różnych badaniach określa się je jako: od „niewykrywalnego” po „dość częste” [26, 29]. Rozbieżności te można łatwo wytłumaczyć, biorąc pod uwagę brak powszechnie obowiązującej definicji zajęcia OUN, co pozwala między innymi na dowolność w interpretacji takich łagodnych objawów, jak ból głowy czy zaburzenia nastroju. Ponadto istotne wydają się: różnice w przyjmowanych kryteriach diagnostycznych, selekcja badanej populacji, a nawet szczególne zainteresowania poszczególnych grup badaczy czy stopień referencyjności ośrodków przeprowadzających analizę [29–31]. Wyniki dwóch niedawnych obserwacji dotyczących zajęcia OUN znacząco się różniły — wykazano w nich 67,5% [32] oraz 5,8% [33] powikłań neurologicznych w badanych grupach. Tak duże rozbieżności można częściowo tłumaczyć rekrutacją do badania pacjentów hospitalizowanych w różnych oddziałach szpitalnych. Do oddziałów neurologii i psychiatrii zgłaszają się chorzy ze skargami na dolegliwości ze strony układu nerwowego i wówczas odsetek powikłań neurologicznych jest duży. Na oddziałach reumatologii diagnostyka ukierunkowana jest na schorzenia tkanki łącznej, a zajęcie układu nerwowego rzadziej się obserwuje. Zaskakująco wysoki odsetek powikłań neurologicznych uzyskany przez Morreale’a i wsp. [32] można prawdopodobnie przypisać także przyjętej przez autorów szerokiej definicji manifestacji neurologicznej SjS, obejmującej również objawy powszechnie występujące, takie jak ból głowy czy przewlekłe zmęczenie.

Niektóre objawy neuropsychiatryczne pojawiające się w przebiegu schorzeń autoimmunologicznych mogą być wspólne dla kilku jednostek chorobowych. W badaniu porównującym zaburzenia neuropsychiatryczne u pacjentów z toczniem rumieniowatym układowym (SLE, *systemic lupus erythematosus*) i pSjS wykazano podobną

częstość występowania: bólu głowy (87% v. 78%, $p = 0,165$), zaburzeń poznawczych (46% v. 50%, $p = 0,273$), zaburzeń nastroju (26% v. 33%, $p = 0,376$), niepokoju (12% v. 4%, $p = 0,095$), neuropatii czaszkowej (1% v. 4%, $p = 0,339$) oraz drgawek (7% v. 3%, $p = 0,208$) [34]. Chorobę naczyń mózgowych obserwowano częściej w SLE niż pSjS (12% v. 3%, $p = 0,049$); lecz mononeuropatia (0% v. 8%, $p = 0,015$) i polineuropatia (18% v. 56%, $p < 0,001$) przeważały w pSjS. Pozwala to wnioskować, że część mechanizmów odpowiedzialnych za rozwój objawów neuropsychiatrycznych jest wspólna, a część odmienna dla tych jednostek chorobowych. W kolejnych badaniach stwierdzono, że wśród chorych z SjS odnotowuje się wyższe wskaźniki występowania zaburzeń poznawczych, depresji i przewlekłego zmęczenia, co ujemnie koreluje z jakością życia pacjentów [35, 36].

Czynniki predykcyjne uszkodzenia układu nerwowego w zespole Sjögrena

Obecnie wielu badaczy koncentruje się na poszukiwaniu potencjalnie predykcyjnych czynników, których obecność może wskazywać na wyższe prawdopodobieństwo zajęcia układu nerwowego w przebiegu SjS. Francuscy autorzy wykazali, że objawy neurologiczne częściej występują u pacjentów ze znacznie wyższą aktywnością choroby, z zapaleniem naczyń, wymagających podawania glikokortykosteroidów (GKS), leków immunosupresyjnych, rytuksymabu lub innych preparatów immunomodulujących [24]. Chociaż nie dowiedziono bezpośredniej roli autoprzeciwciał w uszkodzeniu układu nerwowego, stwierdzono jednak, że obecność przeciwciał skierowanych przeciwko antygenom SSA i SSB oraz przeciwciał anty-Ro/SSA była skorelowana z pojawieniem się deficytu neurologicznego [19, 25]. Wskazano również na statystycznie znamiennej zależności między zajęciem układu nerwowego a objawem Raynauda, uszkodzeniem nerek, krioglobulinemią i — co jest sprzeczne z przytoczonymi danymi — brakiem przeciwciał anty-Ro/SSA [25]. Jak wynika z dotychczasowych badań, pierwotna krioglobulinemia może być uznana jako samodzielny czynnik prognozujący ryzyko rozwoju zaburzeń neurologicznych, w szczególności neuropatii czuciowo-ruchowej i mnogiej mononeuropatii (*mononeuritis multiplex*) [25]. Zaobserwowano również, że nowe objawy neurologiczne znacznie częściej rozwijają się u chorych z wcześniejszym zajęciem układu nerwowego, co więcej, pełne ustąpienie ostrych objawów ośrodkowych

uzyskuje się niezwykle rzadko, a poprawa, jeśli występuje, ma charakter jedynie czasowy [24].

Neuropatie obwodowe w zespole Sjögrena

Uszkodzenie obwodowego układu nerwowego w przebiegu SjS manifestuje się jako:

- aksonalna neuropatia czuciowo-ruchowa;
- neuropatia ruchowa;
- neuropatia zwojów nerwowych;
- neuropatia cienkich włókien;
- mnoga mononeuropatia (*mononeuritis multiplex*);
- neuropatia nerwów czaszkowych.

Prawdopodobnie podłożem rozwoju mnogiej mononeuropatii, neuropatii ruchowej i aksonalnej neuropatii czuciowo-ruchowej jest zapalenie drobnych naczyń nerwów [37]. Taki patomechanizm uszkodzenia tłumaczy korelację tych jednostek chorobowych z zespołem Raynauda, zapaleniem naczyń skórnych i zajęciem nerek [25]. Neuropatia obejmująca zwoje czuciowe została powiązana z limfocytarnym naciekiem zwojów korzeni grzbietowych [25, 37, 38]. Te same patogenne mechanizmy są odpowiedzialne za uszkodzenie mózgowia i rdzenia kręgowego oraz zapalenie naczyń OUN [37].

Neuropatie obwodowe w SjS obejmują głównie zwoje korzeni grzbietowych rdzenia kręgowego oraz niezmielinizowane włókna nerwowe. W obrazie klinicznym skutkuje to odpowiednio ganglionopatią czuciową i bolesną neuropatią cienkich włókien [16].

Ganglionopatia czuciowa najczęściej objawia się jako parestezje, niestabilność chodu oraz trudności związane z precyzyjną motoryką kończyn i tułowia. Objawy te są spowodowane częściowym zniesieniem czucia głębokiego, czemu zwykle towarzyszy prawidłowa siła mięśniowa. Odruchy głębokie mogą być osłabione lub nieobecne. Niekiedy występuje ataksja czuciowa. Postuluje się, że w przebiegu ganglionopatii korzeni grzbietowych dochodzi także do zmian w obrębie sznurów tylnych rdzenia kręgowego [39, 40]. Przypuszczenie to potwierdzają badania obrazowe rezonansu magnetycznego (MRI, *magnetic resonance imaging*), wykazujące w sekwencji T2 obszary hiperintensywne, których lokalizacja i rozległość ściśle korelują z manifestowanymi klinicznie zaburzeniami sensorycznymi dotyczącymi głównie czucia głębokiego. Istnienie tego związku pozwala na wykorzystanie obrazów T2-zależnych badania MRI do oceny stopnia nasilenia zmian obejmujących neurony czuciowe

w przebiegu neuropatii związanej z SjS. Zaawansowanie zmian widocznych w MRI zwiększa się wraz z czasem trwania choroby, a także koreluje ze współistnieniem zaburzeń autonomicznych. Hiperintensywne obszary widoczne w MRI mogą także służyć do oceny potencjalnych korzyści wynikających z zastosowania intensywnego leczenia immunosupresyjnego — ich nieobecność wydaje się pozytywnym czynnikiem predykcyjnym [41].

Chorzy na neuropatię cienkich włókien zazwyczaj skarżą się na uczucie pieczenia, obejmujące często stopy i nasilające się w okresie spoczynku nocnego. Dodatkowo może wystąpić osłabienie/zniesienie percepcji bólu i/lub temperatury w obszarach z subiektywnymi fenomenami czuciowymi. Niekiedy obserwuje się także hiperalgezę lub allodynię. Odruchy głębokie najczęściej są obecne, a rutynowe wyniki badania przewodnictwa nerwowego pozostają prawidłowe. Zatem rozpoznanie neuropatii cienkich włókien bywa trudne, gdyż nie wyklucza go prawidłowy wynik przedmiotowego badania neurologicznego ani standardowej neurografii. Pomocne mogą się okazać biopsja skóry i charakterystyczny obraz histopatologiczny obejmujący zmniejszoną gęstość epidermalnych włókien nerwowych oraz zmiany w morfologii cienkich włókien [42]. Diagnostyczne mogą być również niestandardowe badania neurofizjologiczne, na przykład rozkład szybkości przewodzenia (CVD, *conduction velocity distribution*) w nerwie lub ocena neurosensoryczna określająca progi czucia temperatury i progi bólu spowodowanego temperaturą [43]. Wykazano różnice między idiopatyczną lub cukrzycową neuropatią cienkich włókien a neuropatią cienkich włókien w przebiegu SjS [44]. W pierwszych dwóch przypadkach uszkodzenie dominuje w dystalnych odcinkach nerwów, podczas gdy w SjS zmiany dotyczą włókien nerwowych położonych zarówno w obrębie proksymalnych, jak i dystalnych części kończyn [44].

W piśmiennictwie można spotkać zaledwie kilka opisów współistnienia SjS i zespołu Guillain-Barré (GBS, *Guillain-Barré syndrome*) [45, 46]. W jednym z przypadków GBS rozwinął się u kobiety w wieku 82 lat i był oporny na leczenie plazmaferezą [45]. Dopiero złożona terapia za pomocą dożylnych wlewów immunoglobulin (IVIG, *intravenous immunoglobulin*) i leku immunosupresyjnego (hydroksychlorochiny) okazała się skuteczna. Dlatego też zasadne wydaje się poszukiwanie SjS jako potencjalnej przyczyny opornego na plazmaferezę GBS.

Pierwszy przypadek neuromiotonii w przebiegu pSjS opisał Xiao [47]. Neuromiotonia jest rzadkim schorzeniem mogącym mieć podłoże immunologiczne. U chorych występuje nadwrażliwość nerwów obwodowych. Jej wynikiem jest stała spontaniczna aktywność mięśniowa, będąca następstwem powtarzających się wyładowań czynnościowych potencjałów ruchowych pochodzenia obwodowego.

Uszkodzenie nerwów czaszkowych w zespole Sjögrena

W SjS, w porównaniu z innymi chorobami autoimmunizacyjnymi, neuropatia nerwu wzrokowego jest bardzo rzadką manifestacją neurologiczną. Dokładna częstość występowania tej patologii nie jest znana. Gono i wsp. [48] stwierdzili cechy neuropatii nerwu II u 18% chorych z SjS, jednakże badana przez nich grupa była niewielka i obejmowała jedynie 32 pacjentów. Dotychczasowa wiedza na temat zajęcia nerwu wzrokowego w SjS pochodzi głównie z opisów kazuistycznych lub prac opartych na małych grupach chorych. Na podstawie tych obserwacji można wyróżnić zapalenie nerwu II ostre, podostre lub postępujące oraz neuropatię rozpatrywaną w kontekście spektrum zapalenia rdzenia i nerwów wzrokowych (NMO, *neuromyelitis optica*) [49, 50]. U ponad 80% opisanych chorych neuropatia jest obustronna, ma przebieg podostry, postępujący, a u niektórych osób może na wiele lat wyprzedzać objawy kliniczne SjS [50]. Etiologia tych zmian nie została wyjaśniona. Część autorów sugeruje udział mechanizmu o charakterze *vasculitis* małych naczyń w obrębie siatkówki i nerwu II [51]. Taką etiologię miałyby tłumaczyć przypadki, w których w angiografii fluoresceinowej stwierdzano cechy ostrego lub przewlekłego niedokrwienia siatkówki [52]. Kadota i wsp. [53] opisali kobietę w wieku 63 lat z pozagałkowym zapaleniem nerwu wzrokowego, u której w badaniu MRI stwierdzono nacieki zapalne i niecałkowite, niecharakterystyczne wzmocnienie kontrastowe lewego nerwu wzrokowego. Na podstawie przeprowadzonych badań u chorej rozpoznano SjS, a w kilkuletniej obserwacji obraz MR nie zmienił się mimo leczenia systemowego. W etiologii tej neuropatii autorzy sugerowali udział kompleksów immunologicznych z obecnością nacieków zapalnych. Z piśmiennictwa wynika, że uszkodzenie nerwu wzrokowego w przebiegu SjS jest odporne na leczenie [54, 55].

Pojedyncze doniesienia opisywały związek SjS ze spektrum NMO, które może współistnieć

z chorobami autoimmunizacyjnymi. Park i wsp. [56] w grupie 106 chorych z NMO w 18,9% przypadków stwierdzili przeciwciała przeciwko antygenom SSA. Ich obecność była istotnie związana z występowaniem przeciwciał przeciw akwaporynie 4. Autorzy nie znaleźli istotnych różnic w przebiegu NMO, rokowaniu ani zajęciu układu nerwowego w grupie chorych z przeciwciałami anty-SSA lub bez nich. Masuda i wsp. [57] wykazali, że przeciwciała specyficzne dla SJS istotnie częściej występują u pacjentów z NMO w porównaniu z chorymi ze stwardnieniem rozsianym (31% v. 10%). Sugerowali, że obecność tych przeciwciał może modulować przebieg choroby i odpowiada za znamienne nasilenie neuropatii nerwu wzrokowego w przebiegu NMO.

W przypadkach neuropatii nerwu II u chorych z SJS obserwowano bardzo słabą odpowiedź na leczenie steroidami, natomiast odpowiedź na leczenie immunoglobulinami lub innymi lekami immunosupresyjnymi była nieznacznie tylko lepsza [50]. Niekiedy, mimo początkowej poprawy po podaniu GKS, z czasem następowała stała progresja objawów, która prowadziła do całkowitej ślepoty [52]. U dzieci i młodych dorosłych z SJS opisywano dobre efekty po łącznym zastosowaniu cyklofosfamid i steroidów [58]. W przypadkach współistnienia SJS i NMO postępowaniem z wyboru jest leczenie rytuksymabem.

Zajęcie nerwów gałkoruchowych obserwowano zarówno jako pierwszy objaw SJS, jak i w przypadkach już zdiagnozowanych, w tym również gdy objawy oczne towarzyszyły innym zaburzeniom neurologicznym, takim jak ataksja mózdkowa czy zapalenie mózgu i opon mózgowo-rdzeniowych [21, 59]. Lui i wsp. [60] opisali chorego w wieku 59 lat hospitalizowanego z powodu lewostronnego bólu głowy, diplopii i lewostronnej ptozy. Badania obrazowe, badania płynu mózgowo-rdzeniowego i laboratoryjne nie wykazały istotnych nieprawidłowości z wyjątkiem podwyższonego stężenia przeciwciał przeciwjądrowych (ANA, *anti-nuclear antibodies*), anty-PR3, anty-Ro, anty-La. Wyniki testu Schirmera, biopsji gruczołu ślinowego oraz stwierdzone zaburzenia immunologiczne pozwoliły na rozpoznanie pierwotnego SJS z izolowanym porażeniem nerwu III. Poprawę uzyskano po 2 miesiącach leczenia prednizolonem i azatiopryną. U nielicznych chorych opisano izolowaną neuropatię nerwu VI. W przypadkach tych charakterystyczne objawy gałkoruchowe również ustąpiły po zastosowaniu terapii immunosupresyjnej [61, 62].

Neuropatia nerwu trójdzielnego należy do dobrze poznanych neurologicznych powikłań SJS, czasami bywa jego pierwszą manifestacją [63]. Wśród chorych z uszkodzeniem obwodowego układu nerwowego, w 16% przypadków obserwowano izolowaną neuropatię trójdzielną. Typowo zajęcie nerwu V jest jednostronne i charakteryzuje się powolną progresją [17]. Niektóre cechy tej neuropatii, jak chociażby charakterystyczne, wyłącznie czuciowe objawy czy też częste współwystępowanie z czuciową ataksją neuropatyczną, sugerują, że może ona stanowić formę czuciowej ganglionopatii obejmującej nerwy czaszkowe [17]. Istnieją jednak publikacje podważające teorię wyłącznie czuciowego charakteru neuropatii nerwu trójdzielnego w SJS, opisujące kliniczne i radiologiczne dowody zajęcia części ruchowej tego nerwu [64]. Doniesienia te wskazują na inny patomechanizm uszkodzenia, na przykład zapalenie naczyń.

Neuropatia nerwu VIII jest opisywana przede wszystkim jako objaw izolowany [21, 26, 65]. Dowiedziono, że pSJS jest związany z czuciowo-nerwowym pogorszeniem słuchu pochodzenia ślimakowego, obejmującym przede wszystkim wysokie częstotliwości [66]. Postępujący niedosłuch u chorych z SJS jest bardziej powszechny niż w populacji ogólnej i koreluje z poziomem przeciwciał cytoplazmatycznych [67]. Wykazano częstsze występowanie przeciwciał antykardiolipinowych u chorych z SJS i ubytkiem słuchu niż bez ubytku [68]. Zjawisko to sugeruje autoimmunologiczne podłoże uszkodzenia ucha wewnętrznego i było również obserwowane w przebiegu innych chorób autoimmunizacyjnych. Etiologia tego zespołu jest niejasna, ale dobra reakcja na leczenie GKS i nawrotowy charakter sugerują jej związek z zaburzeniami układu odpornościowego. Schorzenie najczęściej dotyczy kobiet w wieku 20–40 lat. Objawy kliniczne obejmują zwykle obustronny niedosłuch odbiorczy, rozwijający się w ciągu kilku tygodni lub miesięcy, szumy uszne oraz u połowy chorych — nasilone objawy przedsiolkowe [69].

Uszkodzenie układu autonomicznego w zespole Sjögrena

Zaburzenia czynności układu autonomicznego mogą wystąpić nawet u 50% chorych na SJS [70]. Na szczególną uwagę zasługuje obustronne rozszerzenie źrenicy z leniwą reakcją na światło, zbieżność i akomodację (źrenice Adiego), co może być traktowane jako wczesny objaw SJS [17, 71].

Jest on spowodowany autoimmunologicznym zapaleniem przywspółczulnego zwoju rzęskowego. Niekiedy żrenicy Adiego towarzyszy brak odruchów ścięgnistych, co określane jest mianem zespołu Holmesa-Adiego. U chorych mogą również wystąpić: hipotonia ortostatyczna, zaburzenia potliwości (hipo- lub anhydroza), zaburzenia sercowo-naczyniowe, jelitowe lub suchy kaszel. Jako pierwszą manifestację zespołu Sjögrena opisano także zespół tylnej odwracalnej encefalopatii (PRES, *posterior reversible encephalopathy syndrome*), spowodowany gwałtownym wzrostem ciśnienia tętniczego, będący wynikiem dysfunkcji autonomicznej [72].

Etiopatogeneza uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego w zespole Sjögrena

W piśmiennictwie wyróżniane są trzy potencjalne mechanizmy patogenetyczne dla objawów ośrodkowego deficytu neurologicznego w przebiegu SjS. Jeden z nich, opisany przez Bakchin i wsp. [73], jest następstwem śródczaszkowych nacieków komórek jednojądrzastych. Autorzy oparli swoją teorię na wynikach pośmiertnego badania chorego na SjS, u którego rozwinęły się: ataksja, zaburzenia gałkoruchowe i napady drgawkowe. Pozostałe hipotezy zakładają nieprawidłowości powstałe na skutek działania przeciwciał przeciweuronalnych i anti-Ro oraz zmiany o charakterze niedokrwiennym, wynikające z zapalenia drobnych naczyń [74–76].

W 2002 roku opublikowano opis chorej z SjS w wieku 55 lat, u której stwierdzono osłabienie mięśni, ataksję mózdkową oraz ciężkie zaburzenia depresyjne [77]. W surowicy i płynie mózgowo-rdzeniowym pacjentki zidentyfikowano przeciwciała reagujące z neuronami ruchowymi rdzenia kręgowego, komórkami Purkiniego i neuronami kory mózgowej. Przypadek ten jest potwierdzeniem teorii zakładającej patogenetyczny związek autoprzeciwciał z uszkodzeniem obwodowego układu nerwowego i OUN. Potwierdzono także wpływ SjS na układ hormonalny. U chorych z pSjS znacznie częściej występuje niedoczynność osi podwzgórze–przysadka–nadnercza [78]. Dysfunkcja ta może częściowo tłumaczyć zaburzenia nastroju stwierdzane w tej grupie pacjentów.

Uszkodzenie ośrodkowego układu nerwowego w zespole Sjögrena

W SjS może się rozwinąć uszkodzenie półkuła mózgu, pnia mózgu, mózdku oraz rdzenia kręgowego [26, 37, 79]. Zmiany chorobowe mogą

mieć charakter rozlany lub ogniskowy. Objawy powiązane z uszkodzeniem ogniskowym obejmują: zaburzenia mowy (afazję, dyzartrię), widzenia, czucia lub ruchu, zespół pniowy czy też mózdkowy. Zmiany rozlane przybierają postać: ostrego/podostrego zapalenia mózgu, aseptycznego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, deficytów funkcji poznawczych oraz zaburzeń neuropsychiatrycznych [80]. Niezwykle rzadko neurologiczna manifestacja SjS może się ujawniać gwałtownie, w sposób podostry i bezpośrednio zagrażający życiu [37].

W przebiegu SjS mogą występować zmiany dotyczące zarówno istoty szarej (zanik), jak i białej. Te ostatnie stwierdza się u około 49% chorych, u których podejrzewa się zajęcie układu nerwowego [81]. Zmiany mogą mieć charakter naczyniowy lub rzadziej — zapalno-demielinizacyjny, który częściej się pojawia u pacjentów młodszych, nieobciążonych nadciśnieniem tętniczym ani z obniżonym szacunkowym współczynnikiem filtracji kłębuszkowej. W 80% przypadków uszkodzenie istoty białej ma charakter naczyniowy, a do czynników predykcyjnych ich wystąpienia zalicza się nadciśnienie tętnicze i podwyższone stężenie cholesterolu frakcji HDL (*high-density lipoprotein*) [81]. W badaniach wskazuje się, że zmiany częściej obserwuje się u pacjentów ze słabiej wyrażonymi zaburzeniami immunologicznymi — szczególnie przy braku przeciwciał anti-Ro/La [26, 81]. Właściwie rozróżnienie typu zmian w istocie białej jest niezbędne do włączenia skutecznego leczenia. Pomyłki diagnostyczne mogą być przyczyną podjęcia agresywnej terapii błędnie rozpoznanego zapalenia naczyń lub choroby demielinizacyjnej.

Wśród zespołów neurologicznych w przebiegu SjS, w których dominowało uszkodzenie rdzenia kręgowego, opisywano: poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego (*myelitis transversa*), zespół Browna-Sequarda, pęcherz neurogeny, chorobę neuronu ruchowego oraz NMO, łącznie z charakterystycznym zapaleniem nerwów wzrokowych [80, 82, 83]. Poprzeczne uszkodzenie rdzenia kręgowego należy do rzadkich objawów SjS, a częstość jego występowania szacuje się poniżej 1% [84]. Schorzenie to typowo manifestuje się niedowładem kończyn, zaburzeniami czucia oraz porażeniem jelit i/lub pęcherza moczowego. Charakterystyczne dla SjS jest zajęcie procesem chorobowym odcinka długości ponad 3 segmentów rdzenia kręgowego, zwykle w części szyjnej i/lub piersiowej. Kahlenberg i wsp. [85] w grupie

34 chorych z SjS stwierdzili uszkodzenie obejmujące całą długość rdzenia w 6% przypadków, zmiany wyłącznie w odcinku szyjnym w 15%, wyłącznie w odcinku piersiowym w 21%, a zarówno w odcinku szyjnym, jak i piersiowym u 59% pacjentów. Poprzeczne zapalenie rdzenia może niekiedy współistnieć z podoстрыm zapaleniem mózgu [86]. W takim przypadku w badaniu MRI wykazano zmiany w obu torebkach wewnętrznych, prawym wzgórzcu oraz obrzęk rdzenia kręgowego od odcinka szyjnego do lędźwiowego. Choroba manifestowała się między innymi silnym neuropatycznym bólem obejmującym całe ciało, a zmniejszenie dolegliwości bólowych uzyskano, podając leki przeciwpadaczkowe i przeciwdepresyjne (gabapentynę, karbamazepinę, wenlafaksynę).

Encefalopatia występująca niekiedy w przebiegu SjS, ze względu na różnorodność możliwych objawów, stanowi wyzwanie diagnostyczne. Różnicowanie może obejmować nawet choroby prionowe [87]. Należy zwrócić uwagę na SjS jako ewentualne podłoże zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych ze względu na możliwość zastosowania skutecznej terapii immunosupresyjnej [59]. Nieliczne doniesienia wskazują, że podostre aseptyczne zapalenie opon i mózgu może się pojawić nawet u pacjentów, u których nie występują objawy suchości błon śluzowych. W obrazie klinicznym mogą dominować zaburzenia pamięci i świadomości [88]. W fazie aktywnego zapalenia badanie MRI uwidacznia hiperintensywne zmiany obejmujące korę i przyległą istotę białą [88]. Zmiany te zwykle wycofują się po leczeniu GKS. Niestety nie w każdym przypadku zajęcia mózgowia terapia immunosupresyjna jest skuteczna — przedstawiano między innymi duże zmiany martwiczo-demielinizacyjne istoty białej mózdzku i pnia mózgu, które się utrzymywały mimo podania prednizolonu [89].

W literaturze można odnaleźć opisy przypadków, kiedy to pierwszym objawem pSjS był rzekomy guz mózgu [90]. W spektrum objawów SjS znajdują się również waskulopatie, także naczyniowe, które dotyczą pacjentów, u których nie występują powszechnie znane czynniki ryzyka udaru. Obserwowano tętniakowate poszerzenie lub zwężenie/okluzję naczyń wewnątrzczaszkowych [91, 92]. W niektórych przypadkach konieczna jest interwencja neurochirurgiczna, choć gdy zmiana dotyczy pojedynczego naczynia, udaje się uzyskać dobry efekt dzięki właściwej terapii immunomodulującej [91].

Padaczka

Jedną z manifestacji neurologicznych SjS jest padaczka. Napady nie mają często charakterystycznej morfologii i nie zawsze można ustalić lokalizację ogniska padaczkowego. Do rzadko opisywanych postaci należą zespół Kożewnikowa lub padaczka współwystępująca z dysfunkcją autonomiczną [92, 93]. Wśród pacjentów z pSjS stwierdzono obniżony próg drgawkowy oraz wzmożoną pobudliwość kory mózgowej, co obserwuje się jako zwiększoną amplitudę endogennych potencjałów wywołanych (ERP, *event-related potentials*). Zjawisko to może tłumaczyć zwiększoną częstość występowania napadów padaczkowych w SjS [94]. Wykazano, że obecność schorzeń o etiologii autoimmunologicznej może aż 4-krotnie zwiększać ryzyko wystąpienia padaczki [95]. W badaniach populacyjnych obejmujących ponad 2 mln pacjentów stwierdzono, że wśród chorych na schorzenia autoimmunologiczne aż 17,5% cierpi na padaczkę. Udokumentowano związek między występowaniem zespołów manifestujących się drgawkami i schorzeniami autoimmunologicznymi, takimi jak SLE, autoimmunizacyjne zapalenie tarczycy typu Hashimoto, zapalenie mózgu Rasmussena i zapalenie układu limbicznego [94, 95].

Diagnostyka neurologiczna zespołu Sjögrena — szczególna rola potencjałów wywołanych

Dobór badań pomocniczych w SjS zależy od stwierdzanych powikłań neurologicznych. U niektórych chorych pomocne może się okazać badanie płynu mózgowo-rdzeniowego. W tych przypadkach najczęściej limfocytoza nie przekracza 50 komórek. W okresie aktywności choroby indeks immunoglobuliny G może być podwyższony nawet u 50% pacjentów. Zgodnie z badaniem Parda i wsp. [96] u około 1/4 chorych (26% w neuropatii obwodowej, 20% w neuropatii nerwów czaszkowych, 25% w przypadkach zajęcia OUN) stwierdza się także prążki oligoklonalne, które mogą zniknąć po leczeniu GKS [65, 97].

Ważnym badaniem wykorzystywanym w diagnostyce zmian ośrodkowych jest MRI. W tym celu stosowane są przede wszystkim sekwencje T2 i FLAIR (*fluid-attenuated inversion recovery*). Uwidaczniają one ogniska hiperintensywne w istocie białej zlokalizowane podkorowo i okołokomorowo, mogące przypominać zmiany obserwowane w przebiegu stwardnienia rozsianego [29, 97]. Lokalizacja i charakter zmian mogą utrudniać ustalenie ostatecznego rozpoznania choroby, zwłaszcza że w piśmiennictwie istnieją doniesie-

nia o zwiększonej częstości występowania pSjS u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym [29]. Cechami różnicującymi oba schorzenia i przemaszającymi za rozpoznaniem pSjS są: starszy wiek pacjenta, współistnienie uszkodzenia obwodowego układu nerwowego lub nerwów czaszkowych, nieliczne prążki oligoklonalne w płynie mózgowo-rdzeniowym lub ich brak, brak zmian w ciele modzelowatym, a także ognisko uszkodzenia obejmujące kilka segmentów rdzenia kręgowego [98].

Zmiany w OUN mogą być także monitorowane za pomocą ultrasonografii. Morreale i wsp. [99], wykorzystując badanie przezczaszkowe badanie dopplerowskie (TCD, *transcranial Doppler*), stwierdzili obecność wewnątrzczaszkowych zaburzeń hemodynamicznych w SjS. W grupie chorych wykazali znamienne wyższe wartości wskaźnika pracy serca (MPI, *mean pulsatility index*) i wskaźnika ciśnienia skurczowego do rozkurczowego (S-DR, *systolic-diastolic ratio*) dla tętnic środkowych mózgu. Co więcej, wzrost S-DR korelował z występowaniem zaburzeń neuropsychologicznych i obecnością przeciwciał anty-SSA, sugerując udział odpowiedzi immunologicznej w powstawaniu wczesnych zmian w hemodynamice mózgowej. Uszkodzenie śródbłonna, a następnie ściany naczyń tętniczych może być więc odpowiedzialne za zwiększenie oporu w tętniczkach zaopatrujących OUN z następczą hipoperfuzją.

Jedną z metod wykorzystywanych w diagnostyce i monitorowaniu zaburzeń neurologicznych w przebiegu SjS są multimodalne potencjały wywołane (MMEP, *motor evoked potentials*) [1, 65, 100, 101]. Wykazano, że u około 50% pacjentów ze zmianami w OUN związanymi z SjS można wykazać przynajmniej jeden nieprawidłowy wynik MMEP. Hietaharju i wsp. [100] wśród 48 chorych z SjS w 12% przypadków zarejestrowali subklinicznie nieprawidłowe wzrokowe potencjały wywołane (VEP, *visual evoked potentials*), a u prawie połowy badanych (48%) — patologiczny zapis elektroencefalograficzny. W kolejnym doniesieniu nieprawidłowe wartości somatosensorycznych potencjałów wywołanych (SSEP, *somatosensory evoked potentials*) z nerwu strzałkowego opisano tylko u jednego z 20 pacjentów z pSjS, u którego nie było objawów zajęcia układu nerwowego [101]. W pracy Gökçay i wsp. [102] z 2009 roku wykazano w grupie 90 chorych z pSjS nieprawidłowe SSEP po stymulacji nerwu pośrodkowego mimo braku obwodowej neuropatii. W przypadkach tych VEP i słuchowe pniowe

potencjały wywołane (BAEP, *brainstem auditory evoked potentials*) nie były zmienione, natomiast średnia interlatencja N9–N13 oraz latencje bezwzględne załamków N13 i N20 SSEP były znamienne dłuższe u pacjentów w porównaniu z grupą kontrolną osób zdrowych. Co ciekawe, latencje załamków N9 mierzone w punkcie Erba były prawidłowe, podobnie jak interlatencja N13–N20. Wyniki te wskazują na zajęcie w SjS głównych gałęzi czuciowych neuronów obwodowych. Badania SSEP potwierdzają także zaburzenia funkcji zwojów korzeni grzbietowych, których pierwotne nacieczenie przez limfocyty T jest postulowanym obecnie mechanizmem rozwoju czuciowej neuropatii ataktycznej w przebiegu SjS [103]. W badaniach własnych stwierdzono istotne wydłużenie latencji i wzrost amplitudy fali P100 VEP, wydłużenie interlatencji I–V i III–V z obniżeniem amplitudy załamka V BAEP u chorych z SjS w porównaniu z grupą kontrolną.

Badanie potencjałów wywołanych może w niektórych przypadkach przewyższać badania obrazowe. Fushimi i wsp. [104] opisali chorą z podostrą poprzeczną mielopatią w przebiegu SjS, u której badanie MRI kręgosłupa nie wykazało żadnych zmian. Badanie SSEP pozwoliło natomiast rozpoznać uszkodzenie piersiowego odcinka kręgosłupa (brak odpowiedzi z nerwu piszczelowego przy prawidłowych SSEP z nerwu pośrodkowego). Rozpoznanie okazało się prawidłowe — po trzech kursach GKS uzyskano poprawę kliniczną widoczną także w kontrolnych zapisach SSEP.

Badanie ERP jest wykorzystywane do oceny funkcji poznawczych w wielu chorobach neurodegeneracyjnych, metabolicznych, naczyniowych, zapalnych jak również reumatycznych [105, 106]. Istotnym i powszechnie analizowanym ERP jest potencjał P300. Zaobserwowano wydłużenie latencji fali P300, a także N200 u pacjentów z pSjS bez objawów ośrodkowego deficytu neurologicznego, z prawidłowym wynikiem testu Krótkiej Skali Oceny Stanu Psychicznego (MMSE, *Mini-Mental State Examination*) [105]. Dodatkowo czas latencji korelował z czasem trwania choroby. Dane te świadczą o możliwości rozwoju zaburzeń poznawczych w SjS nawet w przypadku braku klinicznych cech uszkodzenia układu nerwowego.

Szczególnie znaczenie w ocenie uszkodzenia obwodowego układu nerwowego ma badanie neurograficzne, o którym wspomniano, omawiając poszczególne neuropatie w przebiegu SjS.

Leczenie powikłań neurologicznych w zespole Sjögrena

Jak dotąd nie pojawiły się wytyczne proponujące szczególny rodzaj terapii dedykowany pacjentom z zaburzeniami neurologicznymi w przebiegu zespołu Sjögrena. W zespole tym często jako leczenie pierwszego rzutu stosowane są GKS. Niestety, nie zawsze leki te pozwalają uzyskać zadowalającą poprawę kliniczną, dlatego też zastosowanie znajduje politerapia za pomocą dodanych do GKS innych leków immunosupresyjnych, na przykład cyklofosfamidu [107]. Stosunkowo często obserwuje się niewielką odpowiedź obwodowej neuropatii na podanie GKS [17, 26]. W przypadku bolesnej neuropatii czuciowej czy radikulopatii korzystne może okazać się leczenie za pomocą IVIG. Rist i wsp. [108] w badaniu opublikowanym w 2011 roku wykazał skuteczność IVIG w 42% przypadków z obwodowej neuropatii w przebiegu SjS (oceniającą za pomocą Zmodyfikowanej Skali Rankina). Pozytywna odpowiedź na terapię nie była jednak jednorodna — największą korzyść z leczenia odnieśli pacjenci z neuropatią czuciowo-ruchową oraz neuropatią czuciową bez ataksji. Mori i wsp. [109] donosili o podobnie zróżnicowanej odpowiedzi na IVIG i GKS u chorych z neuropatią i SjS. Glikokortykosteroidy są efektywniejsze w przypadku wieloogniskowej mononeuropatii lub neuropatii nerwów czaszkowych, natomiast bolesna neuropatia czuciowa, parestezje i inne objawy radikulopatii wykazują korzystniejszą odpowiedź na leczenie IVIG [109]. Skutecznym leczeniem powikłań neurologicznych może być stosowanie rytuksymabu — poprawę obserwowano u 65% chorych po trzech miesiącach terapii. Najlepsze wyniki dotyczyły pacjentów z krio-globulinemią i uszkodzeniem obwodowego układu nerwowego w przebiegu zapalenia naczyń [110].

Objawy dysfunkcji OUN, częściej niż zajęcie obwodowego układu nerwowego (78% v. 26%), może prowadzić do ciężkiej niepełnosprawności (*Modified Oxford Handicap Scale 2*) [26]. Ważna jest zatem wczesna diagnostyka nawet subklinicznych zaburzeń pochodzenia ośrodkowego. Terapia powikłań ośrodkowych ma w dużej mierze charakter empiryczny. Govoni i wsp. [111] proponują zastosowanie różnych strategii terapeutycznych w zależności od klinicznej manifestacji choroby. W przypadku stabilnej, samoograniczającej się choroby nie jest wymagane żadne leczenie. Przy progresji objawów klinicznych lub cechach aktywności choroby w badaniach pomocniczych (MRI, badania płynu mózgowo-rdzeniowego)

należy wdrożyć leczenie GKS i dożylnymi pulsami cyklofosfamidu (raz miesięcznie, przez 6–12 miesięcy, z możliwością wydłużenia leczenia do 2 lat, w zależności od odpowiedzi klinicznej) [111]. Wśród innych leków immunosupresyjnych wymienia się azatioprynę, metotreksat lub cyklosporynę. Canhão i wsp. [112] opisali również korzystny efekt IVIG u pacjentów z SjS i zapaleniem naczyń OUN. Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne należy stosować ostrożnie z powodu efektu cholinolitycznego w postaci nasilenia suchości błon śluzowych [111].

Badania dowodzą istnienia nierozzerwalnego związku między występowaniem SjS a zaburzeniami neurologicznymi, których rozwój wydaje się wpisany w naturalną historię choroby. Mnogość objawów, a także wyniki badań wskazują na obecność zmian subklinicznych sugerujących prawdopodobne niedoszacowanie zajęcia układu nerwowego w przebiegu tej choroby. Zespół Sjögrena może się charakteryzować różnorodnymi objawami neurologicznymi, co wymaga szczegółowej diagnostyki, a ze względu na niejednorodną odpowiedź na leczenie stanowi wyzwanie terapeutyczne. Z tego powodu konieczne jest multidyscyplinarne podejście do diagnostyki i leczenia chorych na SjS.

PIŚMIENNICTWO

- Alexander EL. Neurologic disease in Sjogren's syndrome: mononuclear inflammatory vasculopathy affecting central/peripheral nervous system and muscle. *Rheum Dis Clin North Am.* 1993; 19(4): 869–908, indexed in Pubmed: [8265827](#).
- Niemelä RK, Hakala M. Primary Sjögren's syndrome with severe central nervous system disease. *Semin Arthritis Rheum.* 1999; 29(1): 4–13, doi: [10.1016/s0049-0172\(99\)80033-x](#), indexed in Pubmed: [10468410](#).
- Tincani A, Andreoli L, Cavazzana I, et al. Novel aspects of Sjögren's syndrome in 2012. *BMC Med.* 2013; 11: 93, doi: [10.1186/1741-7015-11-93](#), indexed in Pubmed: [23556533](#).
- Leber T. *Preparate zu dem Vortag über Entstehung der Netzhautablosung und über verschiedene Hornhautaffectionen.* Ber. Ophthalmol. Ges. Heidelberg. 1882; 14: 165–166.
- Talal N. Sjögren's syndrome: an historical perspective. *Ann Med Interne (Paris).* 1998; 149(1): 4–6, indexed in Pubmed: [11490516](#).
- Hadden WB. On 'dry mouth', or suppression of the salivary and buccal secretion. *Trans Clin Soc Lond.* 1888; 20: 176–179.
- Houwer AW. M. Keratitis filamentosa and chronic arthritis. *Trans Ophthalmol Soc UK.* 1927; 47: 88.
- Sjögren H. Zur Kenntnis der keratoconjunctivitis sicca (keratitis filiformis bei Hypofunction der Tranendrüsen). *Acta Ophthalmol.* 1933; 11:1.
- Morgan WS, Castelman B. A clinicopathologic study of Mikulicz's disease. *Am J Pathol.* 1953; 29: 471–503, indexed in Pubmed: [13040489](#).
- Bloch KJ, Buchanan WW, Wohl MJ, et al. Sjogren's syndrome. A clinical, pathological and serological study of sixty-two cases. *Med (Balt).* 1965; 44(6): 187–231, indexed in Pubmed: [14315274](#).
- Moutsopoulos HM, Buchanan WW, Wohl MJ, et al. Differences in the clinical manifestations of sicca syndrome in the presence and absence of rheumatoid arthritis. *Am J Med.* 1979; 66(5): 733–736, indexed in Pubmed: [443249](#).
- Talal N. Recent developments in the immunology of Sjögren's syndrome (autoimmune exocrinopathy). *Scand J Rheumatol Suppl.* 1986; 61: 76–82, indexed in Pubmed: [3296158](#).

13. Skopouli FN, Moutsopoulos HM. Autoimmune epithelitis: Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. 1994; 12(Suppl 11): S9–11, indexed in Pubmed: [7768059](#).
14. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, et al. European Study Group on Classification Criteria for Sjögren's Syndrome. 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(6): 554–558, doi: [10.1136/ard.61.6.554](#), indexed in Pubmed: [12006334](#).
15. Shiboski SC, Shiboski CH, Criswell LA, et al. Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance (SICCA) Research Groups. American College of Rheumatology Classification Criteria for Sjögren's Syndrome: a Data-Driven, Expert Consensus Approach in the Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance Cohort. *Arthritis Care Res*. 2012; 64(4): 475–487, doi: [10.1002/acr.21591](#), indexed in Pubmed: [22563590](#).
16. Gono T, Kawaguchi Y, Katsumata Y, et al. Clinical manifestations of neurological involvement in primary Sjögren's syndrome. *Clin Rheumatol*. 2011; 30(4): 485–490, doi: [10.1007/s10067-010-1458-7](#), indexed in Pubmed: [20393864](#).
17. Mori K, Iijima M, Koike H, et al. The wide spectrum of clinical manifestations in Sjögren's syndrome-associated neuropathy. *Brain*. 2005; 128(Pt 11): 2518–2534, doi: [10.1093/brain/awh605](#), indexed in Pubmed: [16049042](#).
18. Grant IA, Hunder GG, Homburger HA, et al. Peripheral neuropathy associated with sicca complex. *Neurology*. 1997; 48(4): 855–862, indexed in Pubmed: [9109867](#).
19. Stell R, Zilko PJ, Carroll WM. Chronic sensory neuropathy with anti-Ro antibodies without clinical features of Sjögren's syndrome. *J. Clin. Neuroscience*. 1998; 5(1): 110–112, doi: [10.1016/s0967-5868\(98\)90219-3](#), indexed in Pubmed: [18644305](#).
20. Alexander EL, Provost TT, Stevens MB, et al. Neurologic complications of primary Sjögren's syndrome. *Medicine*. 1982; 61(4): 247–257, indexed in Pubmed: [6283302](#).
21. Govoni M, Bajocchi G, Rizzo N, et al. Neurological involvement in primary Sjögren's syndrome: clinical and instrumental evaluation in a cohort of Italian patients. *Clin Rheumatol*. 1999; 18(4): 299–303, doi: [10.1007/s100670050105](#), indexed in Pubmed: [10468169](#).
22. Gøransson LG, Herigstad A, Tjensvoll AB, et al. Peripheral neuropathy in primary sjogren syndrome: a population-based study. *Arch Neurol*. 2006; 63(11): 1612–1615, doi: [10.1001/archneur.63.11.1612](#), indexed in Pubmed: [17101831](#).
23. Carvajal Alegria G, Guellec D, Devauchelle-Pensec V, et al. Is there specific neurological disorders of primary Sjögren's syndrome? *Joint Bone Spine*. 2015; 82(2): 86–89, doi: [10.1016/j.jbspin.2014.04.002](#), indexed in Pubmed: [24956988](#).
24. Carvajal Alegria G, Guellec D, Mariette X, et al. Epidemiology of neurological manifestations in Sjögren's syndrome: data from French ASSESS Cohort. *RMD Open*. 2016; 2(1): e000179, doi: [10.1136/rmdopen-2015-000179](#), indexed in Pubmed: [27110384](#).
25. Jamilloux Y, Magy L, Hurtevent JF, et al. Immunological profiles determine neurological involvement in Sjögren's syndrome. *Eur J Med*. 2014; 25(2): 177–181, doi: [10.1016/j.ejim.2013.10.005](#), indexed in Pubmed: [24176941](#).
26. Delalande S, de Seze J, Fauchais AL, et al. Neurologic manifestations in primary Sjögren syndrome: a study of 82 patients. *Med (Balt)*. 2004; 83(5): 280–291, doi: [10.1097/01.md.0000141099.53742.16](#), indexed in Pubmed: [15342972](#).
27. Moreira I, Teixeira F, Martins Silva A, et al. Frequent involvement of central nervous system in primary Sjögren syndrome. *Rheumatol Int*. 2015; 35: 289–294, doi: [10.1007/s00296-014-3097-9](#).
28. Kaplan JG, Rosenberg R, Reinitz E, et al. Invited review: peripheral neuropathy in Sjögren's syndrome. *Muscle Nerve*. 1990; 13(7): 570–579, doi: [10.1002/mus.880130703](#), indexed in Pubmed: [2167450](#).
29. Soliotis FC, Mavragani CP, Moutsopoulos HM. Central nervous system involvement in Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2004; 63(6): 616–620, doi: [10.1136/ard.2003.019497](#), indexed in Pubmed: [15140765](#).
30. Moutsopoulos HM, Sarmas JH, Talal N. Is central nervous system involvement a systemic manifestation of primary Sjögren's syndrome? *Rheum Dis Clin North Am*. 1993; 19(4): 909–912, indexed in Pubmed: [8265828](#).
31. Ioannidis JP, Moutsopoulos HM. Sjögren's syndrome: too many associations, too limited evidence. The enigmatic example of CNS involvement. *Semin Arthritis Rheum*. 1999; 29(1): 1–3, doi: [10.1016/s0049-0172\(99\)80032-8](#), indexed in Pubmed: [10468409](#).
32. Morreale M, Marchione P, Giacomini P, et al. Neurological involvement in primary Sjögren syndrome: a focus on central nervous system. *PLoS One*. 2014; 9(1): e84605, doi: [10.1371/journal.pone.0084605](#), indexed in Pubmed: [24465419](#).
33. Massara A, Bonazza S, Castellino G, et al. Central nervous system involvement in Sjögren's syndrome: unusual, but not unremarkable — clinical, serological characteristics and outcomes in a large cohort of Italian patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2010; 49(8): 1540–1549, doi: [10.1093/rheumatology/keq111](#), indexed in Pubmed: [20444860](#).
34. Harboe E, Tjensvoll AB, Maroni S, et al. Neuropsychiatric syndromes in patients with systemic lupus erythematosus and primary Sjögren syndrome: a comparative population-based study. *Ann Rheum Dis*. 2009; 68(10): 1541–1546, doi: [10.1136/ard.2008.098301](#), indexed in Pubmed: [18930990](#).
35. Koçer B, Tezcan ME, Batur HZ, et al. Cognition, depression, fatigue, and quality of life in primary Sjögren's syndrome: correlations. *Brain and Behavior*. 2016; 6(12), doi: [10.1002/brb3.586](#), indexed in Pubmed: [28032007](#).
36. Tezcan ME, Kocer EB, Haznedaroglu S, et al. Primary Sjögren's syndrome is associated with significant cognitive dysfunction. *Int J Rheum Dis*. 2016; 19(10): 981–988, doi: [10.1111/1756-185X.12912](#), indexed in Pubmed: [27455357](#).
37. Tobón G, Pers JO, Devauchelle-Pensec V, et al. Neurological Disorders in Primary Sjögren's Syndrome. *Autoimmune Dis*. 2012; 2012: 1–11, doi: [10.1155/2012/645967](#), indexed in Pubmed: [22474573](#).
38. Camdessanché JP, Jousserand G, Ferraud K, et al. The pattern and diagnostic criteria of sensory neuropathy: a case-control study. *Brain*. 2009; 132(Pt 7): 1723–1733, doi: [10.1093/brain/awp136](#), indexed in Pubmed: [19506068](#).
39. Yasuda T, Sobue G, Hirose Y, et al. MR of acute autonomic and sensory neuropathy. *Am J Neuroradiol*. 1994; 15: 114–115.
40. Lauria G, Pareyson D, Grisoli M, et al. Clinical and magnetic resonance imaging findings in chronic sensory ganglionopathies. *Ann Neurol*. 2000; 47(1): 104–109, doi: [10.1002/1531-8249\(200001\)47:1<104::aid-ana17>3.3.co;2-o](#), indexed in Pubmed: [10632108](#).
41. Mori K, Koike H, Misu K, et al. Spinal cord magnetic resonance imaging demonstrates sensory neuronal involvement and clinical severity in neuropathy associated with Sjögren's syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001; 71(4): 488–492, doi: [10.1136/jnnp.71.4.488](#), indexed in Pubmed: [11561032](#).
42. Lauria G, Hsieh ST, Johansson O. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on the use of skin biopsy in the diagnosis of small fiber neuropathy. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society. *Eur J Neurol*. 2010; 17(7): 903–912.
43. Koszewicz M, Gosk-Bierska I, Jerzy G, et al. Autonomic dysfunction in primary Raynaud's phenomenon. *Int Angiol*. 2009; 28(2): 127–131, indexed in Pubmed: [19367242](#).
44. Chai J, Herrmann DN, Stanton M, et al. Painful small-fiber neuropathy in Sjögren syndrome. *Neurology*. 2005; 65(6): 925–927, doi: [10.1212/01.wnl.0000176034.38198.f9](#), indexed in Pubmed: [16186536](#).
45. Lin YK, Yang FC, Liu FC, et al. Co-occurrence of Guillain-Barre syndrome and primary Sjögren syndrome in an elderly woman. *Acta Neurol Taiwan*. 2016; 25(3): 83–87, indexed in Pubmed: [27854085](#).
46. Awad A, Mathew S, Katirji B. Acute motor axonal neuropathy in association with Sjögren syndrome. *Muscle Nerve*. 2010; 42(5): 828–830, doi: [10.1002/mus.21830](#), indexed in Pubmed: [20976785](#).
47. Xiao F. Neuromyotonia as an unusual neurological complication of primary Sjögren's syndrome: case report and literature review. *Clin Rheumatol*. 2017; 36(2): 481–484, doi: [10.1007/s10067-016-3499-z](#), indexed in Pubmed: [27957617](#).
48. Gono T, Kawaguchi Y, Katsumata Y, et al. Clinical manifestations of neurological involvement in primary Sjögren's syndrome. *Clin Rheumatol*. 2011; 30(4): 485–490, doi: [10.1007/s10067-010-1458-7](#), indexed in Pubmed: [20393864](#).
49. Jayarangaiah A, Sehgal R, Epperla N. Sjögren's syndrome and neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD)-a case report and review of literature. *BMC Neurol*. 2014; 14: 200, doi: [10.1186/s12883-014-0200-5](#), indexed in Pubmed: [25291981](#).
50. Bak E, Yang HK, Hwang JM. Optic neuropathy associated with primary Sjögren's syndrome: a case series. *Optom Vis Sci*. 2017; 94(4): 519–526, doi: [10.1097/OPX.0000000000001054](#), indexed in Pubmed: [28272192](#).
51. Nishio M, Suzuki T, Oshida E, et al. A case of primary Sjögren's syndrome presenting various visual field changes. *Neuro-Ophthalmology*. 2006; 30(4): 95–99, doi: [10.1080/01658100600817366](#).
52. Rapoport P, Merle H, Smadja D, et al. Bilateral optic neuropathy disclosing primary Gougerot-Sjögren syndrome. *J Fr Ophtalmol*. 1997; 20(10): 767–770, indexed in Pubmed: [9587591](#).

53. Kadota Y, Tokumaru AM, Kamakura K, et al. Primary Sjögren's syndrome initially manifested by optic neuritis: MRI findings. *Neuroradiology*. 2002; 44(4): 338–341, doi: [10.1007/s00234-001-0730-6](https://doi.org/10.1007/s00234-001-0730-6), indexed in Pubmed: [11914812](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11914812/).
54. Sun JY, Liu Z, Zhao P, et al. Optic neuritis as an initial presentation of primary Sjögren syndrome: A case report and literature review. *Med (Balt)*. 2016; 95(44): e5194, doi: [10.1097/MD.00000000000005194](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000005194), indexed in Pubmed: [27858858](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27858858/).
55. Komai T, Shoda H, Yamaguchi K, et al. Neuromyelitis optica spectrum disorder complicated with Sjogren syndrome successfully treated with tocilizumab: a case report. *Mod Rheumatol*. 2016; 26(2): 294–296, doi: [10.3109/14397595.2013.861333](https://doi.org/10.3109/14397595.2013.861333), indexed in Pubmed: [24313919](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24313919/).
56. Park JH, Hwang J, Min JH, et al. Presence of anti-Ro/SSA antibody may be associated with anti-aquaporin-4 antibody positivity in neuromyelitis optica spectrum disorder. *J Neurol Sci*. 2015; 348(1-2): 132–135, doi: [10.1016/j.jns.2014.11.020](https://doi.org/10.1016/j.jns.2014.11.020), indexed in Pubmed: [25500159](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25500159/).
57. Masuda H, Mori M, Uzawa A, et al. Recovery from optic neuritis attack in neuromyelitis optica spectrum disorder and multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 2016; 367: 375–379, doi: [10.1016/j.jns.2016.06.036](https://doi.org/10.1016/j.jns.2016.06.036), indexed in Pubmed: [27423624](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27423624/).
58. Rojas-Rodriguez J, Garcia-Carrasco M, Ramirez ES, et al. Optic neuropathy in a child with primary Sjögren's syndrome. *Rev Rhum Engl Ed*. 1998; 65(5): 355–357, indexed in Pubmed: [9636956](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9636956/).
59. Alexander EL, Alexander GE. Aseptic meningoencephalitis in primary Sjögren's syndrome. *Neurology*. 1983; 33(5): 593–598, doi: [10.1212/wnl.33.5.593](https://doi.org/10.1212/wnl.33.5.593), indexed in Pubmed: [6682497](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6682497/).
60. Lui NL, See SJ, Thumboo J. A rare cause of reversible unilateral third nerve palsy. *J Neurol Sci*. 2008; 275(1-2): 188–190, doi: [10.1016/j.jns.2008.08.001](https://doi.org/10.1016/j.jns.2008.08.001), indexed in Pubmed: [18778838](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18778838/).
61. Ugan Y, Dogru A, Sahin M, et al. A rare neurological involvement in Sjögren's syndrome: abducens nerve palsy. *J Clin Anal Med*. 2016; 7(Suppl 2): 145–147, doi: [10.4328/jcam.4392](https://doi.org/10.4328/jcam.4392).
62. Sacmacia H, Mirzaa M, Yetkina MF, et al. Atypical cause of abducens paralysis: a case report. *J Neurol Res*. 2013; 3(6): 181–183, doi: [10.4021/jnr247w](https://doi.org/10.4021/jnr247w).
63. Chai J, Logigian EL. Neurological manifestations of primary Sjogren's syndrome. *Curr Opin Neurol*. 2010; 23(5): 509–513, doi: [10.1097/WCO.0b013e32833de6ab](https://doi.org/10.1097/WCO.0b013e32833de6ab), indexed in Pubmed: [20689426](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20689426/).
64. Flanagan EP, Kaufmann TJ, Keegan BM. Sjogren's syndrome with trigeminal neuropathy: motor involvement. *Pract Neurol*. 2013; 13(5): 340–342, doi: [10.1136/practneurol-2013-000560](https://doi.org/10.1136/practneurol-2013-000560), indexed in Pubmed: [23703941](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23703941/).
65. Alexander EL, Malinow K, Lejewski JE, et al. Primary Sjögren's syndrome with central nervous system disease mimicking multiple sclerosis. *Ann Intern Med*. 1986; 104(3): 323–330, doi: [10.7326/0003-4819-104-3-323](https://doi.org/10.7326/0003-4819-104-3-323), indexed in Pubmed: [3946977](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3946977/).
66. Boki KA, Ioannidis JP, Segas JV, et al. How significant is sensorineural hearing loss in primary Sjögren's syndrome? An individually matched case-control study. *J Rheumatol*. 2001; 28(4): 798–801, indexed in Pubmed: [11327253](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11327253/).
67. Kim KS, Kim HS. Successful treatment of sensorineural hearing loss in Sjögren's syndrome with corticosteroid. *Korean J Intern Med*. 2016; 31(3): 612–615, doi: [10.3904/kjim.2014.303](https://doi.org/10.3904/kjim.2014.303), indexed in Pubmed: [27055663](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27055663/).
68. Tumiaty B, Casoli P, Parmeggiani A, et al. Hearing loss in the Sjogren syndrome. *Ann Intern Med*. 1997; 126(6): 450–453, doi: [10.7326/0003-4819-126-6-199703150-00005](https://doi.org/10.7326/0003-4819-126-6-199703150-00005), indexed in Pubmed: [9072930](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9072930/).
69. Narożny W, Gromnicki M, Siebert J, et al. Autoimmunizacyjna choroba ucha wewnętrznego — wyzwanie nie tylko dla lekarza rodzinnego. *Forum Med Rodz*. 2008; 2: 212–222.
70. Wright RA, Grant IA, Low PA. Autonomic neuropathy associated with sicca complex. *J Auton Nerv Syst*. 1999; 75(1): 70–76, doi: [10.1016/s0165-1838\(98\)00164-7](https://doi.org/10.1016/s0165-1838(98)00164-7), indexed in Pubmed: [9935271](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9935271/).
71. Bhagwan S, Bhagwan B, Moodley A. Bilateral tonic pupils as the initial manifestation of Sjögren's syndrome. *Neuro-Ophthalmology*. 2015; 39(5): 248–252, doi: [10.3109/01658107.2015.1067231](https://doi.org/10.3109/01658107.2015.1067231), indexed in Pubmed: [27928364](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27928364/).
72. Jeong HN, Suh BC, Kim YB, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome as an initial neurological manifestation of primary Sjögren's syndrome. *Clin Auton Res*. 2015; 25(4): 259–262, doi: [10.1007/s10286-015-0305-y](https://doi.org/10.1007/s10286-015-0305-y), indexed in Pubmed: [26253936](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26253936/).
73. Bakchin S, Duyckaerts C, Hassine L, et al. Central and peripheral neurologic lesions in primary Gougerot-Sjögren syndrome. Clinicopathological study of a case. *Revue Neurologique*. 1991; 147: 368–375, indexed in Pubmed: [1649487](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1649487/).
74. Alexander EL, Ranzenbach MR, Kumar AJ, et al. Anti-Ro(SS-A) autoantibodies in central nervous system disease associated with Sjögren's syndrome (CNS-SS): clinical, neuroimaging, and angiographic correlates. *Neurology*. 1994; 44(5): 899–908, doi: [10.1212/wnl.44.5.899](https://doi.org/10.1212/wnl.44.5.899), indexed in Pubmed: [8190294](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8190294/).
75. Alexander E, Provost TT. Sjögren's syndrome. Association of cutaneous vasculitis with central nervous system disease. *Arch Dermatol*. 1987; 123(6): 801–810, indexed in Pubmed: [3555358](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3555358/).
76. Alexander EL, Provost TT, Sanders ME, et al. Serum complement activation in central nervous system disease in Sjögren's syndrome. *Am J Med*. 1988; 85(4): 513–518, doi: [10.1016/0002-9343\(88\)90638-9](https://doi.org/10.1016/0002-9343(88)90638-9), indexed in Pubmed: [3177398](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3177398/).
77. Owada K, Uchiyama T, Ishida K, et al. Motor weakness and cerebellar ataxia in Sjögren syndrome—identification of antineuronal antibody: a case report. *J Neurol Sci*. 2002; 197(1-2): 79–84, doi: [10.1016/s0022-510x\(02\)00034-5](https://doi.org/10.1016/s0022-510x(02)00034-5), indexed in Pubmed: [11997071](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11997071/).
78. Johnson EO, Vlachoyiannopoulos PG, Skopouli FN, et al. Hypofunction of the stress axis in Sjögren's syndrome. *J Rheumatol*. 1998; 25(8): 1508–1514, indexed in Pubmed: [9712092](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9712092/).
79. Kim MiJ, Lee MC, Lee JH, et al. Cerebellar degeneration associated with Sjögren's syndrome. *J Clin Neurol*. 2012; 8(2): 155–159, doi: [10.3988/jcn.2012.8.2.155](https://doi.org/10.3988/jcn.2012.8.2.155), indexed in Pubmed: [22787501](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22787501/).
80. Niemelä RK, Hakala M. Primary Sjögren's syndrome with severe central nervous system disease. *Semin Arthritis Rheum*. 1999; 29(1): 4–13, doi: [10.1016/s0049-0172\(99\)80033-x](https://doi.org/10.1016/s0049-0172(99)80033-x), indexed in Pubmed: [10468410](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10468410/).
81. Akasbi M, Berenguer J, Saiz A, et al. White matter abnormalities in primary Sjögren syndrome. *QJ Med*. 2012; 105: 433–443, doi: [10.1093/qjmed/hcr218](https://doi.org/10.1093/qjmed/hcr218), indexed in Pubmed: [22156707](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22156707/).
82. Liu JY, Zhao T, Zhou CK. Central nervous system involvement in primary Sjogren's syndrome manifesting as multiple sclerosis. *Neurosciences (Riyadh)*. 2014; 19(2): 134–137, indexed in Pubmed: [24739412](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24739412/).
83. Berkowitz AL, Samuels MA. The neurology of Sjogren's syndrome and the rheumatology of peripheral neuropathy and myelitis. *Pract Neurol*. 2014; 14(1): 14–22, doi: [10.1136/practneurol-2013-000651](https://doi.org/10.1136/practneurol-2013-000651), indexed in Pubmed: [24307005](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24307005/).
84. Vincent TL, Richardson MP, Mackworth-Young CG, et al. Sjögren's syndrome-associated myelopathy: response to immunosuppressive treatment. *Am J Med*. 2003; 114(2): 145–148, doi: [10.1016/s0002-9343\(02\)01380-3](https://doi.org/10.1016/s0002-9343(02)01380-3), indexed in Pubmed: [12586236](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12586236/).
85. Kahlenberg JM. Neuromyelitis optica spectrum disorder as an initial presentation of primary Sjögren's syndrome. *Semin Arthritis Rheum*. 2011; 40(4): 343–348, doi: [10.1016/j.semarthrit.2010.05.005](https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2010.05.005), indexed in Pubmed: [20655576](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20655576/).
86. Lee KM, Han KY, Kwon OhP. Medical management for intractable pain arising from primary sjogren syndrome involving both brain and spinal cord: a case report. *Ann Rehabil Med*. 2014; 38(4): 568–574, doi: [10.5535/arm.2014.38.4.568](https://doi.org/10.5535/arm.2014.38.4.568), indexed in Pubmed: [25229038](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25229038/).
87. Matsuo K, Saburi M, Ishikawa H, et al. Sjogren syndrome presenting with encephalopathy mimicking Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurol Sci*. 2013; 326: 100–103, doi: [10.1016/j.jns.2013.01.005](https://doi.org/10.1016/j.jns.2013.01.005), indexed in Pubmed: [23333237](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23333237/).
88. Hirohata M, Yasukawa Y, Ishida C, et al. Reversible cortical lesions in primary Sjögren's syndrome presenting with meningoencephalitis as an initial manifestation. *J Neurol Sci*. 2005; 232: 111–113, doi: [10.1016/j.jns.2005.01.014](https://doi.org/10.1016/j.jns.2005.01.014), indexed in Pubmed: [15850591](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15850591/).
89. Ichikawa H, Ishihara K, Fujimoto R, et al. An autopsied case of Sjogren's syndrome with massive necrotic and demyelinating lesions of the cerebellar white matter. *J Neurol Sci*. 2004; 225(1-2): 143–148, doi: [10.1016/j.jns.2004.07.010](https://doi.org/10.1016/j.jns.2004.07.010), indexed in Pubmed: [15465098](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15465098/).
90. Sassi SB, Nabli F, Boubaker A, et al. Pseudotumoral brain lesion as the presenting feature of primary Sjögren's syndrome. *J Neurol Sci*. 2014; 339(1-2): 214–216, doi: [10.1016/j.jns.2014.01.027](https://doi.org/10.1016/j.jns.2014.01.027), indexed in Pubmed: [24507949](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24507949/).
91. Wang GQ, Zhang WW. Spontaneous intracranial hemorrhage as an initial manifestation of primary Sjögren's syndrome: a case report. *BMC Neurol*. 2013; 13: 100, doi: [10.1186/1471-2377-13-100](https://doi.org/10.1186/1471-2377-13-100), indexed in Pubmed: [23889823](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23889823/).
92. Bansal SK, Sawhney IM, Chopra JS. Epilepsia partialis continua in Sjögren's syndrome. *Epilepsia*. 1987; 28(4): 362–363, indexed in Pubmed: [3113925](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3113925/).
93. Hayashi K, Morofuji Y, Suyama K, et al. Recurrence of subarachnoid hemorrhage due to the rupture of cerebral aneurysms in a patient with Sjögren's syndrome. Case report. *Neurol Med Chir*. 2010; 50: 658–661, doi: [10.2176/nmc.50.658](https://doi.org/10.2176/nmc.50.658), indexed in Pubmed: [20805649](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20805649/).
94. Attout H, Martre A, Guez S, et al. Sjögren's syndrome with autonomic failure and epilepsy. *Rev Med Interne*. 2005; 26(2): 141–144, doi: [10.1016/j.revmed.2004.09.021](https://doi.org/10.1016/j.revmed.2004.09.021), indexed in Pubmed: [15710261](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15710261/).
95. Attout H, Martre A, Guez S, et al. Sjögren's syndrome with autonomic failure and epilepsy. *Rev Med Interne*. 2005; 26: 141–144, doi: [10.1016/j.revmed.2004.09.021](https://doi.org/10.1016/j.revmed.2004.09.021), indexed in Pubmed: [15710261](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15710261/).

96. Pars K, Pul R, Schwenkenbecher P, et al. Cerebrospinal fluid findings in neurological diseases associated with Sjögren's syndrome. *Eur Neurol.* 2017; 77(1-2): 91–102, doi: [10.1159/000454765](https://doi.org/10.1159/000454765), indexed in Pubmed: [27997917](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27997917/).
97. Morgen K, McFarland H, Pillemer S. Central nervous system disease in primary Sjögren's syndrome: the role of magnetic resonance imaging. *Semin Arthritis Rheum.* 2004; 34(3): 623–630, doi: [10.1016/j.semarthrit.2004.07.005](https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2004.07.005), indexed in Pubmed: [15609267](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15609267/).
98. Rosenbaum R, Barkhuizen A. Primary Sjögren's syndrome. *Neurological Therapeutics: Principles and Practice.* 2006; 2: 1587–1591.
99. Morreale M, Francia A, Marchione P, et al. Intracranial hemodynamic changes in primary Sjögren syndrome: a transcranial Doppler case-control study. *Neurol Sci.* 2015; 36(9): 1589–1595, doi: [10.1007/s10072-015-2204-3](https://doi.org/10.1007/s10072-015-2204-3), indexed in Pubmed: [25868598](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25868598/).
100. Hietaharju A, Yli-Kerttula U, Häkkinen V, et al. Nervous system manifestations in Sjögren's syndrome. *Acta Neurol Scand.* 1990; 81(2): 144–152, doi: [10.1111/j.1600-0404.1990.tb00951.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.1990.tb00951.x), indexed in Pubmed: [2327235](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2327235/).
101. Mauch E, Völk C, Kratzsch G, et al. Neurological and neuropsychiatric dysfunction in primary Sjögren's syndrome. *Acta Neurol Scand.* 1994; 89: 31–35, doi: [10.1111/j.1600-0404.1994.tb01629.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.1994.tb01629.x), indexed in Pubmed: [8178625](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8178625/).
102. Gökçay F, Çelebisoy N, Gökçay A, et al. Multimodal evoked potentials in primary Sjögren's syndrome without neurological manifestations. *J Neurol Sci [Turk].* 2009; 26: 390–395.
103. Kachi T, Sobue G, Yamamoto M, et al. Sensory conduction study in chronic sensory ataxic neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1994; 57: 941–944, doi: [10.1136/jnnp.57.8.941](https://doi.org/10.1136/jnnp.57.8.941), indexed in Pubmed: [8057118](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8057118/).
104. Fushimi S, Nagano I, Deguchi K, et al. A case of subacute myelitis associated with primary Sjögren syndrome showing no MRI abnormality and diagnosed by somatosensory evoked potentials. *No To Shinkei.* 2004; 56(12): 1029–1034, indexed in Pubmed: [15729880](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15729880/).
105. Dziadkowiak E, Sebastian A, Willand P, et al. Endogenous event-related potentials in patients with primary Sjögren's syndrome without central nervous system involvement. *Scand J Rheumatol.* 2015; 44(6): 487–494, doi: [10.3109/03009742.2015.1032345](https://doi.org/10.3109/03009742.2015.1032345), indexed in Pubmed: [26271272](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26271272/).
106. Polich J, Ilan A, Poceta JS, et al. Neuroelectric assessment of HIV: EEG, ERP, and viral load. *Int J Psychophysiol.* 2000; 38(1): 97–108, doi: [10.1016/s0167-8760\(00\)00133-1](https://doi.org/10.1016/s0167-8760(00)00133-1), indexed in Pubmed: [11027797](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11027797/).
107. De Seze J, Delalande S, Fauchais AL, et al. Myelopathies secondary to Sjögren's syndrome: treatment with monthly intravenous cyclophosphamide associated with corticosteroids. *J Rheumatol.* 2006; 33: 709–711, indexed in Pubmed: [16583474](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16583474/).
108. Rist S, Sellam J, Hachulla E, et al. Experience of intravenous immunoglobulin therapy in neuropathy associated with primary Sjögren's syndrome: a national multicentric retrospective study. *Arthritis Care Res.* 2011; 63: 1339–1344, doi: [10.1002/acr.20495](https://doi.org/10.1002/acr.20495), indexed in Pubmed: [21584943](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21584943/).
109. 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, doi: [10.1093/brain/awh605](https://doi.org/10.1093/brain/awh605), indexed in Pubmed: [16049042](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16049042/).
110. Mekinian A, Ravaud P, Hatron PY, et al. Efficacy of rituximab in primary Sjögren's syndrome with peripheral nervous system involvement: results from the AIR registry. *Ann Rheum Dis.* 2011; 71: 84–87.
111. Govoni M, Padovan M, Rizzo N, et al. CNS involvement in primary Sjögren's syndrome: prevalence, clinical aspects, diagnostic assessment and therapeutic approach. *CNS Drugs.* 2001; 15(8): 597–607, doi: [10.2165/00023210-200115080-00003](https://doi.org/10.2165/00023210-200115080-00003), indexed in Pubmed: [11524032](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11524032/).
112. Canhão H, Fonseca JE, Rosa A. Intravenous gammaglobulin in the treatment of central nervous system vasculitis associated with Sjögren's syndrome. *J Rheumatol.* 2000; 27(4): 1102–1103, indexed in Pubmed: [10782846](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10782846/).