

## Nevrološka ordinacija in nefrofiziološki laboratorij Ljubljana

## Periferna nevropatija tankih vlaken pri bolnici s primarnim Sjögrenovim sindromom

## Small nerve fibre neuropathy in primary Sjögren's disease patient

Miro Denišlič\*, Duška Meh\*\*

Ključne besede: Sjögrenov sindrom, nevritis, periferno živčevje, bolezni

**Izvleček.** V prispevku je predstavljena 40-letna bolnica, pri kateri smo zaradi bolečin, parestezij in zmanjšane občutljivosti na distalnih delih spodnjih okončin kljub normalnim izvidom klasične elektrofiziološke (elektromiografske) preiskave sumili na periferno nevropatijo. Pri določanju občutljivosti za hlad, toploto in bolečino zaradi mraza in zaradi vročine ter elektrofiziološki oceni delovanja avtonomnega živčevja smo pri bolnici ugotovili hudo nevropatijo somatskih in avtonomnih tankih vlaken, ki smo jo potrdili tudi patomorfološko. Nevropatija se je razvila zaradi primarnega Sjögrenovega (*sicca*) sindroma.

Key words: Sjögren's syndrome, neuritis, peripheral nervous system diseases

**Abstract.** The authors report on a 40-year-old female patient with pain, paresthesias and hypesthesias involving the distal parts of the lower extremities. Standard electromyography revealed no abnormalities, while the assessment of thermal and pain sensation and electrophysiologic evaluation of autonomic function suggested severe small (autonomic and somatic) nerve fibre neuropathy. The diagnosis was supported by morphologic findings. The peripheral neuropathy was caused by primary Sjögren's (*sicca*) syndrome.

## Uvod

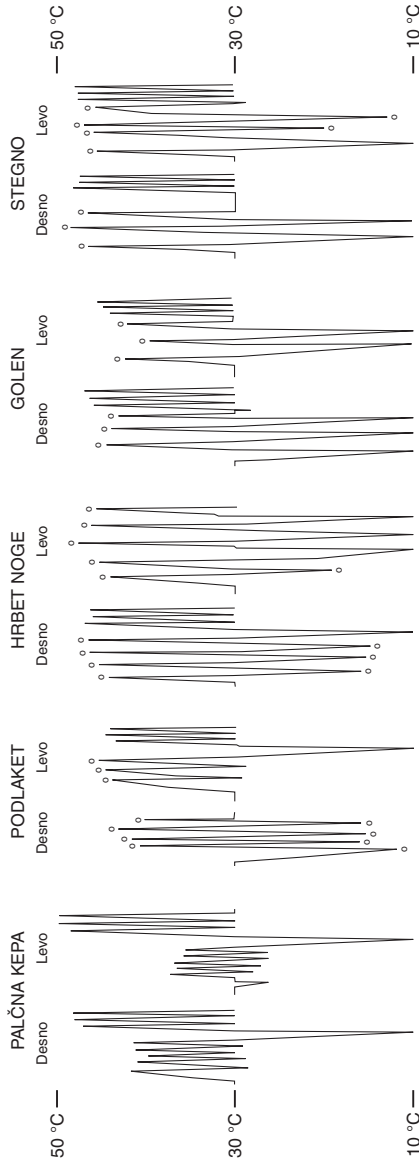
Periferna nevropatija je bolezenski proces, ki okvari različne tipe živčnih vlaken, praviloma najprej na najdistalnejših delih spodnjih okončin. Nevropatijo povzročijo različni bolezenski procesi, o težavah izvemo med skrbno opravljenim pogovorom z bolnikom, nepravilno delovanje živčevja pa dokažemo z natančno klinično nevrološko preiskavo ter različnimi nefrofiziološkimi preiskavami. Do nedavnega so bile edine preiskave, s katerimi smo lahko dokazali nepravilno delovanje perifernega živčevja, elektrofiziološke, v zadnjih letih pa se tudi pri nas uveljavljajo psihofizikalne metode za ocenjevanje občutljivosti (1).

## Opis primera

40-letna bolnica je imela že več kot tri leta bolečine v zgornjih in spodnjih okončinah ter hrbtenici. Počutila se je slabo. Hitro se je utrudila, celo kosilo je težko skuhala. Že dve

\* Prof. dr. sc. Miro Denišlič, dr. med., Nevrološka ordinacija in nefrofiziološki laboratorij, Peričeva 7, Ljubljana.

\*\* Znanstvena sodelavka dr. sc. Duška Meh, dr. med., Inštitut RS za rehabilitacijo, Linhartova 51, 1000 Ljubljana in Univerzitetni inštitut za klinično nefrofiziologijo, Klinični center, 1525 Ljubljana.



Slika 1. Pri bolnici je zaznavanje toplote in hladu moteno na vseh pregledanih mestih. Nevtralno območje je razširjeno na palčni kepi. Na drugih pregledanih mestih smo ugotovili anestezijo za toploto. Pri ohlajanju so se pogosto pojavile pekoče bolečine ali pa bolnica do 10°C ničesar ni zaznala. Pragi zaznave bolečine zaradi vročine so bili pri bolnici zvišani (palčna kepa in spodnji okončini) ali mejni (podlaket). o – pekoča bolečina.

leti je imela v levi polovici obraza občasne bolečine, ki so bile hujše po mrzli pijači ali sladoledu. Včasih je videla megleno, zenici sta se ji občasno močno razširili. Skoraj dve leti je že slabo okušala, ustno sluznico je imela zelo suho. Zaradi suhih ust je včasih težko govorila. Pekle so jo oči.

Pri nevrološki preiskavi nismo ugotovili motenj voha in vida. Zenici sta bili okrogli, simetrični, zenične reakcije so bile živahne. Bulbomotorika je bila popolna. Nistagmusa ni bilo. Očesne veznice so bile suhe (kseroftalmija). Izstopišča trivejnega živca na pritisk niso bila boleča, občutljivost obraza ni bila motena. Moč žvečnih mišic je bila primerna. Primitivnih refleksov nismo mogli izvabiti. Obrazna mimika je bila simetrična. Nebna loka sta bila v isti višini. Izrazito suh jezik (kserostomija) je bolnica izplazila naravnost.

Mišičnih atrofij ni bilo videti. Aktivna gibljivost okončin je bila popolna, tonus je bil primeren. Moč v proksimalnih mišicah okončin je bila pri preiskavi zmanjšana, kar je bilo vsaj delno vsekakor posledica bolečin ob pritisku. Latentne pareze zgornjih in spodnjih okončin nismo ugotovili. Miotatični refleksi na zgornjih okončinah so bili simetrično izzivni, patelarne smo izvabili le s pomočjo facilitacije, Ahilovih pa klinično nismo mogli izzvati. Plantarna odziva sta bila v fleksiji.

Bolnica je vibracijo na gležnjih zaznala nekoliko slabše kot na rokah. Položajna občutljivost je bila normalna. Preiskava je pokazala hipoestezijo za dotik in analgezijo na nogah in golenih ter rokah in podlaktih, na distalnih delih spodnjih in zgornjih okončin je bolnica navajala hiperpatijo. Dizestezijski nismo ugotovili. Moteno zaznavanje dotika in bolečine smo ugotovili tudi po vratu in razmetano v obliki zaplat po trupu.

Bolnica je iz počepa vstala le s pomočjo rok. Hoja je bila počasnejša.

Tabela 1. Rezultati ocenjevanja avtonomnega živčevja pri 40-letni bolnici s primarnim Sjögrenovim sindromom. SKO – simpatični kožni odziv, \* – najmanjša, pri zdravih izmerjena amplituda.

	Desno	Levo	Normalno
<b>SKO roka</b>			
latenca (s)	1,56	1,65	<1,64
amplituda ( $\mu$ V)	760	530	>148*
<b>SKO noga</b>			
latenca (s)	3,11	2,83	<2,4
amplituda ( $\mu$ V)	70	180	>52*
<b>Spreminjanje intervala R-R</b>	1,25		>1,29

Pri bolnici smo ugotovili okvarjeno občutljivost, arefleksijo spodnjih okončin in blago okvarjeno gibljivost. Klinično so bili izraženi znaki hude nevropatije z okvarjeno povrhnjo in globoko občutljivostjo. Odkrili smo tudi znake senzorične ataksije. Konvencionalna elektrofiziološka preiskava (motorične in senzorične prevodne hitrosti ter elektromiografija s koaksialno igelno elektrodo) ni pokazala abnormnosti, zato smo se odločili za psihofizikalno oceno zaznavanja toplote, hladu, bolečine zaradi mraza in zaradi vročine ter vibracije, ob tem pa še elektrofiziološko oceno delovanja avtonomnega živčevja. Termometrija

(preiskavo smo opravili trikrat) je pokazala hudo okvarjeno delovanje tankih vlaken na vseh pregledanih mestih (slika 1), pri vibrimetriji (preiskavo smo opravili dvakrat) pa je bilo zaznavanje blago moteno le na distalnih delih okončin. Simpatična avtonomna živčna vlakna na zgornjih okončinah so delovala normalno, na spodnjih je bilo delovanje okvarjeno. Zmanjšano je bilo tudi spreminjanje intervala R-R med hiperventilacijo (tabela 1).

Pri bolnici smo opravili tudi biopsijo suralnega živca, ki je potrdila hudo okvaro tankih, nemieliniziranih živčnih vlaken in le blago okvaro debelih mieliniziranih. Patomorfološko preiskavo je opravila doc. dr. Mara Popovič, dr. med.

## Razpravljanje

Pri bolnici so bili izraženi znaki *sicca* (primarnega Sjögrenovega), kroničnega vnetnega avtoimunskega sindroma. Zanj so značilni suha očesna veznica (kseroftalmija), ustna sluznica (kserostomija), druge sluznice in koža (2, 3). Povzročijo jih mononuklearno infiltrirane eksokrine žleze. Običajno zbolijo ženske srednjih let, razširjenost bolezni je od 0,5 do 2,0 %, jo pa pogosto spregledamo (4). Pri bolnikih s primarnim Sjögrenovim sindromom je lahko okvarjeno tudi osrednje ali periferno živčevje (5–9). Na sindrom moramo pomisliti pri bolnikih z napredujočo senzorično nevropatijo, ki jo spremljajo avtonomni simptomi in/ali vnetje trivejnega živca (10). Pogosto odkrijemo tudi Adiejevo zenico, ki se zelo počasi odziva na svetlobo, normalno na midriatik (0,1 % pilokarpin) in simetrično na preizkus akomodacije (11). Pri bolnikih s sekundarnim Sjögrenovim sindromom so poleg naštetih znakov izraženi še znaki vnetnih tkivnih bolezni (12).

Periferne nevropatije so posledica okvare delovanja ali strukture nevronov ali njihovih delov. Povzročijo jih različni bolezenski procesi, ki lahko živčna vlakna okvarijo selektivno. Vzrokov pogosto ne prepoznamo (13–16). Klinični simptomi so odvisni od stopnje in napredovanja bolezni, mesta okvare in tipa okvarjenega nevrona. Za potrditev suma na okvarjeno delovanje perifernih živčnih vlaken smo imeli do nedavnega na voljo le klasične elektrofiziološke preiskave, s katerimi smo ocenili le delovanje debelih, mieliniziranih živčnih vlaken (A-alfa in A-beta). Njihovo aktivnost lahko objektivno spremljamo z elektromiografijo, elektronevromografijo in merjenjem somatosenzoričnih izvajljenih odzivov. V perifernih živcih je debelih manjši del vlaken (17, 18), pri mnogih boleznih pa so okvarjena tudi tanka ali pa le ta. Delovanje somatskih tankih vlaken (A-delta in C) ocenjujemo s termometrijo, metodo, ki so jo vpeljali Fruhstorfer in sod. (19). Preiskava je razmeroma enostavna in dobro ponovljiva (20, 21). Delovanje avtonomnih tankih vlaken ocenimo z elektrofiziološko preiskavo (22–24). Obe preiskavi pomembno dopolnjujeta nevrofiziološko diagnostiko, saj omogočata objektivnejšo oceno delovanja tankih vlaken, ki je bila največkrat prepuščena le zdravnikovi subjektivni presoji. (Bolniku, ki je za obremenjujoče simptome večinoma le težko našel ustrezen in prepričljiv opis, je verjel ali pa mu ni. Klasični elektrofiziološki parametri so bili namreč zelo pogosto normalni.) Z modalno specifično preiskavo (termometrijo) odkrijemo kvalitativne in kvantitativne spremembe občutljivosti (25), značilne za senzorične nevropatije. Preiskava ni popolnoma objektivna, saj so rezultati odvisni od preiskovančevega sodelovanja, v rokah izkušenega preiskovalca z dovolj nevrološkega znanja pa je zanesljiv diagnostični

pripomoček. Ocena delovanja avtonomnega živčevja lahko dodatno potrdi okvaro tankih vlaken (oba tipa tankih vlaken sta pogosto okvarjena hkrati), odkrijemo pa lahko tudi izolirano avtonomno nevropatijo. V eni naših raziskav smo z omenjenima preiskavama dokazali okvare pri vseh bolnikih z značilnimi težavami, a normalnimi vrednostmi elektrofiziološko določenih parametrov (16). Termometrija in ocena avtonomnega živčevja sta pogosto pomemben del diagnostike osnovne bolezni (26). Tudi naša bolnica je pred obiskom pri nas večinoma zaman dokazovala, da so njene težave resnične in da je uživanje velikih količin analgetikov (večinoma Tramala®) le posledica skoraj nevzdržnih bolečin. Vzrok njenih težav je bil propad tankih živčnih vlaken v okviru primarnega Sjögrenovega sindroma (26–29). Vzroka bolečin nismo mogli odpraviti, zdravljenje z antidepresivi – priporočajo amitriptilin, imipramin, klomipramin in doksepin v povprečnih dnevni odmerkih 75 mg – (30) je zanjo pomenilo vsaj delno olajšanje težav, ki jih je po pogovoru o vzrokih bolečin lažje prenašala.

Termometrija in ocena delovanja avtonomnega živčevja bi morali postati pomemben sestavni del diagnostike pri bolnikih z drugače nedokazljivimi okvarami perifernega živčevja. Preiskavi sta namreč občutljivi, za bolnika pa nenevarni in neobremenjujoči.

---

#### Literatura:

1. Meh D. Psihofizikalne metode. *Med Razgl* 1997; 36: 191–202.
2. Farnam J, Jorizzo JL, Grant JA, Lavastida MT, Ichikawa Y, Daniels JC. Sjögren's syndrome presenting with hypereosinophilia, lymphopenia and circulating immune complex. *Clin Exp Rheumatol* 1984; 2: 41–6.
3. Fox RI, Howell FW, Bone RC, Michelson P. Primary Sjögren's syndrome: clinical and immunopathological features. *Semin Arthritis Rheum* 1984; 14: 77–105.
4. Whaley K, Williamson J, Chisholm DM, Webb J, Masson DK, Buchanan WW. Sjögren's syndrome. I. Sicca components. *Q J Med* 1973; 42: 279–304.
5. Alexander EL. Central nervous system (CNS) manifestations of primary Sjögren's syndrome: an overview. *Sand J Rheumatol* 1986; 61: Suppl: 161–5.
6. Alexander EL. Neuromuscular complications of primary Sjögren's disease. In: Talal N, Moutsopoulos HM, Kassan SS, eds. *Sjögren's syndrome. Clinical and immunological aspects*. Berlin: Springer, 1987: 61–82.
7. Alexander EL, Provost TT, Stevens MB, Alexander GE. Neurologic complications of primary Sjögren's syndrome. *Medicine* 1982; 61: 247–57.
8. Alexander EL, Arnett FC, Provost TT, Stevens MB. Sjögren's syndrome: association of anti-Ro (SS-A) antibodies with vasculitis, hematologic abnormalities, and serologic hyperreactivity. *Ann Int Med* 1983; 98: 155–9.
9. Kaltreider HB, Talal N. The neuropathy of Sjögren's syndrome. Trigeminal nerve involvement. *Ann Int Med* 1969; 70: 751–62.
10. Griffin JW, Cornblath DR, Alexander E, Campbell J, Low PA, Bird S, Feldman EL. Ataxic sensory neuropathy and dorsal root ganglionitis associated with Sjögren's syndrome. *Ann Neurol* 1990; 27: 304–15.
11. Kennett RP, Harding AE. Peripheral neuropathy associated with the sicca syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1986; 49: 90–2.
12. Frost-Larsen K, Isager H, Manthorpe R. Sjögren's syndrome treated with bromhexine: a randomised clinical study. *Br Med J* 1978 1: 1579–81.
13. Dyck PJ, Oviatt KF, Lambert EH. Intensive evaluation of referred unclassified neuropathies yields improved diagnosis. *Ann Neurol* 1981; 10: 222–6.
14. McLeod JG. Investigation of peripheral neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995; 58: 274–83.

15. McLeod JG, Tuck RR, Pollard JD, Cameron JC, Walsh JC. Chronic polyneuropathy of undetermined cause. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1984; 47: 530–5.
16. Denišlič M, Meh D. Die quantitative Bestimmung der dünnen Nervenfasernfunktion. *Nervenarzt* 1997; 68: 509–14.
17. Ochoa J, Mair WGP. The normal sural nerve in man. I. Ultrastructure and numbers of fibres and cells. *Acta Neuropathol* 1969; 13: 197–216.
18. Jacobs JM, Love S. Qualitative and quantitative morphology of human sural nerve at different ages. *Brain* 1985; 108: 897–924.
19. Fruhstorfer H, Lindblom U, Schmidt WG. Method for quantitative estimation of thermal thresholds in patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1976; 39: 1071–5.
20. Meh D, Denišlič M. Ocenjevanje občutkov toplote, hladu in bolečine. *Zdrav Vestn* 1993; 62: 445–50.
21. Meh D, Denišlič M. Quantitative assessment of thermal and pain sensitivity. *J Neurol Sci* 1994; 127: 164–9.
22. Shahani BT, Halperin JJ, Boulu P, Cohen J. Sympathetic skin response – a method of assessing un-myelinated axon dysfunction in peripheral neuropathies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1984; 47: 536–42.
23. Kunesch E, Reiners K. A simple method for the routine assessment of heart-rate variation in autonomic neuropathy. *Electromyogr clin Neurophysiol* 1989; 29: 293–7.
24. Denišlič M, Trontelj JV. Autonomic function in HMSN: evidence of slowed sudomotor conduction? *Muscle Nerve* 1993; 16: 114–5.
25. Meh D. *Elektrofiziološko in psihofizično ocenjevanje somatosenzoričnega in avtonomnega živčnega sistema*. Doktorska disertacija. Ljubljana: Univerza v Ljubljani, 1995.
26. Denišlič M, Meh D. Neurophysiological assessment of peripheral neuropathy in primary Sjögren's syndrome. *Clin Investig* 1994; 72: 822–9.
27. Denišlič M, Meh D. Sicca syndrome associated with asymmetric sensory and autonomic neuropathy. *Neurol Cro* 1994; 43: 101–6.
28. Denišlič M, Meh D. Early asymmetric neuropathy in primary Sjögren's syndrome. *J Neurol* 1997; 244: 383–7.
29. Denišlič M, Meh D, Popovič M, Kos-Golja M. Small nerve fibre dysfunction in a patient with Sjögren's syndrome. Neurophysiological and morphological confirmation. *Scand J Rheumatol* 1995; 24: 257–9.
30. Benkert O, Hippus H. *Psychiatrische Pharmakotherapie*. Berlin: Springer, 1992.

Prispelo 24. 3. 1997