

Sjögren sendromunda sinir sistemi tutulumu ve vaskülit

Nervous system involvement in Sjögren's syndrome and vasculitis

Ediz Dalkılıç, Belkıs Nihan Coşkun

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı ve Romatoloji Bilim Dalı, Bursa

Özet

Sjögren sendromu (SjS), ekzokrin bezlerin enflamasyonu ve disfonksiyonuyla karakterize kronik, sistemik, otoimmün bir hastalıktır. Hastalığın esas bulguları göz kuruluğu (kseroftalmi) ve ağız kuruluğu (kserostomi) olmasına karşılık, üçte bir gibi önemli sayıda hastada nörolojik, pulmoner, gastrointestinal sistem gibi sistemik ekstrasglanüler bulgular mevcuttur. Yapılan çalışmalarda; nörolojik tutulum paterni ve sıklığı değişkenlik göstermektedir. Hastalığın en yaygın ekstrasglanüler tutulumlarından biri de vaskülitir. Biz bu derlemede primer SjS'nin nörolojik ve vaskülitik tutulumunu irdelemeyi amaçladık.

Anahtar sözcükler: Sjögren sendromu, nörolojik tutulum, vaskülit

Summary

Sjogren's syndrome (SjS) is a chronic, systemic, autoimmune disease that characterized by inflammation and dysfunction of the exocrine glands. Although the main findings of disease are dry eye (xerophthalmia) and dry mouth (xerostomia), significant number of patients are present with extraglandular systemic manifestations of nervous system, pulmonary, gastrointestinal tract. Previous studies reported varying pattern and frequency of neurological involvement. One of the most common extraglandular manifestations of the disease is vasculitis. In this review, we aimed to discuss neurological manifestations and vasculitic involvement of primary SjS.

Keywords: Sjogren's syndrome, neurological involvement, vasculitis

Sjögren sendromu (SjS), ekzokrin bezlerin enflamasyonu ve disfonksiyonuyla karakterize kronik, sistemik ve otoimmün bir hastalıktır. Romatoid artrit (RA), sistemik lupus eritematozus (SLE) gibi hastalıklara eşlik ettiğinde sekonder SjS, başka bir hastalık bulgusu olmadan tek başına olduğunda primer SjS olarak tanımlanır.^[1] Hastalığın esas bulguları göz kuruluğu (kseroftalmi) ve ağız kuruluğu (kserostomi) olmasına karşılık çok çeşitli sistemik bulgular da gösterebilir. Hastaların en az üçte birinde nörolojik, artiküler, pulmoner, gastrointestinal tutulum gibi sistemik ekstrasglanüler bulgular mevcuttur.^[2] Sinir sistemi tutulumu bu bulguların önde gelenlerindedir ve 1935 yılında Dr. Henrik Sjögren'in hastalığı ilk tanımlamasından beri

bilinmektedir. Ancak nörolojik tutulum sıklığı konusunda %8.5–70 aralığında çok farklı rakamlar bildirilmektedir. Bu farklılık; yapılan bazı çalışmalarda eski tanı kriterlerinin kullanılmasından, çalışmaların geriye dönük ve az sayıda hasta ile yapılmış olmasından, nörolojik tutulumun tanımlanmasında objektif klinik ya da elektrofizyolojik kriterlerin kullanılmamasından ve heterojen bir hasta grubu kullanılmasından kaynaklanabilir.^[3] SjS'de nörolojik tutulum kadınlarda 4–30 kat daha siktir.^[4] Klinik pratikte hastalar, dizestezi, yanıcı ağrı, artralji, miyalji gibi ekstremitte ağrılarından ve vertigo, yüzde kızarıklık, terleme bozuklukları, diyare, konstipasyon gibi otonom sinir sistemi semptomlarından şikayet ederler.^[4]

İletişim / Correspondence:

Doç. Dr. Ediz Dalkılıç, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı ve Romatoloji Bilim Dalı, Görükle, Bursa.

e-posta: edizinci@hotmail.com

Çıkar çakışması / Conflicts of interest: Çıkar çakışması bulunmadığı belirtilmiştir. / No conflicts declared.

www.raeddergisi.org
doi:10.2399/raed.14.25744
Karekod / QR code:



Nörolojik bulgular %40–80 olguda SjS gelişmeden öncü semptomlar şeklinde olabilir. Nörolojik bulgular geniş bir spektrum içerisinde yer alır. SjS’de sinir sistemi tutulumları periferik ve santral sinir sistemi şeklinde ayrılarak incelenebilir.^[4] Bu ayrıma ek olarak nöropsikolojik bulgular da ayrı bir başlık altında ele alınacaktır.

Periferik Sinir Sistemi

Periferik nöropati bulguları SjS olgularının yaklaşık %10’unda görülür ve %80 olguda semptomlar SjS tanısından önce başlar. Bu nedenle duysal nöropati açısından değerlendirilen hastalarda SjS tanıda akılda tutulmalıdır.^[5] Duysal, sensorimotor, küçük lif nöropatisi daha sık görülmekle birlikte, nadir olarak kranial mononöropati, demyelinizan poliradikulonöropati, mononöritis multipleks ve otonom nöropati de görülebilir.^[3] Periferik sinir sistemi bulgularını aşağıdaki 7 başlık altında özetleyebiliriz:

Duysal ataksi

Periferik nöropatisi olan hastaların yaklaşık %40’ında görülür. Motor semptomlar olmadan derin duysal sinirler etkilenir. Başlangıç semptomu genelde ayak ve el parmaklarında pareteziler şeklindedir, tek taraflı başlayıp ekstremiteler, gövde hatta yüze yayılabilir. Alt ekstremitelerde koreiform hareketler görülebilir. Kas gücü ileri evreye kadar korunmuştur, kullanılmaya bağlı kas atrofi gelişebilir. Yaygın arefleksi duysal ataksiyle bağlantılıdır ve ilerlemiş vakalarda tekerlekli sandalyeye kadar gidebilir.^[3]

Ağrılı duysal nöropati

Hastaların yaklaşık %20’sinde görülür ve duysal ataksi olmadan da SjS’de görülebilir. Küçük lif nöropatisi saf duysal nöropatinin bir tipidir. Başlangıç semptomu genelde tek taraflı, ekstremitelerin uç kısımlarında ağrılı, kronik disestezilerdir. Tipik olarak herhangi bir elektrofizyolojik bulgusu yoktur. Testler hasta uyumuna bağlı olduğundan güvenilir sonuç vermez. En güvenilir tanısal test cilt biyopsisidir. Cilt biyopsisinde epidermal sinir liflerindeki azalmış dansite küçük liflerin nöropatisini destekler. Sural sinir biyopsisi önerilmez.^[3,4]

Duysal trigeminal nöropati

Hastaların %17’sinde gözlenir. Trigeminal bölgeye sınırlı parestezi ve uyuşukluk vardır. SjS’deki trigeminal sinir disfonksiyonu Gasser ganglionu hasarı nedeniyle. Oftalmik alan etkilenmediğinden korneal refleksler korunur.^[6]

Mononöritis multipleks

Hastaların %12’sinde gözlenir. Ekstremitelerin distalinde asimetric akut, ağrılı disesteziler vardır. Motor ve duysal semptomlar epizodik olarak gelişir ve diğer sinir

dallarına da ilerler. Tablonun hızlı başlangıcı vaskülitik bir patterni düşündürmektedir. Vaskülitik nöropatiyi göstermek için sural sinir biyopsisi gerekebilir, biyopside aksonal dejenerasyon, fibrinoid nekroz ve mononükleer vasküler ya da perivasküler enflamasyon gözlenir. Tedavide glikokortikoidler ve diğer immunsupresif ajanlar kullanılır.^[6,7]

Kranial nöropatiler

Hastaların %5’inde gözlenir. En sık VII, VIII, III, IV ve VI. kafa çiftleri etkilenir. Yüz felci (VII. sinir), nöral sağırılık ve vestibüler disfonksiyon (VIII. sinir) ve diplopi (III, IV, VI. sinir) görülebilir.^[8]

Radikülopati

Hastaların %4’ünde gözlenir. İlerleyici bir duysal bozukluk ve kas güçsüzlüğü ile karakterize duysal ve motor disfonksiyon vardır. Primer lezyon spinal sinir köklerindedir. Beyin omurilik sıvısında protein konsantrasyonu genelde artmıştır ancak pleositoz yoktur.^[9]

Otonomik nöropati

Hastaların %3’ünde gözlenir. Nadiren otonomik nöropati SjS’nin başvuru semptomu olabilir.^[10] Ortostatik hipotansiyon, karın ağrısı, kabızlık, diyare, üriner semptomlar, pupillerde ışığa yavaş cevap görülür.^[6,7]

Periferik nöropati; palpable purpura, düşük C4 kompleman düzeyi, mikst monoklonal kriyoglobülinemi, glomerülonefrit gibi ciddi sistemik bulguları olan hastalarda geç bir bulgu olarak ortaya çıkabilir.^[11] Ancak periferik nöropatinin benign durumlarda da başvuru semptomu olduğu çalışmalar mevcuttur.^[6,7] Ayrıca sensorimotor polinöropati ile lenfoma gelişme riskinde artış da ilişkilendirilmiştir. Bu yüzden sensorimotor polinöropati ve sistemik tutulumu olan SjS hastaları lenfoma gelişimi açısından daha yakın takip edilmelidir.^[11]

Periferik nöropatilerin tedavisinde amitriptilin, nortriptilin gibi antikolinergik yan etkilerin belirgin olduğu trisiklik antidepressan ilaçlardan kaçınmak gerekir. Bu nedenle semptomatik tedaviye gabapentin ile başlamak daha uygundur. Glikokortikoid veya diğer immunsupresif tedavilere yanıt vermeyen motor veya duysal nöropatilerde intravenöz immunglobulin yararlı olabilir.^[6,12,13] Glikokortikoidlerin özellikle SjS ilişkili multiple nöropati ve kranial nöropatilerde etkili olduğu gösterilmiştir.^[6] SjS ilişkili duysal ataksik nöropati ve küçük lif nöropatilerinin tedavisinde intravenöz immunglobulin tedavisinin etkinliğini gösteren yayınlar mevcuttur.^[14,15]

Santral Sinir Sistemi

Santral sinir sistemi (SSS) primer SjS’de SLE’nin SSS tutulumuna benzer bulgularla ortaya çıkabilir. SjS’da SSS

tutulununun sıklığı tartışmalıdır, %20–25 gibi yüksek sıklıklara karşılık %2–10 gibi düşük oranlar da mevcuttur. Bu değişen oranlar tanınal kriterlerin olmaması ve özellikle MR yorumlamalarındaki farklılıklardan kaynaklanmaktadır. SSS tutulumunun patogenezinin iki faktör sorumlu tutulmaktadır. Birincisi direkt mononükleer hücre infiltrasyonu, ikincisi ise vaskülitir.^[16] Beyin veya spinal kordun herhangi bir parçası etkilenebilir. Bir veya daha fazla odaklı tekrarlayan epizodlar arasında uzun süreli hastalısız dönemler olabilir ancak sinsi ve ilerleyici bir nörolojik hasar da oluşabilir. SSS tutulumu potansiyel olarak ciddi sonuçlara yol açabileceğinden mutlaka akılda tutulmalıdır, bulgular erken dönem başlanacak immun-supresif ajanlarla bir miktar kontrol altına alınabilir. Ayrıca, anti-SSA (Ro) pozitifliğinin ağır SSS hastalığı için belirleyici olabileceğini belirten bazı çalışmalarda mevcuttur.^[17]

SjS'da SSS bulguları geniş bir spektrum içerisinde yer alır:

Fokal lezyonlar

Motor veya duysal kayıp, inme veya serebellar sendromlar şeklinde görülebilir.

Difüz beyin lezyonları

Akut veya subakut ensefalopati veya kognitif bozukluklardan belirgin depresyona kadar olan psikiyatrik bulgulardır.

Spinal kord tutulumu

Akut transvers miyelit veya ilerleyici miyelopati şeklinde olabilir. Vaka bildirimleri şeklinde nöromiyelitik optika (Devic sendromu) olguları da vardır. Tetraparezi, paraparezi, sfinkter inkontinansı ve çeşitli duysal semptomlar görülebilir.^[8,18]

Subakut aseptik menenjit

Aseptik menenjitin nedeni bilinmemektedir. Virüsler veya bazı ilaçlar aşırı duyarlılığa neden olabilir veya meningeal hücrelere karşı gelişen antikör reaksiyonu patogenezinde rol oynayabilir.^[19]

Korea

İlk semptom olarak bildirilmiştir.

Optik nörit

Retrobulber optik nöropatiye sekonder bilateral görme kaybı tanımlanmıştır ve bazı vakalarda körlük başlangıç semptomu olabilir veya bir kısmında geç bir komplikasyon şeklinde ortaya çıkar. Devic sendromunun bir parçası şeklinde de olabilir. SjS'de optik sinir tutulumu-

nun patogenezinde iskemik vaskülit ve demiyelinizasyonun birlikte rol oynadığı düşünülmektedir.^[8]

SSS bulguları multipl sklerozu (MS) taklit eder, altta yatan patoloji vaskülit, tromboz, periventriküler gliozis, perivasküler alanda dilatasyon veya demiyelinizasyon olabilir.^[20] MR incelemede genellikle MS benzeri beyaz cevher lezyonları görülür.^[18] SjS ve SSS tutulumu olan hastaların beyin dokusu histopatolojik olarak incelendiğinde, küçük damarlarda mononükleer enflamasyon ve iskemik hemorajik vaskülopati görülür.^[21] Kontrollü çalışmalar olmamasına karşılık gözlemsel vaka serilerinde glikokortikoid ve siklofosfamidin yararlı etkileri belirtilmektedir.^[18] SjS hastalarında tromboembolik olaylar daha sıktır ve antifosfolipid antikörlerle da bağlantılıdır ve bu grup olgularda antikoagülan tedaviler daha ön planda gelmektedir.

Yine bazı Alzheimer ve MS hastaları otonomik nöropati ve demiyelinizan sürece bağlı olarak kuruluk semptomları gösterebilir ve yanlışlıkla SjS olarak değerlendirilebilirler, bu da SjS dışı hastalıkların tedavisinde gecikmelere neden olabilir.

Nöropsikolojik Bulgular

Hafızada zayıflama ve konsantrasyon bozukluğu gibi kognitif bozukluklar ve uyku bozukluklarına SjS olgularında daha sık rastlanmaktadır. Anksiyete ve depresyon oranlarının aynı yaş kontrol grubu ve RA hastalarına göre daha fazla olduğu da bildirilmektedir. Bu bulguların patofizyolojik mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Altta yatan bir vaskülit veya kronik hastalığa olan reaksiyon muhtemel mekanizmalar olarak belirtilmektedir. Ağrı, uyku bozuklukları, depresyon gibi semptomlar kognitif fonksiyon bozukluklarının patogenezinde katkı yapabilir. SSS tutulumuna bağlı ağır kognitif bozukluk ve demans nadirdir ancak steroid tedavisine yanıt veren demans vakaları da bildirilmiştir.^[18]

SjS; sık rastlanan ancak tanı gecikmesinin de sık yaşandığı bir hastalıktır. Yaygın, net tanımlanamayan ağrılar, halsizlik, kognitif bozukluklar, depresyon bulgularının mekanizması tam olarak çözülememiştir. Tüm bu bulgular ve bunlarla bağlantılı nöropati bulguları hastaların hayat kalitesinde belirgin azalma yapmaktadır. SjS'de özellikle sinir sistemi tutulumunda tedavi seçenekleri kısıtlı olmakla beraber bazı yeni biyolojik ajanlar umut verici olabilir. Ancak yakın zamanda yayınlanan, küçük, geriye dönük bir çalışmada vaskülitik olmayan lezyonlarda ritüksimaba yeterli cevap olmadığı belirtilmektedir.^[22]

Sjögren Sendromu ve Vaskülit

Vaskülit, SjS'nin ekstrasgladüler bulgularından biri olarak kabul edilir. SjS'ye özgü olan bir vaskülit alt gru-

bu olmamakla birlikte SjS'de bazı gruplar belirlenmiştir. Sekonder SjS'deki vaskülit bulguları genelde bağlantılı olduğu SLE gibi bir hastalıkla alakalıdır, bu nedenle burada bahsedeceğimiz vaskülit primer SjS'de görülen bulgular olacaktır. Vaskülit kavramı çok geniş bir kavramdır ve hemen hemen tüm organ ve sistemler etkilenebilir, ancak bunlar içerisinde sinir sistemi ve özellikle cilt bulguları daha ön plandadır. Vaskülit kabaca damar enflamasyonudur. Arterler veya venlerde oluşan tutulum; kanama, ağrı, deri, sinirler veya iç organlarda hasar ve fonksiyon bozukluklarıyla sonuçlanabilir. Serolojik açıdan pozitif (anti-Ro, anti-La) olgularda ekstraplandüler tutulumlar daha sıktır.^[17-23]

SjS'da görülen vaskülit tiplerinin büyük çoğunluğunu küçük damar tutulumları ve daha az sıklıkta orta çapta damar tutulumları oluşturur. Primer SjS'de rastlanan vaskülit tipleri **Tablo 1**'de özetlenmiştir.

Primer SjS'de kutanöz vaskülit görülme sıklığı yapılan çeşitli çalışmalarda %9-32 oranında belirtilmektedir.^[24,25] Lökositoklastik vaskülit en sık görülen kutanöz vaskülit tipidir.

SjS'de aslında en sık görülen cilt bulgusu Raynaud fenomeni, ciltte vaskülit bulgusu olarak da düz veya palpabl purpura ön plandadır. Döküntülerin en sık görüldüğü bölge alt ekstremitedir. SjS'deki kutanöz vaskülitlerin yarısından fazlası tek epizod gösterir ve tekrarlamaz.^[23] SjS'de anti-Ro ve anti-La pozitifliği ve hastalık süresinin artmasıyla beraber vaskülit görülme sıklığı da artmaktadır. Düşük kompleman düzeyleri, kriyoglobülin varlığı ve vaskülit olması mortalite artışında etkili faktörlerdir. Kriyoglobülinemik vaskülit ve SjS birlikteliği olan olgular artmış non-Hodgkin lenfoma gelişimi ile ilişkilendirilmiştir.^[24-26] Son zamanlarda SjS ve poliarteritis nodosa^[27] veya SjS ve ANCA ilişkili granülomatöz vaskülit olguları da artan sıklıklarda bildirilmektedir.^[28]

Sistemik tutulum olmadan görülen hiperglobülinemik purpura gibi lezyonlar sıkı elastik giysilerden, uzun süre ayakta durmaktan kaçınma, otururken ayağı yukarıda tutma ve topikal steroid uygulama gibi basit yöntemlerle tedavi edilebilir. Hafif-orta vaskülitler steroid olmayan antienflamatuarlar, kolşisin, hidrosiklorokin, metotreksat veya kısa süreli kortikosteroid tedaviye cevap verebilir.

Ağrı, duyu kaybı veya ekstremitelerde güç kaybı daha ciddi vaskülit lehinedir. Bazı olgularda orta çapta damarlar ve böbrek, gastrointestinal sistem, sinir sistemi etkilenecek organ hasarlarına neden olabilir. Bu grup olgularda yüksek doz kortikosteroid, azatiopirin, siklofosfamid gibi daha kuvvetli immunsupresif tedaviler gerekir. Sistemik nekrotizan vaskülitlerde son yıllarda ritüksimab da başarıyla kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalarda vaskülitik tutulumun

Tablo 1. SjS'de küçük ve orta damar vaskülitleri.

Küçük damar
Waldenstrom bening hiperglobülinemik purpura
Kapillerit
Kriyoglobülinemik vaskülit
Hipergamaglobülinemik purpura
Lökositoklastik anjiitis
Lenfositik vaskülit
Mononükleer inflamatuvar vasküler hastalık
Nötrofil inflamatuvar vasküler hastalık
Palpabl purpura
Ürtikeryal vaskülit
Venülit
Orta damar
Granülomatöz arterit
Mononöritis multipleks
Nekrotizan vaskülit
Sistemik nekrotizan vaskülit

aksine nonvaskülitik SjS ilişkili nöropatide ritüksimab kullanımını hayal kırıklığı yaratmasına karşılık daha fazla hasta sayısının olduğu ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.^[22]

Sonuç olarak; SjS'de nörolojik tutulum çok geniş spektrumda olabilir. Tanı koymadaki güçlükler, standart tanı kriterlerinin olmaması farklı prevelans sonuçlarına neden olmaktadır. Ayrıca geciken tanımlar hastaların yaşam kalitesini düşürmekte kimi zaman da hareket kısıtlılığı, lenfoma gibi ilerlemiş komplikasyonlara neden olmaktadır. Bu sebeple SjS tanılı hastalarda nörolojik tutulum akılda tutulmalı ve daha yakın takip edilmelidir.

Kaynaklar

1. Fox RI. Sjögren's syndrome. *Lancet* 2005;366:321-31.
2. 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;61:554-8.
3. Pavlakis PP, Alexopoulos H, Kosmidis ML, et al. Peripheral neuropathies in Sjögren's syndrome: a critical update on clinical features and pathogenetic mechanisms. *J Autoimmun* 2012;39:27-33.
4. Gono T, Kawaguchi Y, Katsumata Y, et al. Clinical manifestations of neurological involvement in primary Sjögren's syndrome. *Clin Rheumatol* 2011;30:485-90.
5. Chai J, Logigian EL. Neurological manifestations of primary Sjögren's syndrome. *Curr Opin Neurol* 2010;23:509-13.
6. Mori K, Lijima M, Koike H, et al. The wide spectrum of clinical manifestations in Sjögren's syndrome-associated neuropathy. *Brain* 2005;128:2518-34.

7. Grant IA, Hunder GG, Homburger HA, Dyck PJ. Peripheral neuropathy associated with sicca complex. *Neurology* 1997;48:855–62.
8. Delalande S, de Seze J, Fauchais AL, et al. Neurologic manifestations in primary Sjögren syndrome: a study of 82 patients. *Medicine (Baltimore)* 2004;83:280–91.
9. Dalakas MC; Medscape. Advances in the diagnosis, pathogenesis and treatment of CIDP. *Nat Rev Neurol* 2011;7:507–17.
10. Barendregt PJ, Markusse HM, Man In't Veld AJ. Primary Sjögren's syndrome presenting as autonomic neuropathy. Case report. *Neth J Med* 1998;53:196–200.
11. Skopouli FN, Dafni U, Ioannidis JP, Moutsopoulos HM. Clinical evolution, morbidity and mortality of primary Sjögren's syndrome. *Semin Arthritis Rheum* 2000;29:296–304.
12. Dworkin RH, O'Connor AB, Backonja M, et al. Pharmacologic management of neuropathic pain: evidence-based recommendations. *Pain* 2007;132:237–51.
13. Takahashi Y, Takata T, Hoshino M, Sakurai M, Kanazawa I. Benefit of IVIG for long-standing ataxic sensory neuropathy with Sjögren's syndrome. IV immunoglobulin. *Neurology* 2003;60:503–5.
14. Burns TM, Quijano-Roy S, Jones HR. Benefit of IVIg for long-standing ataxic sensory neuropathy with Sjögren's syndrome. *Neurology* 2003;61:873.
15. Wakasugi D, Kato T, Gono T, et al. Extreme efficacy of intravenous immunoglobulin therapy for severe burning pain in a patient with small fiber neuropathy associated with primary Sjögren's syndrome. *Mod Rheumatol* 2009;19:437–40.
16. Talal N, Sokoloff L, Barth WF. Extrasalivary lymphoid abnormalities in Sjögren's syndrome (reticulum cell sarcoma, pseudolymphoma, macroglobulinemia). *Am J Med* 1967;43:50–65.
17. 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;44:899–908.
18. Fauchais AL, Magy L, Vidal E. Central and peripheral neurological complications of primary Sjögren's syndrome. *Presse Med* 2012;41:485–93.
19. Ishida K, Uchihara T, Mizusawa H. Recurrent aseptic meningitis: a new CSF complication of Sjögren's syndrome. *J Neurol* 2007;254:806–7.
20. Alexander EL, Beall SS, Gordon B, et al. Magnetic resonance imaging of cerebral lesions in patients with the Sjögren's syndrome. *Ann Intern Med* 1988;108:815–23.
21. Alexander EL. Neurologic disease in Sjögren's syndrome: mononuclear inflammatory vasculopathy affecting central/peripheral nervous system and muscle — a clinical review and update of immunopathogenesis. *Rheum Dis Clin North Am* 1993;19:869–908.
22. 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* 2012;71:84–7.
23. Scofield RH. Vasculitis in Sjögren's syndrome. *Curr Rheumatol Rep* 2011;13:482–8.
24. Ramos-Casals M, Anaya JM, Garcia-Carrasco M, et al. Cutaneous vasculitis in primary Sjögren's syndrome: classification and clinical significance of 52 patients. *Medicine (Baltimore)* 2004;83:96–106.
25. García-Carrasco M, Ramos-Casals M, Rosas J, et al. Primary Sjögren syndrome: clinical and immunologic disease patterns in a cohort of 400 patients. *Medicine (Baltimore)* 2002;81:270–80.
26. Brito-Zeron P, Ramos-Casals M, Bove A, et al. Predicting adverse outcomes in primary Sjögren's syndrome: identification of prognostic factors. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46:1359–62.
27. Prajs K, Bobrowska-Snarska D, Ska6a M, Brzosko M. Polyarteritis nodosa and Sjögren's syndrome: overlap syndrome. *Rheumatol Int* 2012;32:4019–21.
28. Guillot X, Solau-Gervais E, Coulon A, Debiais F. Sjögren's syndrome with ANCA-associated crescentic extramembranous glomerulonephritis. *Joint Bone Spine* 2009;76:188–9.