

Afwijkingen van het zenuwstelsel (neurologische afwijkingen) komen regelmatig voor bij patiënten met het syndroom van Sjögren. Dit zijn vooral *sensorische polyneuropathieën* (zie verder) en deze zijn vaak mild. Deze vorm van neuropathie heeft ook vele andere mogelijke oorzaken (zie tabel 8.1) en het kan moeilijk of onmogelijk zijn om aannemelijk te maken dat het syndroom van Sjögren de oorzaak is of niet.

Afwijkingen van het *centrale zenuwstelsel* kunnen ook voorkomen bij patiënten met het syndroom van Sjögren (tabel 8.2), maar het is lang niet altijd zeker dat ze door het syndroom van Sjögren komen.

Relatief zeldzaam, maar klinisch belangrijk, zijn de *paraneoplastische* neurologische afwijkingen (bv. paraneoplastische subacute sensorische neuronopathie), sensorische ataxie, limbische encefalitis). Dit zijn immunologisch gemedieerde effecten op afstand van een

Tabel 8.1 Enkele oorzaken van perifere neuropathie

ziekten met ontsteking

syndroom van Guillain-Barré syndroom, SLE, syndroom van Sjögren, lepra

metabole en endocriene ziekten

diabetes mellitus, nierfalen, porfyrie, amyloïdose, leverfalen, hypothyreoïdie

intoxicatie

alcoholisme, geneesmiddelen (vincristine, fenytoïne, isoniazide, thalidomide), metalen

vitaminedeficiëntie

vitamine B1, B12, A of E

erfelijke ziekten

Friedreich's ataxie, syndroom van Charcot-Marie-Tooth

paraneoplastisch

vnl. kleincellig longcarcinoom, maar ook kanker van prostaat, borst, alvelesklier, blaas, ovarium en neuro-endocriene systeem

diversen

maligniteiten, AIDS, bestraling

Tabel 8.2 Bij patiënten met het syndroom van Sjögren gerapporteerde neurologische afwijkingen zonder dat dit een oorzakelijk verband inhoudt

- acute transverse myelopathy³⁵
- amyotrofische lateraalsclerose³⁷
- aseptische meningo-encefalomyelitis³³
- hersen-SPECT afwijkingen⁴³
- cerebellaire ataxie³⁴
- lesies van de cerebrale witte stof^{36,44}
- chorea^{31,40}
- dementie³⁰
- ziekte van Devic (neuritis optica en longitudinally extensive transverse myelitis (LETM))⁴⁶
- hemiparkinsonisme²⁸
- grote tumefactieve hersenlesie⁴¹
- limbische encefalitis⁴⁷
- multifocale leuko-encefalopathie²⁷
- multipele sclerose²⁹
- optische neuropathie (bilateral sequential)²⁶
- Parkinsonisme³²
- subacute inflammatoire polyradiculopathie⁴⁵

kwaadaardig proces, bv. een kleincellig longcarcinoom. De neuropathie manifesteert zich typisch 3-8 maanden voordat de maligniteit wordt ontdekt.³⁹ Een aantal neurologische afwijkingen zullen hier worden besproken, zonder de pretentie te hebben volledig te zijn.

ZENUWSTELSEL

Het zenuwstelsel wordt anatomisch gewoonlijk onderverdeeld in het *centrale zenuwstelsel* (CZS), bestaande uit hersenen en ruggenmerg, en het perifere zenuwstelsel, bestaande uit de zenuwen tussen het CZS en de organen.

Er bestaat ook een andere indeling op basis van de functies: het *somatische zenuwstelsel* en het *autonome zenuwstelsel*. Het autonome zenuwstelsel is weer onderverdeeld in het *sympatische* en *parasymphatische zenuwstelsel* (zie ook fig. 8.2).

A. Afwijkingen van het centrale zenuwstelsel

Het spectrum van hersenbetrokkenheid omvat focale (bv. hersenstam, chorea, lesies van kleine hersenen,

epilepsie, migraine), niet-focale (encefalomyelitis, aseptische meningitis, abnormale neuropsychiatrische functies, cognitieve gebreken, ziekte van Parkinson), ruggenmerg (myelopathie, myelitis transversa, ziekte van de motorische neuronen), MS-achtige ziekte, neuritis optica en ziekte van Devic (tabel 8.1).^{19,22,42,46}

Vaatafwijkingen: vasculitis en trombose

Vasculitis en trombose (bv. als onderdeel van het antifosfolipidensyndroom) zijn algemeen geaccepteerd als mogelijke met Sjögren gerelateerde oorzaken van CZS-afwijkingen.

Niet-vasculaire afwijkingen

Er bestaat geen overeenstemming over de achtergrond en frequentie van CZS-afwijkingen bij het syndroom van Sjögren anders dan door vasculitis of trombose. Getallen liggen tussen 0 and 20%.^{6-11,18,20} Het is denkbaar dat de CZS-afwijkingen bij het syndroom van Sjögren niet anders zijn dan wat in de algemene bevolking, dus ook bij het syndroom van Sjögren, voorkomt. Anders gezegd, het syndroom van Sjögren beschermt niet tegen algemeen voorkomende hersenafwijkingen.

Afwijkingen op hersen-SPECT

Le Guern⁴³ onderzocht subklinische CZS betrokkenheid bij Sjögrenpatiënten en controlepersonen m.b.v.

een MRI van de hersenen, neuropsychologisch onderzoek en ^{99m}Tc-ECD hersen-SPECT. Afwijkingen in de hersen-SPECT werden vaker bij Sjögrenpatiënten gevonden dan bij de controles. Hetzelfde gold voor een aantal cognitieve stoornissen, terwijl er ook een verband was tussen beide. Er waren geen verschillen in MRI afwijkingen tussen patiënten en controles. Opgemerkt moet worden dat 8 van de 10 Sjögrenpatiënten hematologische afwijkingen hadden: MALT lymfoom (n=3), vasculitis (n=2), cryoglobulinemie (n=4, waarvan twee met een MALT lymfoom) en antifosfolipiden syndroom (n=1). Van de twee overige patiënten had er één perifere neuropathie. Deze gegevens wijzen op een organische oorzaak van de cognitieve CZS stoornissen bij deze Sjögrenpatiënten. Mogelijk is er geen directe relatie met het syndroom van Sjögren maar is er sprake van vasculaire hersenbeschadiging.

Hyperintense witte stof van de hersenen

Harboe⁴⁴ vergeleek witte stof hyperintensiteiten in de hersenen (WMHs, zie kader) van 68 Sjögrenpatiënten met die bij 68 op leeftijd en geslacht gematchte gezonde personen. De helft van de Sjögrenpatiënten had een normale cognitieve functie terwijl 24% milde, 21% matige en 6% ernstige cognitieve stoornissen had. De Sjögrenpatiënten met cognitieve stoornissen hadden hogere WMH scores dan die zonder deze stoornissen, maar dit kwam overeen met wat normaal bij oudere personen wordt gevonden. Deze studie liet dus geen verschillen in WHM-scores zien tussen patiënten met het syndroom van Sjögren en gezonde personen. De cognitieve stoornissen correleerden bij beide groepen met de WHM scores.

Gegeneraliseerde chorea door syndroom van Sjögren of niet-gerelateerde CZS vasculitis?

Min⁴⁰ beschreef een 72-jarige man met een gegeneraliseerde chorea. Een MRI liet dubbelzijdige lesies zien van de basale ganglia. De diagnose primair syndroom van Sjögren werd gesteld en er kon geen andere ziekte worden aangetoond. De behandeling werd gestart met 60 mg prednisolon en haloperidol 1,5-2,5 mg per dag. Twee maanden later waren de symptomen volledig verdwenen en een MRI liet zien dat de eerdere afwijkingen waren verdwenen. Het onderliggende mechanisme is niet bekend maar de milde leukocytose in het begin en de goede reactie op corticosteroïden zijn suggestief voor reuscelarthritis.

Ondanks dat de diagnose syndroom van Sjögren overeenkomstig de Amerikaans-Europese criteria werd gesteld, werd pas aan de ziekte gedacht en de diagnose gesteld na het vinden van voor Sjögren suggestieve laboratoriumafwijkingen. Het verband tussen de mogelijke CZS-vasculitis en de tot dan toe subklinische Sjögren blijft onzeker. De CZS-vasculitis kan ook het gevolg zijn van een niet-gerelateerde CZS=vasculitis of reuscelvasculitis.

Hyperintense witte stof

Witte stof hyperintensiteiten (WHMs) zijn gebieden in de witte stof van de hersenen met een abnormaal signaal op MRI T2-gewogen seriële FLAIR (zie onder). WHMs nemen toe met de leeftijd en bij personen met cerebrovasculaire risicofactoren. WHMs zijn typisch voor multipole sclerose maar worden ook gezien bij SLE, antifosfolipiden syndroom en ziekte van Behçet.

T2 gewogen MRI: water ziet er helder en vetweefsel donker uit. Beschadigde delen hebben meestal een verhoogd watergehalte en zijn daardoor goed zichtbaar.

FLAIR of Fluid Attenuated Inversion Recovery: Het signaal dat afkomstig is van vrij vocht, bijvoorbeeld de liquor cerebrospinalis, wordt onderdrukt. Het vocht in de cellen, bv. door hersenoedeem, blijft zichtbaar.

Alle personen met acute of chronische myelopathie, axonale sensorimotore neuropathie of betrokkenheid van een hersenzenuw zouden op het syndroom van Sjögren moeten worden gescreend.

*Delalande et al (2004)*¹

Demyeliniserende ruggenmerglesies

Yamout⁴² beschreef een 47-jarige vrouw met het syndroom van Sjögren en ernstige zwakte van haar benen. Een MRI van hersenen en ruggenmerg liet een uitgebreide demyeliniserende lesie met oedeem zien, lopend van de 7e tot de 10e thoracale wervel. Ze werd in eerste instantie behandeld met corticosteroiden en intraveneus cyclofosfamide waarop ze duidelijk verbeterde maar naderhand weer verslechterde. Ze reageerde binnen een paar dagen op een wekelijkse dosis van rituximab (375 mg/m²) gedurende 4 achtereenvolgende weken. De verbetering hield minstens 8 maanden aan na de laatste dosis.

Ziekte van Devic

De diagnose ziekte van Devic, ook bekend als *neuro-myelitis optica* (NMO), wordt gesteld op basis van de aanwezigheid van *optische neuritis*, een *myelopathie* van meer dan drie wervelsegmenten en *NMO IgG*, een auto-antistof tegen het aquaporine-4 (AQ4) waterpomp-kanaal antigeen.

De MRI kenmerken van de ziekte van Devic verschillen van de myelitis bij MS.⁴⁶ Bij de ziekte van Devic neigen de ruggenmerglesies symmetrisch te zijn en betreffen ze meerdere wervelsegmenten. Deze lesies zijn beschreven als *longitudinally extensive transverse myelitis* (LETM). Javed⁴⁶ onderzocht 16 patiënten met de ziekte van Devic en 9 met LETM. Vier van deze 25 patiënten voldeden aan de criteria voor het syndroom van Sjögren. 10 van de 15 patiënten met de ziekte van Devic en 3 van de 9 met LETM waren Amerikanen van Afrikaanse herkomst.

Ruggenmerg en oogzenuwen brengen veel AQ-4 (aquaporine-4) en speekselklieren veel AQ-5 tot expressie.⁴⁶ Een mogelijke verklaring voor het verband tussen de ziekte van Devic en syndroom van Sjögren zou een kruisreactie kunnen zijn van auto-antistoffen tegen AQ-4 en AQ-5.

Grote tumefactieve* hersenlesie

Sanahuja⁴¹ beschreef een 50-jarige vrouw met herhaaldelijk neurologische uitval. Een MRI liet een grote hersenlesie zien. Een diagnose van primair syndroom van Sjögren werd gesteld. De patiënte werd met goed resultaat behandeld met prednison. De

* tumefactief betekent gezwollen

auteurs denken dat de grote tumefactieve hersenlesie een complicatie is van het syndroom van Sjögren.

Limbische encefalitis

Limbische encefalitis, ontsteking van het limbische systeem, wordt onderverdeeld in twee categorieën: *infectieuze encefalitis* en *auto-immuun-encefalitis*.

Limbische encefalitis wordt gekenmerkt door een ernstige stoornis van het korte-termijngeheugen. Deze *anterograde amnesie* (het niet kunnen herinneren van nieuwe gebeurtenissen) gaat vaak samen met gedrags- en psychiatrische symptomen zoals angst, depressie, prikkelbaarheid, persoonlijkheidsverandering, acute verwardheid, hallucinaties en complexe en secundaire algemene toevallen. De symptomen ontstaan typisch in een aantal weken of maanden maar kunnen ook in een paar dagen ontstaan.⁴⁹

Infectieuze limbische encefalitis

Infectieuze limbische encefalitis wordt veroorzaakt door infectie van de hersenen, meestal met een virus (bv. herpes simplex virus).

Auto-immuun limbische encefalitis

Auto-immuun limbische encefalitis wordt veroorzaakt door het immuunsysteem. Er zijn twee vormen: *paraneoplastische limbische encefalitis* (PLE) en *non-paraneoplastische limbische encefalitis* (NPLE).

Paraneoplastische limbische encefalitis

Paraneoplastische limbische encefalitis (PLE) komt bij een klein deel van de mensen met kanker voor, vnl. kanker van de long, zwezerik, borst of testikel. In veel gevallen kan de diagnose PLE worden gesteld door bloed van de patiënt te testen op één van de *paraneoplastische auto-antistoffen*.

Neurologische symptomen gaan bij 60-75% van de patiënten vooraf aan de diagnose van de kanker.⁴⁹ De toestand kan verbeteren of stabiliseren als de kanker wordt effectief wordt behandeld, maar helaas is de tumor in veel gevallen moeilijk te vinden of verbetert behandeling ervan niet de neurologische symptomen.⁴⁷

De limbische hersenen

De limbische hersenen bestaan uit de hippocampus, thalamus, hypothalamus en amygdala die zijn betrokken bij het geheugen en veel van het gedrag in relatie tot sex, hormonen, voeding, vecht- en vluchtreacties, het beleven van plezier en competitie met anderen. Het limbische systeem is de zetel van hogere emoties waaronder het beschermen van jongeren en gevoelens van liefde, verdriet en jaloezie.⁴⁸

Antistoffen tegen voltage-gated kaliumkanalen

Antistoffen tegen voltage-gated kaliumkanalen (VGKC) veroorzaken een afname van het aantal kaliumkanalen en daarmee een verminderde controle van de elektrische signalen in de hersenen. Kaliumkanalen zijn eiwitten in de membraan om zenuwcellen in de hersenen en zenuwen die naar de skeletspieren, darmen en hart lopen. Ze zijn m.n. talrijk in de hippocampus en andere limbische gebieden van de hersenen.⁴⁸

Zie ook *Lambert-Eaton myasthenie syndroom* aan het eind van dit hoofdstuk.

Niet-paraneoplastische limbische encefalitis

Niet-paraneoplastische limbische encefalitis (NPLE) wordt pas sinds kort goed herkend. NPLE werd ontdekt bij patiënten met symptomen van PLE maar waarbij

geen paraneoplastische auto-antistoffen werden gevonden en die nooit een tumor ontwikkelden. Sommige van deze patiënten werden beter als ze werden behandeld met geneesmiddelen die het immuunsysteem onderdrukken.

ANTINEURONALE ANTISTOFFEN

Bij veel patiënten met auto-immuun limbische encefalitis (PLE en NPLE) kunnen één of meer antineuronale antistoffen worden aangetoond. Voorbeelden zijn antistoffen tegen Hu, Yo, Ma2, CRMP-5 (collapsin response-mediator protein-5), amphiphysine, VGKC (voltage-gated kaliumkanaal), VGCC (voltage-gated calciumkanaal), NMDAR (*N*-methyl-D-aspartaat receptor) of neuropil antistoffen. Deze antistoffen tonen meer of minder duidelijke associaties met het type tumor,

Tabel 8.3 Antineuronale antistoffen bij limbische encephalitis ⁴⁹⁻⁵¹

antistof tegen	belangrijkste tumoren	andere klinische verschijnselen	reactie op behandeling ^a
Hu	SCLC	sensorische neuronopatie hersenstam, cerebellaire verschijnselen motorische neuropathie autonome neuropathie	slecht
Yo Ma2	borst, ovarium testis	multifocale encefalomyelitis cerebellaire ataxia, nystagmus hypothalamische dysfunctie rostrale hersenstam dysfunctie	slecht tot matig 30% verbetert
CRMP-5	SCLC, thymoom	atypisch parkinsonisme cerebellaire ataxie encefalomyelitis chorea, parkinsonisme uveïtis, retinopathie neuropathie	slecht
amfifysine	borst, SCLC	stiff person syndroom multifocale ziekte	slecht
VGKC	geen	REM-slaap afwijkingen hyponatriëmia temporale kwab epilepsie	goed
VGCC GAD65	SCLC nil	Lambert-Eaton myasthenie syndroom temporale kwab epilepsie stiff person syndroom	slecht
NMDAR	ovariumteratoom	psychiatrische symptomen dystonie verminderd bewustzijn hypoventilatie	goed
neuropil	SCLC, thymoom	veelsoortig	goed

CRMP-5 = collapsin response-mediator protein-5; NMDAR = *N*-methyl-D-aspartaat receptor; GAD = glutamic acid decarboxylase-65; SCLC = small cell lung carcinoma; VGKC = voltage-gated potassium channel; VGCC = voltage-gated calcium channel; REM = rapid eye movement.

^a Behandeling van de tumor, immunotherapie of beide.

klinische verschijnselen naast die van het limbische systeem en de reactie op behandeling (zie tabel 8.3).⁴⁹⁻⁵¹

Limbische encefalitis bij het syndroom van Sjögren
Bij *paraneoplastische* limbische encefalitis is dermatomyositis de enige auto-immuunziekte die vaker dan normaal voorkomt. Dermatomyositis is een zeldzame ziekte die zelf ook paraneoplastisch kan zijn. Tot nu toe zijn er weinig (<10) patiënten met *non-paraneoplastische* limbische encefalitis en het syndroom van Sjögren beschreven.⁴⁷ Dit is opmerkelijk omdat het syndroom van Sjögren één van de meest voorkomende auto-immuunziekten is. Limbische encefalitis, net als bv. de ziekte van Graves, komt dus bij patiënten met het syndroom van Sjögren even vaak voor als in de normale bevolking.

Auto-immuun limbische encefalitis is zeldzaam maar waarschijnlijk ook vaak niet herkend. Het vaststellen van antineuronale antistoffen kan helpen om een juiste diagnose te stellen bij patiënten met een verwarrend klinisch beeld.

Multipele sclerose

In een studie uit 2004 werd als prevalentie van multipele sclerose (MS) 357,6 per 100.000 gevonden. De verhouding vrouw:man was 2,6:1, wat inhoudt dat de ziekte bij 0,5% van de vrouwen voorkomt.²¹ De prevalentie van epilepsie in de bevolking is mogelijk zelfs 1-2%.²³ Associaties tussen het syndroom van Sjögren en MS zijn in diverse studies gesuggereerd. Het zal duidelijk zijn dat dit geen bewijs is van een verband omdat beide ziekten vaak voorkomen.

B. AFWIJKINGEN VAN HET PERIFERE ZENUWSTELSEL

Afwijkingen van perifere zenuwen worden gewoonlijk onderverdeeld op basis van het aantal betrokken zenuwen. Bij mononeuritis is dat één (*mononeuritis simplex*) of enkele (*mononeuritis multiplex*), terwijl bij polyneuropathie vele zenuwen betrokken. De term neuropathie betekent *ziekte van een zenuw*. Neuritis betekent *ontsteking* van een zenuw. Mono betekent één en poly veel. Perifeer verwijst naar het deel van het zenuwstelsel tussen het centrale zenuwstelsel (hersenen en ruggenmerg) en de organen. De neuropathie van een hersenzenuw (zie verder) is een voorbeeld van mononeuritis simplex.

Betrokkenheid van één of enkele perifere zenuwen

Mononeuritis multiplex

Mononeuritis multiplex (MM) is een pijnlijke asymmetrische sensorische en motore perifere neuropathie. De schade aan de zenuw betreft het

stukgaan van het *axon* (het lange deel van de zenuwcel) en verstoort de signaalgeleiding. Schade ontstaat door gebrek aan zuurstof door verminderde doorbloeding. MM kan het gevolg zijn van veel verschillende systeemziekten zoals diabetes mellitus, vasculitis van middelgrote of grote bloedvaten, kwaadaardige ziekten, ziekte van Lyme, lepra en AIDS. MM kan ook bij het syndroom van Sjögren voorkomen maar dit is zeldzaam.

Neuropathie van hersenzenuwen

Betrokkenheid van hersenzenuwen is relatief zeldzaam. Hersenzenuwen gaan direct van de hersenen naar hun doel en regelen vnl. functies in het hoofd. Er kan m.n. betrokkenheid zijn van de 5^e hersenzenuw (*nervus trigeminus*) en de 7^e (*nervus facialis*). Ontsteking van de trigeminus kan aangezichtspijn (trigeminus neuralgie) veroorzaken.

Ontsteking van de facialis geeft *Bell's palsy* (facialisparese) met éénzijdige verlamming van de gelaatsspieren en éénzijdig verlies van de functie van speekselklieren onder de kaak en onder de tong. De grote speekselklier (parotis) blijft normaal functioneren omdat die wordt aangestuurd door de 9e hersenzenuw (*nervus glossopharyngeus*).

Adie's pupil

Adie's pupil is een vergrote pupil die slecht op licht reageert maar beter op accommodatie (bv. scherpstellen op een vinger direct voor de neus). Adie's pupil is meestal éénzijdig maar kan uiteindelijk bij 20-30% van de patiënten dubbelzijdig worden. De pupil is vaak onregelmatig van vorm. Adie's pupil komt vnl. voor bij jonge vrouwen en de kniepeesreflex is vaak afwezig.

Adie's pupil wordt veroorzaakt door beschadiging van zenuwvezels in het *ganglion ciliare* van de 3e hersenzenuw (*nervus oculomotorius*). De oorzaak kan zijn ontsteking van het ganglion (ganglionitis), bv. door een virusinfectie of auto-immuunziekte. Het kan het eerste verschijnsel van zo'n ziekte zijn.¹³⁻¹⁵

Adie's pupil moet niet worden verward met het *syndroom van Horner*. Bij het syndroom van Horner is er een vernauwde, een hangend ooglid en het niet zweten van de aangedane gezichtshelft. Er bestaat ook een aangeboren vorm waarbij de kleur van de iris van beide ogen verschillend is, en een verworven vorm. Bij de verworven vorm is er een gestoorde sympathische controle van de zenuw van het oog ergens op zijn lange weg van via de nek en bovenste borstholte. Dit kan bv. worden veroorzaakt door een ongeval, sympatectomie voor het fenomeen van Raynaud, verwijding van de aorta of één van zijn takken naar het

Het zenuwstelsel, transmitters en receptoren

Het zenuwstelsel bestaat uit een centraal (hersenen en ruggenmerg) en een perifeer zenuwstelsel (zenuwen), bestaande uit *somatische* (willekeurige) en *autonome* (onwillekeurige) zenuwen.

De somatische zenuwen sturen de skeletspieren aan en lopen direct van het ruggenmerg naar de spieren. De signalen worden zeer snel doorgegeven.

De autonome zenuwen sturen de gladde soieren (bv in de darmen, blaas en bloedvaten), het hart en de klieren aan. Ze gaan niet direct naar deze organen maar hebben een tussenstation (*ganglion*) waarin de signalen van de ene zenuw naar een andere zenuw via chemische stoffen (*transmitters*) en *receptoren* worden overgebracht.

Bij het autonome zenuwstelsel wordt een parasymphatische en

een sympathisch systeem onderscheiden.

Het zenuwstelsel maakt gebruik van verschillende transmitters en receptoren (figuur 8.2).

Somatisch zenuwstelsel

Het somatische zenuwstelsel brengt het signaal van zenuw op spier over via de transmitter acetylcholine (ACh). ACh kan aan een specifieke ACh-receptor binden, een nicotine type II of M-receptor.

Autonome zenuwstelsel

Het *parasymphatische* zenuwstelsel maakt voor de signaaloverdracht ook gebruik van ACh. De ACh-receptoren in de ganglia zijn nicotine type I of G-receptoren en die op het doelorgaan (klieren, hart of gladde spieren) muscarine-receptoren.

Er zijn 5 typen muscarine-recep-

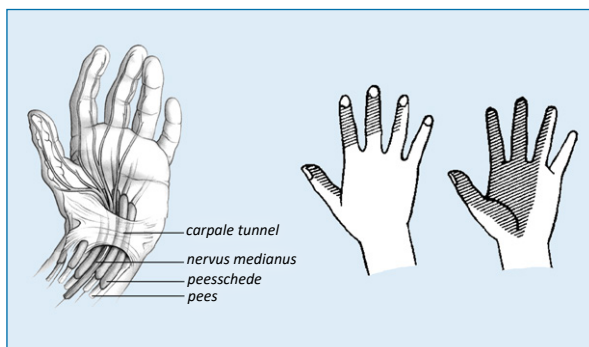
toren, M1 t/m M5. Sommige organen hebben vooral een bepaald type (de speekselklieren hebben bv. vnl. M3-receptoren), terwijl andere organen verschillende typen kunnen hebben.

Het *sympathische* zenuwstelsel gebruikt voor de signaaloverdracht in de ganglia ook ACh en nicotine type I receptoren. De signaaloverdracht van zenuw naar orgaan verloopt via *noradrenaline* en zgn. *adrenerge* receptoren die per orgaan verschillen (α 1-, α 2-, β 1-, β 2- en β 3-receptoren). Van deze verschillen in receptoren wordt bij de behandeling gebruik gemaakt. Zo komen bv. β 1-receptoren vnl. in het hart voor waardoor β 1-blockers kunnen worden gebruikt om de hartslag te vertragen met weinig effecten op andere organen.

hoofd, tuberculose, kwaadaardige tumor in de longtop of operatie aan de schildklier.

Inklemmingsneuropathie

Inklemmingsneuropathie betekent een gestoorde functie van een zenuw door inklemming. Een bekend voorbeeld hiervan is het carpale tunnelsyndroom (zie figuur 8.1). De *nervus medianus* loopt een nauwe ruimte in de pols. Deze ruimte kan door verschillende oorzaken te nauw worden zoals een oude botfractuur, artritis of ontsteking.



Figuur 8.1 De plaats van inklemming van de *nervus medianus* in de pols bij het carpale tunnelsyndroom (links). De plaats van de klachten zijn met grijs aangegeven (rechts).

De klachten ontstaan vaak langzaam en worden in de loop der jaren geleidelijk, ze beginnen vaak 's nachts. Na een poosje te hebben geslapen wordt de patiënt wakker met een doof gevoel en gezwollen gevoel van de hand en pijnlijk, moeilijk te gebruiken vingers. De klachten zijn het ergst in de vingers behalve de pink. De pijn kan tot de schouders gaan. De klachten kunnen aan één kant beginnen maar treden uiteindelijk vaak dubbelzijdig op. Het is vooral een gevoelsstoornis, maar soms kan verlamming optreden van de duim- en vingerspieren. Neurologisch onderzoek is nodig en afhankelijk van de oorzaak en de ernst, zijn verschillende behandelingen mogelijk. Uiteindelijk is er vaak een operatie nodig om de zenuw meer ruimte te geven. Dit is een relatief kleine poliklinische ingreep.

Inklemming van een zenuw kan ook op andere plaatsen voorkomen, zoals bv. de voet en schuin onder de knie.⁵

Meerdere perifere zenuwen

Perifere polyneuropathie (pnp) heeft veel verschillende oorzaken (zie tabel 8.1). Pnp komt bij een kwart van de patiënten met het syndroom van Sjögren voor.

Perifere neuropathie wordt gewoonlijk ingedeeld in sensorische, motorische en autonome neuropathie, afhankelijk van welk type zenuwvezel er bij betrokken is maar gemengde vormen komen vaak voor.

Sensoïsche perifere neuropathie

Sensorische perifere neuropathie (pnp) is de meest voorkomende vorm van neuropathie bij het syndroom van Sjögren. Het uit zich in de vorm van een prikkend, branderig of doof gevoel in de onderbenen, voeten of handen. Meestal gaat het niet verder dan dit en is het bij veel patiënten een relatief milde aandoening.³⁻⁵

Het kan het eerste verschijnsel zijn van het syndroom van Sjögren waarna andere verschijnselen gewoonlijk binnen een jaar ontstaan. Stell³⁸ beschreef echter een 39-jarige vrouw met een 13 jaar bestaande sensorische pnp en antistoffen tegen SSA/Ro, zonder tekenen van het syndroom van Sjögren. Haar IgG-spiegel was verhoogd en C4 verlaagd.

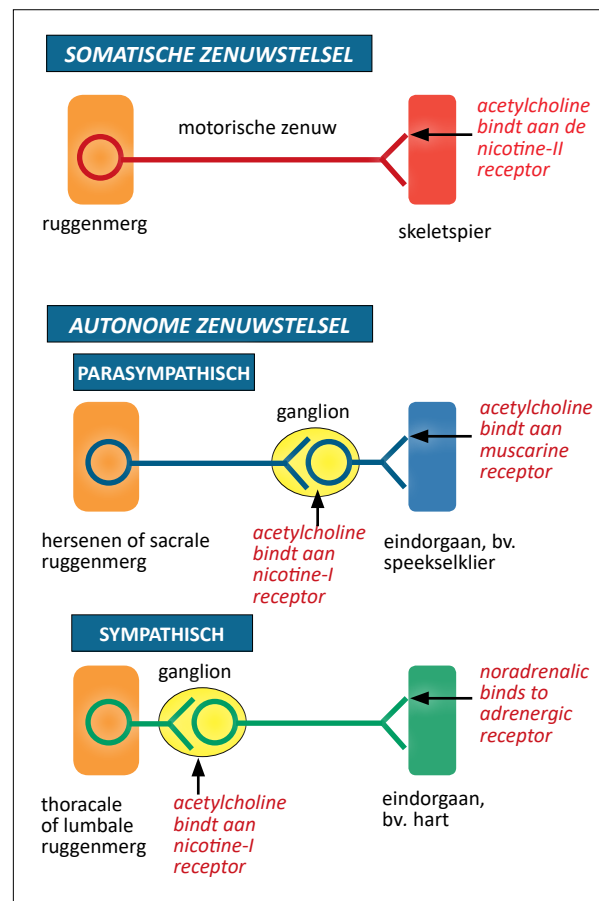
Sensorische neuropathieën kunnen ook worden veroorzaakt door antineuronale antistoffen, bv. als onderdeel van limbische encefalitis (zie tabel 8.3).

Kleine vezelneuropathie

Kleine vezelneuropathie komt bij ongeveer 3% van de patiënten met het syndroom van Sjögren voor.²⁴ Het is een perifere neuropathie die wordt gekenmerkt door beschadiging van dunne myeliniseerde A δ en ongemyleiniseerde C-vezels. Zowel somatische als autonome vezels kunnen erbij betrokken zijn (geïsoleerde autonome neuropathieën zijn zeldzaam). De symptomen van de gestoorde somatische zenuwvezels, zoals branderig gevoel, pijn en verhoogde gevoeligheid, staan vaak meer op de voorgrond dan de symptomen die verband houden met de beschadiging van autonome zenuwvezels. Dit verklaart de term "pijnlijke neuropathie" die vaak als synoniem wordt gebruikt voor kleine vezelneuropathie. Pijn als symptoom kan echter ook worden veroorzaakt van neuropathie van grote vezels.²⁵

Patiënten met neuropathie bij Sjögren hebben vaak ernstige neuropathische pijn die niet verbetert op conventionele pijnbehandelingen.

Morozumi²⁸ beschreef vijf patiënten die werden behandeld met *intraveneuze immunoglobulinen* (IVIg), 0,4 g/kg/dag gedurende vijf dagen. Bij alle vijf was er een duidelijke verbetering van de neuropathische pijn na de IVIg-behandeling. De pijn, gemeten aan de hand van de gemiddelde VAS-score, nam na 2-14 dagen na de behandeling met 73% af. De verbetering hield 2 tot 6 maanden aan. IVIg kan dus een effectieve behandeling zijn voor neuropathische pijn bij het syndroom van Sjögren. Dubbelblinde gerandomiseerde placebogecontroleerde studies zijn echter nodig om dit te bewijzen. Toepassing in de praktijk wordt in hoge mate beperkt door de extreem hoge kosten van deze behandeling.



Figuur 8.2 Schema van het zenuwstelsel met de verschillende transmitters en receptoren. Zie de tekst voor verdere informatie.

Autonome neuropathie

Het autonome zenuwstelsel (zie figuur 8.2 en het tekstkader) regelt vele "automatische" functies van organen. Deze autonome functies kunnen worden verstoord door geneesmiddelen of structurele veranderingen in pre- of postganglion-neuronen. Een autonome neuropathie is gewoonlijk onderdeel van een gegeneraliseerde neuropathie.

Voorbeelden van symptomen van een verminderde autonome functie zijn posturale hypotensie (bloeddrukdaling bij rechtopstaande houding) met zwakte of flauwvallen, anhyrose (niet zweten), hypothermie (te lage lichaamstemperatuur), blaasatonie (blaasverslapping), obstipatie, droge mond en droge ogen (doordat de klieren onvoldoende vocht uitscheiden), wazig zien (door bv de pupilgrootte niet wordt geregeld) en impotentie bij mannen.

Er kan ook een versterkte functie van het autonome zenuwstelsel voorkomen. Voorbeelden zijn periodieke hypertensie, diarree, versterkt zweten en snelle of juist trage hartactie.

Motorische perifere neuropathie

Een enkele keer is er betrokkenheid van de motorische zenuwen, verantwoordelijk voor de beweging van de spieren. Dit is veel ernstiger dan sensorische pnp omdat het het bewegen ernstig kan beperken, bv. het niet een trap kunnen oplopen.

C. Diverse neurologische afwijkingen

Depressie

In verschillende studies is gesuggereerd dat depressie vaker dan normaal voorkomt bij het syndroom van Sjögren. Dit is echter niet zeker en de achtergrond van deze theorie is ook niet duidelijk.^{5,12}

Migraine

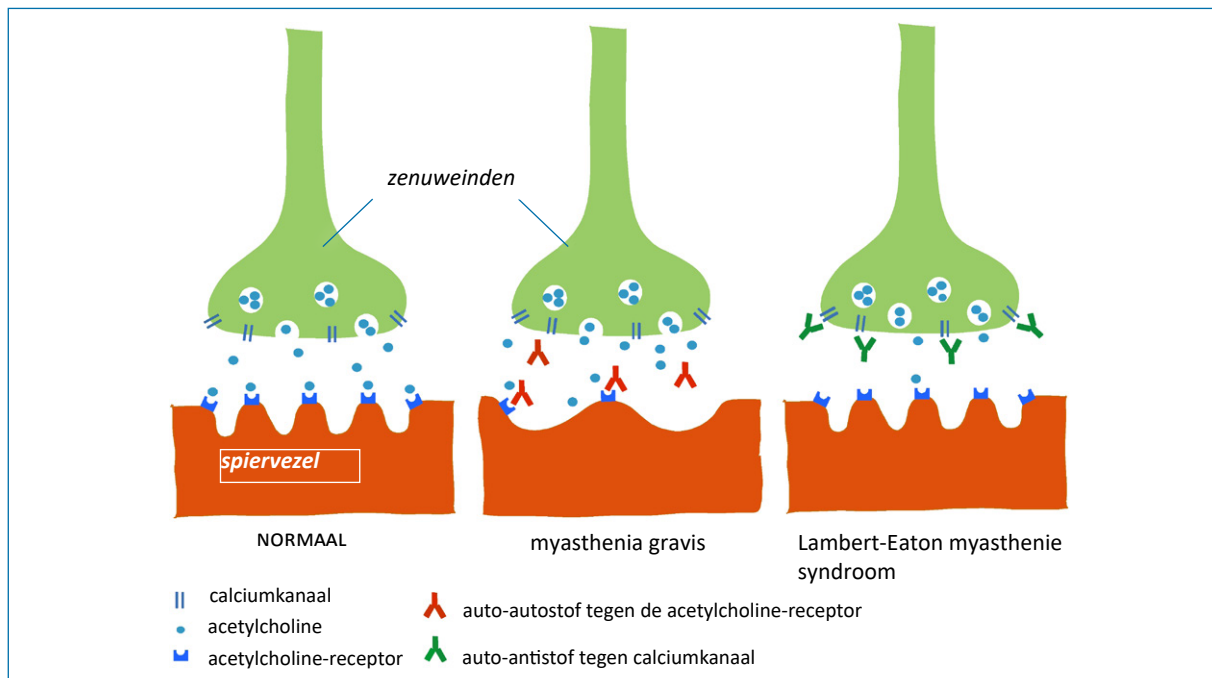
Migraine is een éézijdige hoofdpijn die vaak vergezeld gaat met misselijkheid. Migraine lijkt vaker dan normaal voor te komen bij mensen met het syndroom van Sjögren.¹ Er lijkt ook een verband te bestaan tussen migraine en een aantal andere afwijkingen die zijn geassocieerd met het syndroom van Sjögren. Mensen met het fenomeen van Raynaud (blauw witte verkleu-

ring van de handen en voeten door lage temperatuur) en mensen met antifosfolipiden antistoffen in hun bloed hebben waarschijnlijk vaker migraine.¹ Deze laatste antistoffen kunnen naast migraine ook trombose in aders en slagaders alsmede een te laag aantal bloedplaatjes veroorzaken.²

Myasthenia gravis en Lambert-Eaton myasthenie syndroom

Myasthenia gravis en het Lambert-Eaton myasthenie syndroom zijn ziekten die worden gekenmerkt door zwakte van de willekeurige spieren door een gestoorde overdracht van de prikkels van zenuweinden op spiervezels.^{16,17}

Acetylcholine (ACh) is normaal in blaasjes aanwezig in de zenuweinden (zie figuur 8.3). Het vrijkomen van ACh is afhankelijk van calcium dat de zenuweinden binnekomt via de calciumkanalen. Het vrijgekomen ACh bindt aan ACh receptoren (AChR) op de spiervezel. Dit maakt dat de spiervezel contraheert (samentrekt). Het ACh wordt snel afgebroken door het enzym cholinesterase om te voorkomen dat de contracties door blijven gaan. Zenuwgassen in chemische wapens



Figuur 8.3 Normaal komt acetylcholine (ACh) vrij uit de zenuweinden en bindt aan de ACh-receptor (AChR) op de spiervezel. Dit geeft samentrekking van de spiervezel. Het ACh wordt snel afgebroken door het enzym cholinesterase.

Myasthenia gravis: ACh komt normaal vrij uit de zenuweinden maar er zijn minder AChRs op de spiervezels omdat deze zijn beschadigd door antistoffen tegen de AChR. Daarnaast kunnen antistoffen tegen de AChR de binding van ACh aan de receptor blokkeren.

Lambert-Eaton myasthenie syndroom: er komt onvoldoende ACh vrij uit de zenuweinden omdat deze worden geblokkeerd door antistoffen tegen de calciumkanalen.

werken meestal door het blokkeren van het effect van cholinesterase.

Myasthenia gravis

Myasthenia gravis (MG) komt bij ongeveer 1 op 15.000 mensen voor en 2x vaker bij vrouwen dan bij mannen. Bij vrouwen begint de ziekte vaak tussen 10 en 30 jaar, bij mannen tussen de 40 en 60 jaar. Ongeveer 15% van de MG-patiënten hebben nog een andere auto-immuunziekte zoals reumatoïde artritis, SLE, syndroom van Sjögren of pernicieuze anemie. Een - meestal goedaardige (thymoom) - tumor in de thymus (zwezerik) is aanwezig bij 10-15% van de MG-patiënten. MG kan erger worden of zich manifesteren als een bijwerking van bepaalde geneesmiddelen zoals d-penicillamine en interferon- α . Een chronische afstotingsreactie (chronische *graft-versus-host*) na een beenmergtransplantatie kan ook MG veroorzaken. Bij 80% van de MG-patiënten kunnen antistoffen tegen de acetylcholine-receptor (AChR) worden aangetoond. Deze antistoffen geven een afname van het aantal AChR en hun activiteit. 70% van de resterende 20% MG-patiënten heeft antistoffen tegen een tyrosine-kinase-receptor die specifiek is voor spieren (MuSK, muscle specific tyrosine kinase). MuSK speelt een belangrijke rol bij de activiteit van de AChR.

Typische kenmerken van MG zijn zwakte en moeheid van de skeletspieren. De spierzwakte wordt erger naarmate de spieren langer worden gebruikt. De eerste symptomen van MG zijn vaak dubbelzien of hangende oogleden. De ziekte wordt behandeld met geneesmiddelen die de activiteit remmen van het enzym cholinesterase.

Lambert-Eaton myasthenie syndroom

Lambert-Eaton myasthenie syndroom (LEMS) is a zeldzame ziekte die bij 1 op 100.000 mensen voorkomt en 2x vaker bij mannen dan bij vrouwen. De ziekte kan op elke leeftijd beginnen maar de meeste patiënten zijn boven de 40 jaar. Bij ongeveer de helft van de patiënten wordt de ziekte veroorzaakt door een kleincellig longcarcinoom. Omgekeerd heeft ongeveer 3% van de mensen met deze vorm van longkanker LEMS. Andere kwaadaardige ziekten kunnen ook vergezeld gaan van LEMS zoals lymfosarcoom en maligne thymoom.

Vaak kan de kwaadaardige tumor nog niet worden gevonden bij de eerste verschijnselen van LEMS maar pas na een aantal jaren. De ziekte wordt gekenmerkt door spierzwakte die het onmogelijk maakt om de normale dagelijkse activiteiten uit te voeren. De spierzwakte is vaak het ergste in de dijen en heupen. In tegenstelling tot MG, verbetert de spierzwakte naarmate de spieren meer worden gebruikt. Veel

patiënten hebben ook een bepaalde mate van autonome zenuwstelselstoornis zoals bv. een droge mond, droge ogen, verminderd zweten en impotentie. De mogelijkheid van LEMS moet daarom worden overwogen bij mannen boven de 40 jaar met Sjögren-achtige klachten.

LEMS wordt veroorzaakt door auto-antistoffen tegen calciumkanalen in de zenuweinden. Dit leidt tot een onvoldoende vrijkomen van ACh uit de zenuweinden.

Het kan moeilijk zijn om LEMS te onderscheiden van MG. Bij MG zijn de peesreflexen normaal terwijl die afwezig zijn bij LEMS. Er is ook een verschil in het effect van aanhoudende inspanning: toename van de spierzwakte bij MG en een afname bij LEMS. Antistoffen tegen calciumkanalen kunnen worden aangetoond bij 50-90% van de patiënten met LEMS.

Literatuur

1. Pal B, Gibson C, Passmore J, Griffiths ID, Dick WC. A study of headaches and migraine in Sjogren's syndrome and other rheumatic disorders. *Ann Rheum Dis* 1989;48:312.
2. Lahita RG. Collagen disease: the enemy within. *Int J Fertil Womens Med* 1998;43:229.
3. Mellgren SI, Conn DL, Stevens JC, Dyck PJ. Peripheral neuropathy in primary Sjogren's syndrome. *Neurology* 1989;39:390.
4. Andonopoulos AP, Lagos G, Drosos AA, Moutsopoulos HM. The spectrum of neurological involvement in Sjogren's syndrome. *Br J Rheumatol* 1990;29:21.
5. Hietaharju A, Yli-Kerttula U, Hakkinen V, Frey H. Nervous system manifestations in Sjogren's syndrome. *Acta Neurol Scand* 1990; 81:144.
6. Alexander EL, Provost TT, Stevens MB, Alexander GE. Neurologic complications of primary Sjogren's syndrome. *Medicine (Baltimore)* 1982;61:247.
7. Alexander EL. Central nervous system (CNS) manifestations of primary Sjogren's syndrome: an overview. *Scand J Rheumatol Suppl* 1986; 61:161.
8. Alexander EL. Neurologic disease in Sjogren'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.
9. Tajima Y, Mito Y, Owada Y, *et al.* Neurological manifestations of primary Sjogren's syndrome in Japanese patients. *Intern Med* 1997;36:690.
10. Belin C, Moroni C, Caillat-Vigneron N, *et al.* Central nervous system involvement in Sjogren's syndrome: evidence from neuropsychological testing and HMPAO-SPECT. *Ann Med Interne (Paris)* 1999;150:598.
11. Delalande S, de Seze J, Fauchais AL, *et al.* Neurologic manifestations in primary Sjogren syndrome: a study of 82 patients. *Medicine (Baltimore)* 2004;83:280.
12. Utset TO, Golden M, Siberry G, *et al.* Depressive symptoms in patients with systemic lupus erythematosus: association with central nervous system lupus and Sjogren's syndrome. *J Rheumatol* 1994;21:2039.
13. Vetrugno R, Liguori R, Cevoli S, Salvi F, Montagna P. Adie's tonic pupil as a manifestation of Sjogren's syndrome. *Ital J Neurol Sci* 1997;18:293.

14. Font J, Valls J, Cervera R, Pou A, Ingelmo M, Graus F. Pure sensory neuropathy in patients with primary Sjogren's syndrome: clinical, immunological, and electromyographic findings. *Ann Rheum Dis* 1990;49:775.
15. Font J, Ramos-Casals M, de la Red G, *et al.* Pure sensory neuropathy in primary Sjogren's syndrome. Longterm prospective followup and review of the literature. *J Rheumatol* 2003;30:1552.
16. Meriggioli MN, Sanders DB. Myasthenia gravis: diagnosis. *Semin Neurol* 2004;24:31-9.
17. Takamori M. Lambert-Eaton myasthenic syndrome as an autoimmune calcium channelopathy. *Biochem Biophys Res Commun* 2004;322:1347.
18. Anaya JM, Villa LA, Restrepo L, *et al.* Central nervous system compromise in primary Sjogren's syndrome. *J Clin Rheumatol* 2002;8:189-96.
19. Ozgocmen S, Gur A. Treatment of central nervous system involvement associated with primary Sjogren's syndrome. *Curr Pharm Des.* 2008;14(13):1270-3.
20. Delalande S, de Seze J, Fauchais AL, *et al.* Neurologic manifestations in primary Sjogren syndrome: a study of 82 patients. *Medicine (Baltimore)* 2004;83:280-91.
21. Warren SA, Svenson LW, Warren KG. Contribution of incidence to increasing prevalence of multiple sclerosis in Alberta, Canada. *Mult Scler.* 2008 Jun 23. [Epub ahead of print] PMID 18573834
22. Visser LH, Koudstaal PJ, van de Merwe JP. Hemiparkinsonism in a patient with primary Sjogren's syndrome. A case report and a review of the literature. *Clin Neurol Neurosurg* 1993;95:141-5.
23. Ferguson PL, Chiprich J, Smith G, *et al.* Prevalence of self-reported epilepsy, health care access, and health behaviors among adults in South Carolina. *Epilepsy Behav* 2008 Jun 26. [Epub ahead of print] PMID 18585962
24. Gørransson LG, Herigstad A, Tjensvoll AB, *et al.* Peripheral neuropathy in primary sjogren syndrome: a population-based study. *Arch Neurol* 2006;63:1612-5.
25. Lauria G. Small fibre neuropathies. *Curr Opin Neurol* 2005; 18:591-7.
26. Pournaras JA, Vaudaux JD, Borruat FX. Bilateral sequential optic neuropathy as the initial manifestation of Sjogren syndrome. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2007;224:337-9.
27. Hayashi Y, Kimura A, Kato S, *et al.* Progressive multifocal leukoencephalopathy and CD4+ T-lymphocytopenia in a patient with Sjogren syndrome. *J Neurol Sci* 2008;268:195-8.
28. Morozumi S, Kawagashira Y, Iijima M, *et al.* Intravenous immunoglobulin treatment for painful sensory neuropathy associated with Sjogren's syndrome. *J Neurol Sci.* 2009 Jan 23. [Epub ahead of print] PMID: 19168191
29. de Seze J, Devos D, Castelnovo G, *et al.* The prevalence of Sjogren syndrome in patients with primary progressive multiple sclerosis. *Neurology* 2001;57:1359-63.
30. Créange A, Laplane D, Habib K, *et al.* Démence révélatrice du syndrome de Gougerot-Sjogren primitif. *Rev Neurol (Paris)* 1992;148:376-80.
31. Venegas Fanchke P, Sinning M, Miranda M. Primary Sjogren's syndrome presenting as a generalized chorea. *Parkinsonism Relat Disord* 2005;11:193-4.
32. Nishimura H, Tachibana H, Makiura N, *et al.* Corticosteroid-responsive Parkinsonism associated with primary Sjogren's syndrome. *Clinical Neurol Neurosurg* 1994;96:327-331.
33. Hoshina T, Yamaguchi Y, Ohga S, *et al.* Sjogren's syndrome-associated meningoencephalomyelitis: cerebrospinal fluid cytokine levels and therapeutic utility of tacrolimus. *J Neurol Sci* 2008;267:182-6.
34. Owada K, Uchihara T, Ishida K, *et al.* Motor weakness and cerebellar ataxia in Sjogren syndrome - Identification of antineuronal antibody: A case report. *J Neurol Sci* 2002; 197:79-84.
35. Manabe Y, Sasaki C, Warita H, *et al.* Sjogren's syndrome with acute transverse myelopathy as the initial manifestation. *J Neurol Sci* 2000;176:158-161.
36. Coates T, Slavotinek JP, Rischmueller M, *et al.* Cerebral white matter lesions in primary Sjogren's syndrome: A controlled study. *J Rheumatol* 1999;26:1301-5.
37. Attout H, Rahmeh F, Ziegler F. Syndrome de Gougerot-Sjogren simulant une sclérose latérale amyotrophique. *Rev Med Interne* 2000;21:708-10.
38. Stell R, Zilko PJ, Carroll WM. Chronic sensory neuropathy with anti-Ro antibodies without clinical features of Sjogren's syndrome. *Clin Neurosci* 1998;5:110-2.
39. Rudnickia SA, Dalmau J. Paraneoplastic syndromes of the peripheral nerves. *Curr Opin Neurol* 2005;18:598-603.
40. Min JH, Youn YC. Bilateral basal ganglia lesions of primary Sjogren syndrome presenting with generalized chorea. *Parkinsonism Relat Disord* 2008 Aug 14. [Epub ahead of print] PMID: 18707916 (Letter)
41. Sanahuja J, Ordoñez-Palau S, Bégue R, *et al.* Primary Sjogren syndrome with tumefactive central nervous system involvement. *AJNR Am J Neuroradiol* 2008 Sep 10 [Epub ahead of print] PMID: 18784216.
42. Yamout B, El-Hajj T, Barada W, *et al.* Successful treatment of refractory neuroSjogren with Rituximab. *Lupus* 2007;16:521-3.
43. Le Guern V, Belin C, Henegar C, *et al.* Cognitive function and ^{99m}Tc-ECD brain SPECT are significantly correlated in patients with primary Sjogren's syndrome: a case-control study. *Ann Rheum Dis* 2009 Jan 21. [Epub ahead of print] PMID: 19158115
44. Harboe E, Beyer MK, Greve OJ, *et al.* Cerebral white matter hyperintensities are not increased in patients with primary Sjogren's syndrome. *Eur J Neurol* 2009;16:576-81.
45. Rigamonti A, Lauria G, Balgera R, *et al.* Subacute inflammatory polyradiculopathy associated with Sjogren's syndrome. *Muscle Nerve* 2009. [Epub ahead of print] PMID: 19367638.
46. Javed A, Balabanov R, Arnason BGW, *et al.* Minor salivary gland inflammation in Devic's disease and longitudinally extensive myelitis. *Multiple Sclerosis* 2008;14:809-14.
47. Collison K, Rees J. Asymmetric cerebellar ataxia and limbic encephalitis as a presenting feature of primary Sjogren's syndrome. *J Neurol* 2007;254:1609-11.
48. <http://www.encephalitis.info/Info/TheIllness/TypesEncephalitis/Limbic.aspx> (accessed 13 April 2010).
49. Anderson NE, Barber PA. Limbic encephalitis - a review. *J Clin Neuroscience* 2008;15:961-71.
50. Malter MP, Helmstaedter C, PhD1, Urbach H, *et al.* Antibodies to glutamic acid decarboxylase define a form of limbic encephalitis. *Ann Neurol* (accepted for publication).
51. Giometto B, Grisold W, Vitaliani R, *et al.* Paraneoplastic neurologic syndrome in the PNS Euronetwork database. *Arch Neurol* 2010;67:330-5.