

Lek. med. Joanna Perzyńska-Mazan

Streszczenie rozprawy doktorskiej

Neurofizjologiczne cechy uszkodzenia obwodowego układu nerwowego a profil immunologiczny pacjentów z pierwotnym zespołem Sjögrena

Promotor: Prof. nadzw. dr hab. n. med. Robert Gasik

Wstęp: Pierwotny Zespół Sjögrena (pZS) jest chorobą o podłożu autoimmunologicznym, w przebiegu której nacieki z komórek limfocytarnych prowadzą do uszkodzenia gruczołów wydzielania zewnętrznego. Najczęściej dochodzi do zmniejszenia wydzielania łez i śliny, a chorzy skarżą się na suchość w jamie ustnej oraz pieczenie oczu. U części chorych dochodzi do zajęcia obwodowego układu nerwowego, co wiąże się z bardziej agresywnym przebiegiem choroby. Najczęściej stwierdzano czuciową neuropatię aksonalną. Chociaż kliniczne objawy zajęcia obwodowego układu nerwowego w przebiegu pZS zostały szeroko opisane w literaturze, jednak patomechanizm powstawania neuropatii w pZS nie jest do końca poznany. Za najczęstszą przyczynę zmian w układzie nerwowym i rozwój neuropatii, w szczególności mononeuropatii mnogiej, w pZS uważa się zapalenie naczyń. W czuciowej ganglionopatii stwierdzano nacieki z limfocytów T w zwojach korzeni grzbietowych. Brany jest także pod uwagę udział limfocytów B związany z wytwarzaniem autoprzeciwciał rozpoznających różne antygeny tkanki nerwowej. Do tej pory ukazało się tylko kilka prac dotyczących związku występowania neuropatii z profilem immunologicznym pacjentów, dodatkowo ich wyniki są sprzeczne. W jednej z prac stwierdzono zdecydowanie większą częstość występowania neuropatii czuciowej u pacjentów z jednoczesną obecnością przeciwciał anty-Ro i anty-La. Inne badania wskazują na częstsze występowanie neuropatii u osób seronegatywnych. Nadal jest zbyt mało badań, żeby wykazać związek profilu immunologicznego pacjenta z występowaniem polineuropatii. Nie ma też wystarczających danych na temat powiazań objawów neuropatii z objawami suchości. Ponadto, mimo znacznej ilości opublikowanych danych epidemiologicznych, nadal istnieją rozbieżności co do częstości i rodzaju neuropatii obwodowej w pZS. Wynikają one najprawdopodobniej z braku

obiektywnej oceny uszkodzenia obwodowego układu nerwowego za pomocą neurografii lub też zbyt ograniczonego i wybiórczego jej stosowania.

Cele pracy: pierwszym celem było określenie częstości występowania i rodzaju uszkodzenia nerwów obwodowych u chorych z pZS. Następnie analizowano związek pomiędzy występowaniem w surowicy przeciwciał służących do diagnostyki pZS (RF, ANA, anty-Ro, anty-La) a klinicznymi i elektrofizjologicznymi cechami uszkodzenia nerwów obwodowych. Kolejnym celem pracy było ustalenie, czy istnieje związek pomiędzy objawami suchości oraz wynikiem biopsji gruczołów ślinowych mniejszych a klinicznymi i elektrofizjologicznymi objawami neuropatii. Badano również wpływ niedoboru witaminy D na występowanie neuropatii.

Materiał i metody: Grupę badaną stanowiło 61 pacjentów w wieku 21–80 lat w tym 56 kobiet i 5 mężczyzn z pZS potwierdzonym w trakcie hospitalizacji w Narodowym Instytucie Geriatrii, Reumatologii i Rehabilitacji. W toku diagnostyki pobrano badania laboratoryjne na obecność w surowicy krwi: RF, autoprzeciwciał (ANA, anty-Ro/SS-A, anty-La/SS-B). Przeprowadzono badanie okulistyczne i wykonywano biopsję gruczołów ślinowych mniejszych z oceną histopatologiczną. Rozpoznanie pZS opierało się na obrazie klinicznym i wynikach badań dodatkowych z uwzględnieniem kryteriów ZS zaproponowanych przez AECG (*American European Consensus Group*) w 2002 roku oraz ACR (*American College of Rheumatology*) w 2012 roku. Neuropatię objawową rozpoznano na podstawie odchyień w badaniu, zarówno neurologicznym, jak i neurograficznym (ENG). U wszystkich pacjentów przeprowadzono badanie ENG z oceną włókien ruchowych nerwów: pośrodkowego, łokciowego, strzałkowego, piszczelowego oraz wł. czuciowych nerwów: pośrodkowego, łokciowego, strzałkowego, łydkowego. Badano kończyny lewe i prawe. Kryteria uszkodzenia aksonalnego i demielinizacyjnego opierano na obowiązujących wytycznych. W zależności od liczby zajętych nerwów rozpoznawano mononeuropatię, mononeuropatię mnogą lub polineuropatię.

Wyniki: Cechy aksonalnego lub demielinizacyjnego uszkodzenia nerwów obwodowych w badaniu neurograficznym stwierdzono u 39 z 61 (63,9%) chorych. 29 (47,5%) osób spełniało zarówno kryteria kliniczne, jak i elektrofizjologiczne neuropatii. W większości przypadków neuropatia miała charakter aksonalny (37 osób – 94,8% osób z neuropatią), z dominującym zajęciem nerwów kończyn dolnych oraz przewagą zmian we włóknach czuciowych (28 osób – 71,8% osób z

neuropatią). U 2 chorych (5,1% osób z neuropatią) stwierdzono zmiany aksonalno-demielinizacyjne. Biorąc pod uwagę liczbę zajętych nerwów, najczęściej stwierdzano polineuropatię – 16 chorych (41% osób z neuropatią). Dużą grupę stanowili również pacjenci z mononeuropatią – 14 chorych (35,9% osób z neuropatią), najczęściej nerwu strzałkowego. Ponadto u 18 chorych (29,5%) stwierdzono neuropatie uciskowe, zazwyczaj współistniejące z neuropatią aksonalną. Zespół cieśni nadgarstka stwierdzono u 12 chorych (19,7%), w tym u 4 pacjentów był on izolowany (6,5%). Neuropatię nerwu łokciowego w okolicy stawu łokciowego zdiagnozowano u 7 chorych (11,5%), w tym u jednego pacjenta izolowaną (1,6%). Średnia wieku osób z neuropatią objawową była wyższa od średniej wieku pacjentów, u których nie stwierdzono neuropatii. Otrzymano istotne statystycznie zależności pomiędzy wiekiem osób badanych a parametrami przewodnictwa nerwowego – im starszy wiek, tym dłuższa latencja końcowa odpowiedzi mięśniowej (M) i latencja fali F oraz niższa amplituda i wolniejsza szybkość przewodzenia. Czas trwania choroby korelował ujemnie jedynie z szybkością przewodzenia we włóknach ruchowych nerwu łokciowego w odcinku przez staw łokciowy. Stwierdzono wyższą średnią wartość miana przeciwciał ANA u pacjentów bez neuropatii w porównaniu do tych z neuropatią klinicznie objawową, ale jednocześnie otrzymano istotną statystycznie ujemną korelację pomiędzy wiekiem osób badanych a mianem przeciwciał ANA. W profilu przeciwciał u osób bez uszkodzeń nerwów najczęściej stwierdzano współwystępowanie anty-Ro i anty-La. Natomiast w grupie osób z aksonalnym uszkodzeniem nerwów obwodowych u większości stwierdzano obecność samych przeciwciał anty-Ro. Analiza korelacji z kontrolą wieku wykazała, że wpływ przeciwciał na przewodnictwo nerwowe był znikomy. Otrzymano istotną statystycznie ujemną korelację pomiędzy występowaniem czynnika reumatoidalnego (RF) a szybkością przewodzenia we włóknach ruchowych nerwu łokciowego w odcinku na przedramieniu oraz istotną statystycznie dodatnią korelację pomiędzy występowaniem RF a latencją fali F nerwu piszczelowego. Stwierdzono istotną statystycznie dodatnią korelację pomiędzy występowaniem przeciwciał anty-La a amplitudą odpowiedzi uzyskanej z włókien ruchowych nerwu pośrodkowego oraz ujemną korelację pomiędzy współwystępowaniem przeciwciał anty-Ro i anty-La a latencją końcową odpowiedzi M z nerwu strzałkowego. Pięćdziesiąt trzy osoby badane (86,9%) zgłaszały objawy suchości oczu. U 33 osób (55,7%) potwierdzono objaw suchości oczu w teście Schirmera. Nie otrzymano istotnych statystycznie korelacji pomiędzy dodatnim wynikiem w teście Schirmera a parametrami przewodnictwa nerwowego i objawami klinicznymi neuropatii. Pięćdziesiąt sześć osób badanych (91,8%)

zgłaszało objawy suchości jamy ustnej. U 51 badanych osób (83,6%) wyniki biopsji gruczołów ślinowych mniejszych były dodatnie. Nie otrzymano istotnych statystycznie korelacji pomiędzy wynikami biopsji gruczołów ślinowych a parametrami przewodnictwa nerwowego i klinicznymi objawami neuropatii. U 33 osób badanych (54,1%) stwierdzono deficyt lub niedobór witaminy D. Otrzymano istotne statystycznie dodatnie korelacje pomiędzy stężeniem witaminy D a amplitudą odpowiedzi uzyskanej z włókien ruchowych nerwu pośrodkowego oraz amplitudą odpowiedzi uzyskanej z włókien czuciowych nerwu strzałkowego. Otrzymano istotną statystycznie dodatnią korelację pomiędzy występowaniem niedoboru lub deficytu witaminy D a latencją fali F nerwu pośrodkowego.

Wnioski: Neuropatia obwodowa jest częstym powikłaniem pZS, szczególnie u osób starszych. Najczęściej ma charakter aksonalny z dominującym zajęciem nerwów kończyn dolnych oraz przewagą zmian we włóknach czuciowych. Ponadto pZS wiąże się z większym ryzykiem rozwoju mononeuropatii uciskowych, w szczególności zespołu cieśni nadgarstka oraz neuropatii nerwu łokciowego w okolicy stawu łokciowego. Niedobór witaminy D występuje często wśród chorych z pZS i prawdopodobnie stanowi ryzyko rozwoju neuropatii. Zaleca się monitorowanie stężenia witaminy D w surowicy podczas jej suplementowania.

Pacjenci z obecnością samych przeciwciał anty-Ro mają większe ryzyko rozwoju neuropatii aksonalnej w porównaniu do osób wytwarzających zarówno przeciwciała anty-Ro, jak i anty-La. Miano ANA nie wpływa bezpośrednio na parametry przewodnictwa nerwowego. Obecność RF prawdopodobnie ma związek z uszkodzeniem demielinizacyjnym, jednak wpływ RF na parametry przewodnictwa nie zależy od jego stężenia. Charakter odpowiedzi humoralnej uszkadzającej nerwy, w dalszym ciągu słabo poznanej, wyklucza najwyraźniej możliwość wykrycia neuropatii przy użyciu tradycyjnie oznaczanych przeciwciał u chorych z pZS. Potrzebne są dalsze badania w celu znalezienia swoistego markera, który byłby predyktorem jej wystąpienia. Nasilenie objawów suchości w pZS wydaje się nie mieć związku z wystąpieniem neuropatii. W związku z powyższym, standardowe badanie neurograficzne wciąż pozostaje najbardziej obiektywnym i nieinwazyjnym testem na obecność neuropatii obwodowej w pZS.

Joanna Perzyńska-Mazan, M.D.

Summary of the thesis:

Neurophysiological features of the peripheral nervous system involvement and the immunological profiles of patients with primary Sjögren syndrome

Thesis supervisor: Prof. nadzw. dr hab. n. med. Robert Gasik

Introduction: Primary Sjögren syndrome (pSS) is an autoimmune disease affecting the exocrine glands due to lymphocytic infiltration. Persistent dryness of the mouth and eyes caused by functional and structural impairment of the salivary and lachrymal glands is the hallmark of the disease. Peripheral neuropathy is a frequent complication of pSS and is associated with more severe course of the disease. The clinical spectrum of peripheral neurologic involvement in pSS is broad. Sensory axonal neuropathies are the most frequent types. Although clinical presentations of peripheral neurologic pathologies in pSS were largely described, the pathogenic mechanisms responsible for the development of neuropathy in pSS are still not well known. One of them is the vasculitis, which is especially associated with the development of mononeuropathy multiplex. Another is a multifocal T-cell infiltration, which has been detected in the dorsal root ganglia and seems to be responsible for lesions in the sensory neuronopathy. B cells hyperactivity and the production of autoantibodies have been also considered as candidate contributors to nerve damage due to their reactivity against nerve tissue antigens. Data concerning the immunological profiles of patients with pSS and concomitant neuropathy are sparse and controversial. One study showed that patients with pSS-associated sensory neuropathy had a higher prevalence of both anti-Ro and anti-La antibodies. However, in other studies, neuropathies were associated with a negative immunological profile. There is still not enough evidence for the relationship between specific immunological profile and neuropathy. And also there are not sufficient data on the link between the manifestations of neuropathy and dryness. Despite many epidemiological studies, there are inconsistencies of the prevalence of neuropathy associated with pSS in different centers. The cause of such discrepancies is linked with different definitions of peripheral neuropathy, and the fact that the definition is not always

based on objective clinical and electrophysiological criteria. Some studies relied more on neurological and electrophysiological testing, others depended entirely on symptomatology as reported by patients themselves. Moreover, electrophysiological studies were sometimes limited and insufficient.

Objectives: The main aims of the study was to evaluate the prevalence and the type of peripheral neuropathy in patients with pSS. Another aim was to assess the relationship between specific immunologic profiles regarding the presence of serologic markers significant for diagnosis of pSS such as rheumatoid factor (RF), antinuclear antibodies (ANAs), anti-Ro, anti-La antibodies, and neuropathy development. We also analyzed the relationship between sicca symptoms and the result of the minor salivary gland biopsy (positive lip biopsy) and clinical and electrodiagnostic features of neuropathy. In addition, we aimed to evaluate the association between low levels of vitamin-D and peripheral neuropathy.

Materials and methods: Sixty one patients (56 women and five men) with pSS diagnosed in the National Institute of Geriatrics, Rheumatology and Rehabilitation were enrolled. All patients fulfilled the diagnostic criteria for pSS proposed both by the American-European Consensus Group and by the American College of Rheumatology. Collected clinical and laboratory data included: rheumatoid factor, antibodies (ANA, anti-Ro, anti-La) and 25-OH vitamin-D serum concentration. We performed a labial minor salivary gland biopsy and an eye test assessing objectively the dryness. All patients underwent a complete neurological and electrophysiological examination. Nerve conduction studies were performed bilaterally. Motor conduction studies involved the median, ulnar, peroneal and tibial nerves. Sensory conduction studies were performed in the median, ulnar, sural and superficial peroneal nerves. The results of the electrophysiological examinations were considered as abnormal according to the current criteria of demyelination or axonal loss. Depending on how many nerves are affected, we recognized mononeuropathy, mononeuropathy multiplex and polyneuropathy.

Results: Nerve conduction studies revealed axonal loss or demyelination in 39 out of 61 patients (63.9%). Twenty-nine (47.5%) subjects fulfilled both clinical and electrophysiological criteria of peripheral neuropathy. In the vast majority of patients, neurography showed

axonal damage, which was present in 37 subjects (94.8% of all subjects with neuropathy). In two patients (5.1% of all subjects with neuropathy) axonal loss was accompanied by demyelination. Neuropathy affected predominantly nerves of lower extremities and sensory fibers in 28 subjects (71.8% of all subjects with neuropathy). Regarding the number of affected fibers, the most frequent diagnosis was polyneuropathy, which was found in 16 patients (41% of all patients with neuropathy). Fourteen patients (35.9% of all patients with neuropathy) revealed mononeuropathy, most often of the peroneal nerve. Moreover, in 18 (29,5%) patients a compression neuropathy was found, usually concomitant to axonal peripheral neuropathy. In 12 (19.7%) patients, it was the carpal tunnel syndrome, in four patients (6.5%) an isolated finding. In seven patients (11.5%) ulnar neuropathy at the elbow, in one (1,6%) as an isolated abnormality. Patients with symptomatic neuropathy were older. The age correlated also with a prolongation of distal motor and F-wave latencies as well as with compound muscle action potential (CMAP) decrease and conduction slowing. Disease duration negatively correlated with ulnar motor conduction velocity across the elbow. Mean ANA titer was higher in patients without neuropathy and correlated negatively with age. Seropositivity to both anti-Ro and anti-La in the same subject was commonly found in patients with fully normal nerve conduction study. Seropositivity to anti-Ro alone was present in the majority of patients with axonal neuropathy. Using partial correlation analysis under age control we found that the association of antibodies with the nerve conduction study was limited to only a few conduction parameters in some nerves: the presence of rheumatoid factor correlated positively with F-wave latency in the tibial nerve and, inversely, with ulnar motor conduction velocity at the forearm. The presence of anti-La antibodies correlated positively with the amplitude of CMAP of the median nerve. An inverse correlation was found between co-occurrence of anti-Ro and anti-La antibodies and distal motor latency of the peroneal nerve. Fifty-three patients (86.9%) complained of eye dryness and 33 of them (55.7%) showed dryness in Schirmer's test. The outcome of Schirmer's test correlated neither with nerve conduction parameters nor with clinical signs of neuropathy. Fifty-six patients (91.8%) complained of oral dryness; 51 patients (83.6%) had a positive result of minor salivary gland biopsy. Similarly to Schirmer's test, no correlation was found between the outcome of the biopsy and nerve conduction and clinical signs of neuropathy. Vitamin D was deficient or insufficient in 33 patients (54,1%). Vitamin D serum concentration correlated with amplitude of CMAP of the median nerve and sensory nerve action potential

(SNAP) of the peroneal nerve. Vitamin D deficiency or insufficiency correlated with F-wave latency of the median nerve.

Conclusions: Peripheral neuropathy is a frequent complication in pSS, especially in older patients. Most frequently, an axonal form of neuropathy is observed affecting predominantly lower extremities and sensory fibers. Moreover, pSS is associated with an increased risk of entrapment neuropathies, especially carpal tunnel syndrome and ulnar neuropathy at the elbow. Vitamin D deficiency/insufficiency is frequent among patients with pSS and is a probable risk factor for development of peripheral neuropathy. Monitoring vitamin D serum concentration during supplementation is recommended. Seropositivity limited to only anti-Ro is associated with increased risk of axonal neuropathy in comparison to seropositivity to both anti-Ro and anti-La antibodies. ANA titer does not influence nerve conduction independently. Seropositivity to RF is probably associated with demyelination but RF concentration does not influence the nerve conduction parameters. Humoral immune response in pSS probably damages peripheral nerves, but this effect is mediated by still unrecognized mechanisms as the routinely tested antibodies cannot predict or detect neuropathy. Further studies are necessary to find a specific marker of nerve damage in pSS. No association exists between sicca syndromes and neuropathy. A routine nerve conduction study is still a gold standard in diagnosing peripheral neuropathy in pSS.