



**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "CAROL
DAVILA", BUCUREȘTI**

**ȘCOALA DOCTORALĂ
DOMENIUL MEDICINĂ**

TEZĂ DE DOCTORAT

REZUMAT

**FACTORI PREDICTIVI AI AFECTĂRII DE ORGAN LA
PACIENȚII CU SINDROM SJÖGREN PRIMAR**

Conducător de doctorat :

PROF. UNIV. DR. Ruxandra IONESCU

Student doctorand:

Ancuța MIHAI

BUCUREȘTI

2023

Cuprins

Lista lucrărilor publicate	4
Introducere	6
Prezentarea domeniului tezei de doctorat	6
Scopul tezei de doctorat	6
Conținutul tezei de doctorat	6
1. Sindromul Sjögren primar	8
1.1 Introducere	8
1.2 Mecanisme patogene.....	8
1.3 Diagnostic și tratament	9
2. Manifestări extraglandulare ale sindromului Sjögren primar	10
2.1 Manifestări dermatologice	10
3. Studiul I	12
Rolul predictiv al raportului neutrofile-limfocite (NLR), al raportului trombocite-limfocite (PLR), al raportului monocite-limfocitelor (MLR) și al gamaglobulinelor pentru dezvoltarea leziunilor de vasculită cutanată în sindromul Sjögren primar	12
3.1 Introducere	12
3.2 Obiective	12
3.3 Materiale și Metode	12
3.4 Rezultate	12
3.5 Discuții.....	15
3.6 Concluzii.....	16
4. Studiul II	17
Analiza comparativă a parametrilor hematologici și imunologici la pacienții cu sindrom Sjögren primar și neuropatie periferică	17
4.1 Introducere	17
4.2 Obiective	17
4.3 Materiale și Metode	17
4.4 Rezultate	18
4.5 Discuții.....	21
4.6 Concluzii.....	22
5. Studiul III	23

Impactul pandemiei de COVID- 19 asupra pacienților cu sindrom Sjögren primar	23
5.1 Introducere	23
5.2 Obiective	23
5.3 Materiale și Metode	23
5.4 Rezultate	23
5.5 Discuții.....	24
5.6 Concluzii.....	24
Concluzii generale	26
Perspectivă viitoare	28
Referințe selective.....	29

Lista lucrărilor publicate

Lucrări publicate în jurnale:

Autor principal

[J1] **Mihai A**, Caruntu C, Jurcut C, Blajut F C, Casian M, Opris-Belinski D, Ionescu R, Caruntu A. The Spectrum of Extraglandular Manifestations in Primary Sjögren's Syndrome. *J. Pers. Med.* **2023**, *13*, 961, <https://doi.org/10.3390/jpm13060961>. [Factor de impact: **3.508- Q2**] (Capitolele 1-2).

[J2] **Mihai A**, Caruntu A, Opris-Belinski D, Jurcut C, Dima A, Caruntu C, Ionescu R. The Predictive Role of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLR), Platelet-to-Lymphocyte Ratio (PLR), Monocytes-to-Lymphocyte Ratio (MLR) and Gammaglobulins for the Development of Cutaneous Vasculitis Lesions in Primary Sjögren's Syndrome. *J. Clin. Med.* **2022**, *11*, 5525, <https://doi.org/10.3390/jcm11195525>. [Factor de impact: **4.964 - Q2**] (Capitolul 3).

[J3] **Mihai A**, Chitimus DM, Jurcut C, Blajut F C, Opris-Belinski D, Caruntu C, Ionescu R, Caruntu A. Comparative Analysis of Hematological and Immunological Parameters in Patients with Primary Sjögren's Syndrome and Peripheral Neuropathy. *J. Clin. Med.* **2023**, *12*, 3672, <https://doi.org/10.3390/jcm12113672>. [Factor de impact: **4.964- Q2**] (Capitolul 4).

[J4] Serban A[#], **Mihai A[#]**, Dima A, Balaban DV, Jinga M, Jurcut C. The impact of the COVID-19 pandemic on patients with primary Sjögren syndrome. *Rheumatol Int.* 2021 Nov;41(11):1933-1940, <https://doi.org/10.1007/s00296-021-04967-4>, Epub 2021 Aug 28, PMID: 34453578, PMCID: PMC8397857. ([#]Contribuție egală) [Factor de impact: **3.58- Q3**] (Capitolul 5).

Co-autor

[J5] Casian M, Jurcut C, Dima A, **Mihai A**, Stanciu S, Jurcut R. Cardiovascular Disease in Primary Sjögren's Syndrome: Raising Clinicians' Awareness. *Front Immunol.* 2022 Jun 9;13:865373, <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.865373>, PMID: 35757738; PMCID: PMC9219550. [Factor de impact: **8.786- Q1**] (Capitolul 2)

[J6] Balaban DV, **Mihai A**, Dima A, Popp A, Jinga M, Jurcut C. Celiac disease and Sjögren's syndrome: A case report and review of literature. *World J Clin Cases.* 2020 Sep 26;8(18):4151-4161, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33024773/>, PMID: 33024773; PMCID: PMC7520766. [Factor de impact: **1.823- Q4**] (Capitolul 2)

Lucrări publicate în conferințe:

[C1] **Mihai A**, Mardale D, Opris-Belinski D, *et al* SAT0220 BIOLOGICAL PREDICTORS OF ECHOGRAPHIC SALIVARY GLAND INVOLVEMENT SEVERITY IN PATIENTS WITH SJÖGREN'S SYNDROME, *Annals of the Rheumatic Diseases* 2020;**79**:1053, <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-eular.2292>. **(Capitolul 2)**

[C2] **Mihai A**, Mardale D, Opris-Belinski D, *et al* AB0429 NEUTROPHIL TO LYMPHOCYTE RATIO INDEPENDENTLY PREDICTS CUTANEOUS MANIFESTATIONS IN PATIENTS WITH SJÖGREN'S SYNDROME, *Annals of the Rheumatic Diseases* 2020;**79**:1513-1514, <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-eular.2296>. **(Capitolul 3)**

[C3] **Mihai A**, Diana Maria C, Jurcut C, *et al* AB0660 PREDICTIVE PARAMETERS FOR THE DEVELOPMENT OF PERIPHERAL NEUROPATHIES IN PRIMARY SJÖGREN'S SYNDROME, *Annals of the Rheumatic Diseases* 2023;**82**:1532-1533, <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2023-eular.733>. **(Capitolul 4)**

[C4] **Mihai A**, Diana Maria C, Jurcut C, *et al* AB0600 THE FOLLOW-UP OF pSS PATIENTS WITH PERIPHERAL NEUROLOGIC INVOLVEMENT IN A TERTIARY CENTER, *Annals of the Rheumatic Diseases* 2023;**82**:1501, [doi/10.1136/annrheumdis-2023-eular.734](https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2023-eular.734). **(Capitolul 4)**

[C5] **Mihai A**, Adriana Elena N, Jurcut C, *et al* AB0599 CLINICAL AND SEROLOGICAL CHARACTERISTICS OF SERONEGATIVE PRIMARY SJÖGREN'S SYNDROME PATIENTS, *Annals of the Rheumatic Diseases* 2023;**82**:1500, <https://doi.org/10.1136/ard.61.6.554>. **(Capitolul 4)**

Introducere

Prezentarea domeniului tezei de doctorat

În ultimii ani, a fost înregistrată o creștere a interesului pentru rolul indicatorilor hematologici în evaluarea activității bolilor autoimune și corelarea acestora cu multiplele complicații ale bolii. Este necesară identificarea și evaluarea rolului parametrilor hematologici și imunologici în prezicerea apariției manifestărilor extraglandulare (MEG) și a complicațiilor acestora la pacienții cu sindrom Sjögren primar (SSp). Prin urmare, identificarea valorii limită a parametrilor predictivi care s-au corelat cu dezvoltarea complicațiilor la pacienții cu SSp este mai puțin studiată. De asemenea, impactul sever al pandemiei de coronavirus cu sindrom respirator acut sever (SARS-CoV-2) asupra întregii populații, precum și sechelele rămase în toate domeniile, au avut un impact și mai mare asupra pacienților cu boli autoimune, respectiv cu SSp.

Scopul tezei de doctorat

Scopul tezei este de a identifica rolul parametrilor hematologici și imunologici în prezicerea dezvoltării manifestărilor cutanate și neurologice extraglandulare și a complicațiilor acestora la pacienții diagnosticați cu SSp. Pe lângă acestea, am reușit să investigăm perspectiva pacienților cu SSp în ceea ce privește diferitele aspecte ale bolii în timpul focarului SARS-CoV-2, incluzând atât impactul COVID-19 asupra bolii în sine, cât și efectele vaccinării împotriva SARS-CoV-2.

Conținutul tezei de doctorat

Capitolul 1 prezintă aspecte generale ale sindromului Sjögren primar. *Capitolul 2* descrie MEG ale SSp, cu privire la fiziopatologia, diagnosticul și tratamentele acestora. *Capitolul 3* include primul studiu de cercetare care a evaluat tipurile de manifestări cutanate dezvoltate în perioada de urmărire urmată de identificarea elementelor predictive hematologice fiabile și ușor accesibile pentru dezvoltarea leziunilor de vasculită cutanată (LVC), la pacienții cu SSp. *Capitolul 4* expune scopul nostru de a evalua și identifica parametrii hematologici și imunologici dar și potențialul lor predictiv în dezvoltarea neuropatiei periferice la pacienții cu SSp. *Capitolul 5* se referă la al treilea studiu de cercetare, în care s-a evaluat perspectiva pacienților cu SSp asupra aspectelor generale ale bolii și asupra vieții generale în timpul focarului de SARS-CoV-2, impactul COVID-19

asupra simptomelor bolii și impactul vaccinării împotriva SARS-CoV-2 asupra SSp.
Capitolul 6 acoperă contribuțiile tezei și perspectivele de viitor.

1. Sindromul Sjögren primar

1.1 Introducere

Sindromul Sjögren primar este o afecțiune reumatismală cronică sistemică autoimună de etiologie necunoscută, caracterizată prin infiltrație limfocitară cu distrugerea mediată imun a glandelor exocrine, incluzând în principal glandele salivare și lacrimale (1). În această patologie poate fi implicat orice sistem de organ, exprimat în MEG clinice variate și complexe.

1.2 Mecanisme patogene

Se crede că interacțiunea dintre factorii genetici și de mediu joacă un rol crucial la indivizii susceptibili, ducând la dereglarea sistemului imunitar și la dezvoltarea SSp (2). Funcția citokinelor și chemokinelor specifice și exprimarea lor de către celulele sistemului imunitar înăscut și adaptativ sunt implicate activ în patogenia SSp, inclusiv în dezvoltarea MEG (3, 4).

Virusul Epstein-Barr (EBV) are un tropism bine stabilit pentru celulele B, favorizând dezvoltarea proceselor limfoproliferative, cea mai severă complicație extraglandulară a SSp (5). Pe baza studiilor la nivelul întregului genom, au fost identificați pași cheie în declanșarea SSp, cum ar fi activarea aberantă a răspunsului imun înăscut, prin căile IFN și NF- κ B, recrutarea atipică în situsurile limfoide și activarea celulelor T cu susceptibilitatea HLA ascendentă (6). Celulele Th17 joacă un rol fundamental în menținerea integrității barierei mucoaselor. În SSp, celulele Th17 produc IL-17 și alte citokine inflamatorii, cum ar fi factorul de necroză tumorală-alfa (TNF- α), IL-22 și IL-26, inducând și mediand răspunsuri proinflamatorii (7). Dereglarea limfocitelor B joacă, de asemenea, un rol cheie în procesele autoimunitare, în special în dezvoltarea limfomului (8, 9). Celulele B ale pacienților cu SSp pot secreta citokine, cum ar fi IL-6 și IL-10 (10) și, de asemenea, pot produce un factor de activare a celulelor B (BAFF) (11). La pacienții cu SSp cu MEG care au dezvoltat proliferări limfoide s-a observat o tendință la niveluri ridicate de BAFF (12). Celulele dendritice pot fi activate de un receptor de tip Toll (TLR), conducând la producerea de interferon de tip I (IFN) (13), care induce producerea ulterioară de BAFF. De asemenea, la pacienții cu SSp și MEG, a fost detectat un număr mai mare de celule NK, ceea ce implică rolul acestora în agresivitatea clinică a bolii (14).

1.3 Diagnostic și tratament

Criteriile de clasificare pentru SSp au fost publicate în 2016 de ACR/EULAR (American College of Rheumatology/European League against Rheumatism) (15). Aceste criterii de clasificare se aplică oricărui pacient cu simptome de uscăciune oculară sau orală conform întrebărilor AECG (American European Consensus Group) sau pacienților cu pozitivitatea a cel puțin unuia dintre domeniile chestionarului EULAR privind indicele de activitate a bolii sindromului Sjögren (ESSDAI). Recomandările oferă numai terapii pentru ameliorarea simptomelor și nu o abordare de tip organ țintă pentru manifestările sistemice. Până în prezent, niciun medicament biologic nu a fost aprobat de către agențiile de reglementare, Food and Drug Administration (FDA) sau European Medicines Agency (EMA), pentru tratamentul SSp.

2. Manifestări extraglandulare ale sindromului Sjögren primar

În timpul progresiei bolii, majoritatea pacienților cu SSp vor dezvolta MEG (Figura 2.1) Managementul eficient al MEG implică un diagnostic precoce, dacă este posibil înainte de exprimarea clinică a acestora, prin intermediul biomarkerilor predictivi, a instrumentelor și scorurilor de investigație eficiente și precise, precum și a tratamentelor personalizate, având ca scop prevenirea complicațiilor și îmbunătățirea calității vieții pacientului.

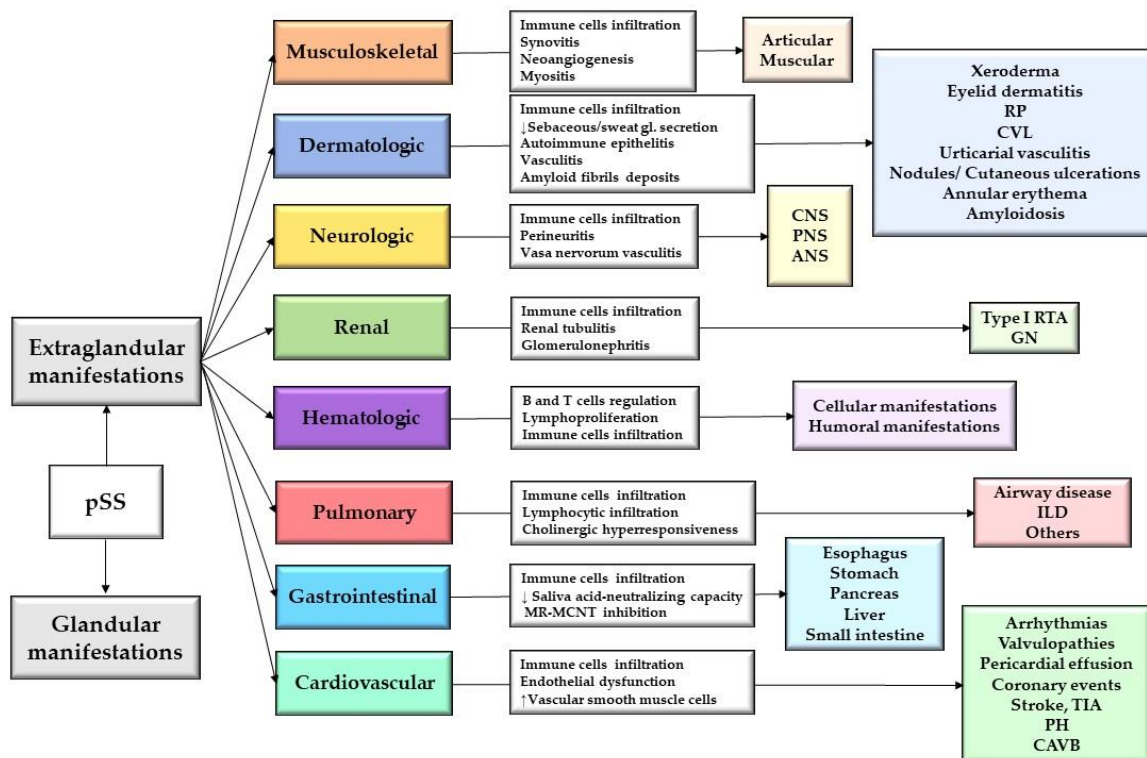


Figura 2.1 Manifestările extraglandulare în SSp.

Abbreviation: RP, Raynaud phenomenon; CVL, cutaneous vasculitis lesions; CNS, central nervous system; PNS, peripheral nervous system; ANS, autonomic nervous system; RTA, renal tubular acidosis; GN, glomerulonephritis; ILD, interstitial lung disease; MR- MCNT, inhibit muscarinic receptor-mediated cholinergic neurotransmission; TIA, transient ischemic attacks; PH, pulmonary hypertension; CAVB, congenital atrioventricular block. ↓, low; ↑, high.

2.1 Manifestări dermatologice

Un spectru larg de manifestări ale pielii poate fi prezent la pacienții cu SSp, de la xerodermie obișnuită până la vasculită severă, inclusiv alte afecțiuni rare asociate (16). Leziunile de vasculită cutanată (LVC) au fost raportate la 10-30% dintre pacienții cu SSp și

sunt considerate cea mai semnificativă complicație cutanată clinic și prognostic în această patologie (88).

Fiziopatologia LVC prezintă aspecte ale vasculitei leucocitoclastice, caracterizate prin necroză fibrinoidă a pereților vaselor, leucocitoză și extravazare a eritrocitelor și prezența IgM, IgG și C3 în jurul vasului (89, 109). Diagnosticul manifestărilor cutanate este preponderent clinic, în timp ce biopsia cutanată este recomandată în cazurile complexe. Tratamentul manifestărilor cutanate la pacienții cu SSp variază de la emolienți locali în xerodermă la imunosupresia sistemică în LVC, cum ar fi glucocorticoizi, azatioprină, metotrexat, ciclofosfamidă (CYC) sau rituximab.

2.2 Manifestări neurologice

Manifestările neurologice pot implica sistemul nervos central (SNC), cu o prevalență de aproximativ 5% (115), sau sistemul nervos periferic (SNP), cu o incidență între 3,7% și 16% la pacienții cu SSp (116-118). Cele mai frecvente modele sunt polineuropatiile senzoriale pure și, respectiv, neuropatiile senzoriomotorii (118, 119). A fost descrisă vasculita vasa nervorum, cu infiltrare limfocitară, macrofagică și a celulelor T, precum și vasculită necrozantă, dar și anticorpi anti-neuronali, în funcție de tipul de nerv implicat (117). Mai mult, infiltrarea perineurală a fost observată pe biopsiile nervoase ale pacienților cu neuropatie senzoriomotorie (126).

Simptomele și semnele clinice neurologice, rezultatele electromiografice și biopsia nervoasă sunt elementele principale în diagnosticul neuropatiei periferice (128). Ca tratament de primă linie pentru durerea neuropatică, sunt antidepresivele triciclice, urmate de inhibitori ai recaptării serotoninei-norepinefrine, imunoglobuline intravenoase, micofenolat mofetil (120, 141), CYC și terapia anti-BLyS/BAFF, belimumab în studiile aflate în curs (140, 141). Celelalte MEG, cum ar fi cele pulmonare, hematologice, gastrointestinale, renale, musculo-scheletice și cardiovasculare sunt la fel de importante și complexe.

3. Studiul I

Rolul predictiv al raportului neutrofile-limfocite (NLR), al raportului trombocite-limfocite (PLR), al raportului monocite-limfocitelor (MLR) și al gamaglobulinelor pentru dezvoltarea leziunilor de vasculită cutanată în sindromul Sjögren primar

3.1 Introducere

Implicarea cutanată în SSp este relativ frecventă și pot fi prezente diverse manifestări. Cele mai semnificative complicații cutanate clinic și prognostic asociate cu SSp sunt LVC (17).

3.2 Obiective

Scopul acestui studiu a fost identificarea elementelor hematologice și imunologice fiabile și ușor accesibile, dar și rolul lor predictiv în dezvoltarea manifestărilor cutanate în SSp.

3.3 Materiale și Metode

Acesta este un studiu retrospectiv care a implicat 245 de subiecți recrutați între aprilie 2015 și noiembrie 2021, dintre care 124 au fost pacienți diagnosticați cu SSp, iar 121 au fost subiecți control. La vizita inițială, a fost efectuată o evaluare generală amănunțită, înregistrând toate expresiile bolii glandulare și extraglandulare, rezultatele probelor de sânge, biopsiile pielii și scorurile de activitate ale bolii. Subiecții de control au fost selectați dintre pacienți fără nicio boală cunoscută. Analiza statistică a fost efectuată folosind software-ul SPSS (versiunea 26.0, SPSS, Chicago, IL, SUA).

3.4 Rezultate

Valori mai mici pentru eritrocite, leucocite, neutrofile, limfocite, monocite și trombocite au fost detectate în lotul de pacienți cu SSp comparativ cu grupul de control ($p < 0,001$). Rapoartele hematologice: MLR, PLR și NLR au fost semnificativ mai mari în grupul de pacienți cu SSp. Gamaglobulinele au evidențiat diferențe similare, cu o valoare medie de $1,45 \pm 0,40$ g/dL în grupul SSp, comparativ cu $1,05 \pm 0,16$ g/dL în grupul martor, ($p < 0,001$) (Figura 3.1).

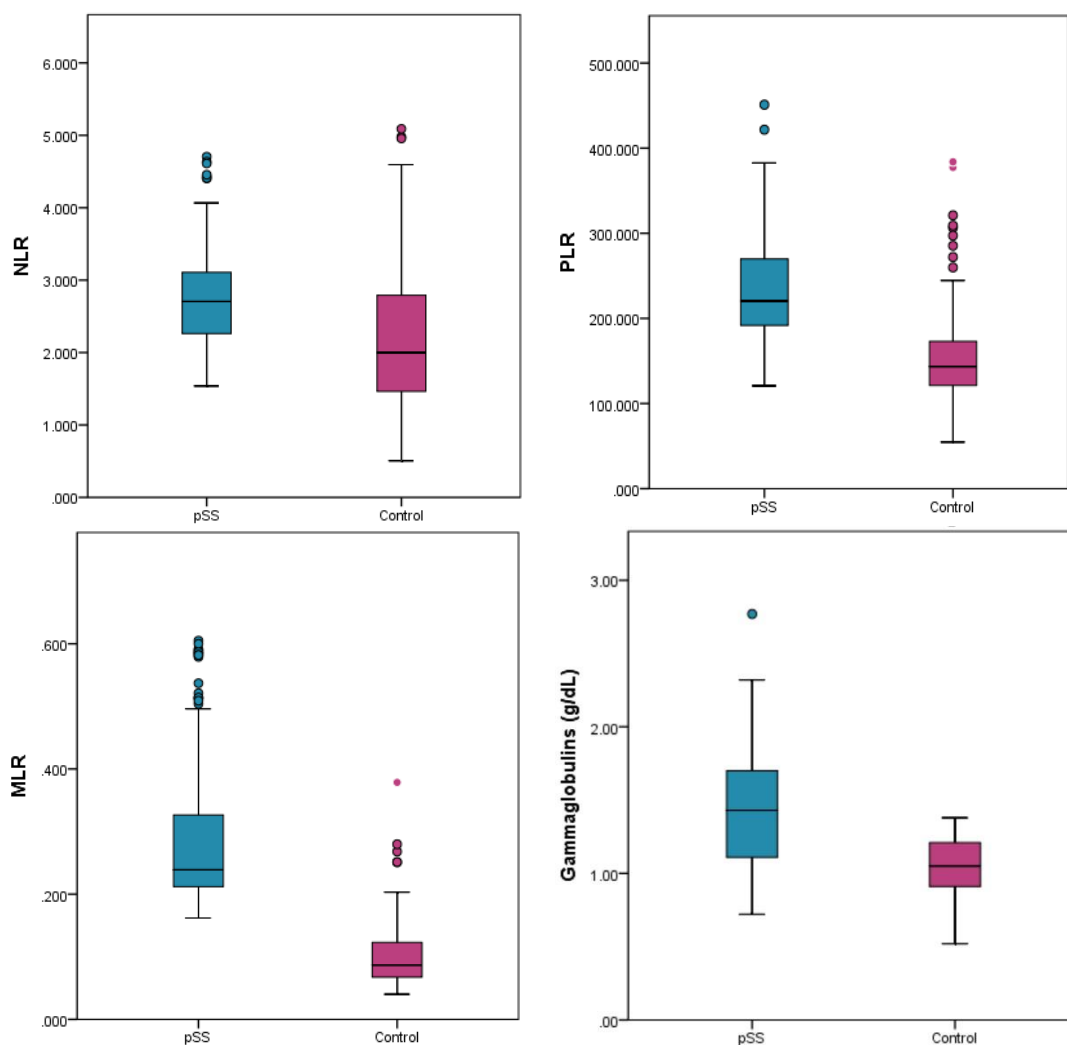


Figura 3.1 Comparația pentru NLR, PLR, MLR și gamaglobuline între pacienții cu SSp și grupul control.

Din 124 de pacienți, 105 (84,67%) au avut ANA și anticorpii anti-Ro/SSA pozitivi iar 76 (61,29%) au avut anticorpii anti-La/SSB pozitivi. Majoritatea pacienților aveau la momentul diagnosticului un scor ESSDAI de boală moderată până la severă (59,67%), în timp ce activitate ușoară a bolii a fost detectată la 50 de pacienți (40,32%). În analiza bivariată, la momentul diagnosticului am observat corelație pozitivă între valoarea crescută a – NLR, PLR, MLR, gamaglobuline – și scorurile ESSDAI și VASp.

Manifestări cutanate (MC) s-au identificat la 50 de pacienți cu SSp (40,32%) (Figura 3.4), cu mențiunea că la momentul diagnosticului nu au fost prezente leziuni de vasculită cutanată. În perioada de urmărire, 34 de pacienți (27,41%) au dezvoltat LVC, iar 66 de pacienți (48,38%) au dezvoltat leziuni non-vasculite. În continuare, a fost efectuată analiza bivariată, pe baza prezenței LVC la pacienții diagnosticați cu SSp, luând în considerare

parametrii hematologici determinați la momentul diagnosticului. Astfel, valorile crescute ale NLR au fost corelate cu dezvoltarea LVC în SSp ($r = 0,481, p < 0,001$). Tendințe similare au fost detectate pentru PLR ($r = 0,524, p < 0,001$), MLR ($r = 0,375, p < 0,001$) și gamaglobuline ($r = 0,674, p < 0,001$).

Utilizând analiza ROC, a fost determinat pragul optim pentru cele trei rapoarte și gamaglobuline, maximizând compozitul de specificitate și sensibilitate pentru predicția leziunilor de vasculită cutanată la pacienții cu SSp (Figura 3.2).

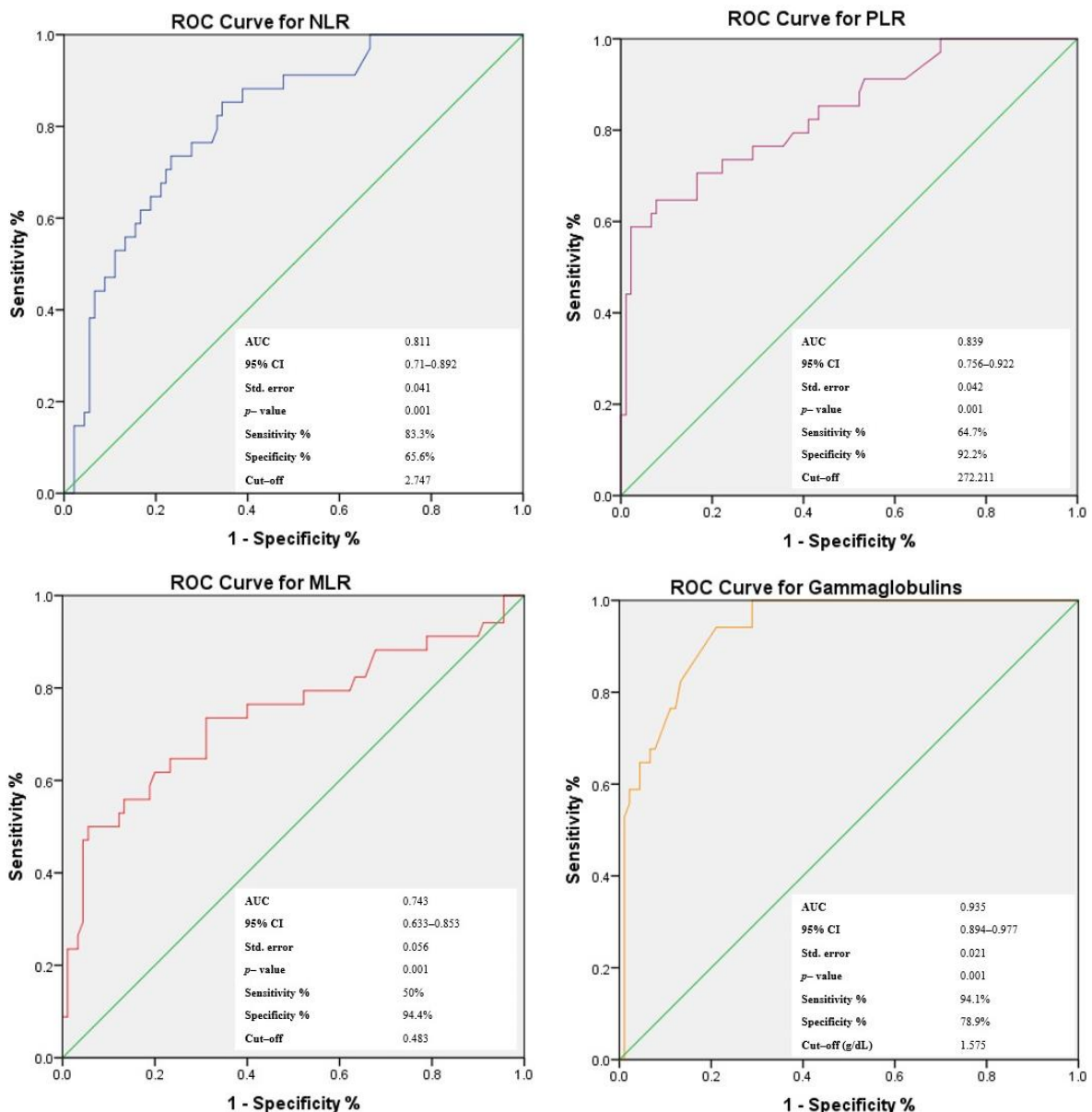


Figura 3.2 Curba ROC a nivelurilor NLR, PLR, MLR și gamaglobulinelor în predicția leziunilor de vasculită cutanată la pacienții cu SSp

Caracterul independent de predicție pentru dezvoltarea leziunilor de vasculită cutanată a fost confirmat prin regresie liniară multiplă, pentru toate cele trei rapoarte hematologice – NLR, PLR, MLR – și gamaglobuline, investigate în studiul nostru (Tabelul 3.1).

Tabel 3.1 Analiza de regresie liniară multiplă pentru dezvoltarea leziunilor de vasculită cutanată în SSp.

Laboratory findings	Unstandardized coefficients		Standardized coefficients	T	p	95.0% Confidence interval for B	
	B	Standard error	Beta			Lower bound	Upper bound
(Constant)	-1.585	0.176	-	-9.012	0.000	-1.934	-1.237
NLR	0.142	0.045	0.226	3.156	0.002 *	0.053	0.2
PLR	0.002	0.001	0.230	3.064	0.003 *	0.001	0.003
MLR	0.510	0.214	0.147	2.380	0.019*	0.086	0.935
Gammaglobulins (g/dL)	0.555	0.067	0.499	8.291	0.001*	0.423	0.688
Anti-Ro/SSA	0.000	0.000	0.074	1.247	0.215	0.000	0.001
Anti-La/SSB	-2.15E ⁻⁵	0.000	-0.005	-0.079	0.937	-0.001	0.000
Age	0.000	0.002	0.009	0.154	0.878	-0.004	0.005

Abbreviations: MLR, monocyte to lymphocyte ratio; NLR, neutrophil to lymphocyte ratio; PLR, platelet to lymphocyte ratio. Bold values indicate statistical significance (*p<0.05).

3.5 Discuții

Analiza rapoartelor celulare — NLR, MLR și PLR — a evidențiat valori mai mari la pacienții cu SSp comparativ cu martorii, sugerând că, deși toate liniile celulare au fost scăzute la pacienții cu SSp, scăderea importantă a numărului de limfocite circulante este principalul actor care le influențează. Aceste constatări sunt susținute de rezultate similare raportate în studiile anterioare (18-20).

Fiziopatologia descrisă în vasculita leucocitoclastică, se referă la infiltrație intensă cu neutrofile și cu necroză extinsă a pereților vasculari cutanați (17). O ipoteză este considerată că anticorpii împotriva antigenelor anti-Ro/SSA și anti-La/SSB creează complexe imune care precipită și afectează pereții vaselor de sânge (21). În plus, în biopsiile de piele colectate de la pacienții cu SSp cu manifestări cutanate, au fost frecvent găsite agregate de celule B, sugerând rolul lor important în patogeneza SSp și dezvoltarea MEG, cum ar fi LVC (22). Aceste mecanisme fiziopatologice ar putea explica, de asemenea, apariția limfomului cu celule B la pacienții cu SSp cu LVC (23).

În lupusul eritematos sistemic (LES), artrita reumatoidă (AR), boala Behçet, arterita Takayasu și scleroza sistemică (SS), s-au găsit corelații pozitive între NLR, PLR și MLR și scorurile de activitate ale bolii (4, 24-26). În boala Behçet, NLR a fost strâns legată de

dezvoltarea manifestărilor cutanate (24). Alte rapoarte sugerează o asociere între MLR și NLR și manifestările vasculare și cutanate în SS (26). Gamaglobulinele au fost intens exprimate la pacienții cu SSp, în conformitate cu studiile preexistente (19, 27, 28). În opinia noastră, elementele serice ușor de detectat, care ar putea plasa pacienții în grupuri cu risc ridicat pentru apariția LVC, s-ar putea dovedi a fi foarte utile pentru detectarea precoce a acestor tipuri de MEG în SSp, conducând la un tratament precoce și mai eficient, folosind strategii terapeutice individualizate în beneficiul pacienților.

3.6 Concluzii

NLR, PLR și MLR au fost crescute la pacienții cu SSp, s-au corelat pozitiv cu LVC și au confirmat caracterul lor predictiv independent pentru dezvoltarea acestor leziuni. În plus, gamaglobulinele au confirmat deasemenea caracterul lor independent de predicție în dezvoltarea LVC. Prin urmare, rezultatele noastre susțin că acești parametri rentabili și disponibili pe scară largă ar putea deveni elemente valide care ar putea fi utilizate pentru detectarea precoce a pacienților cu risc de a dezvolta LVC.

4. Studiul II

Analiza comparativă a parametrilor hematologici și imunologici la pacienții cu sindrom Sjögren primar și neuropatie periferică

4.1 Introducere

Neuropatia periferică (NP) este manifestarea prezentă la un sfert dintre pacienții cu SSp (29). Cea mai frecventă formă de NP este polineuropatia axonală senzorială distală, urmată de neuropatia senzoriomotorie (30). NP este diagnosticată prin simptome și semne neurologice clinice, evaluare electromiografică și biopsie nervoasă. Rolul rapoartelor hematologice a fost studiat într-o gamă largă de boli autoimune și sporadic în SSp (31-33). Studiile anterioare au arătat că nivelurile scăzute ale fracțiilor complementului au fost corelate cu manifestările sistemice și activitate crescută a bolii la pacienții cu LES, vasculită și miastenia gravis (25, 34). Gamaglobulinele au fost asociate cu o activitate imună crescută în multe boli autoimune (35, 36). Mai mult, concentrațiile reduse de vitamina D au fost asociate cu inflamație crescută și activitate ridicată a bolii în LES, boli intestinale intestinale, AR și SSp (37).

4.2 Obiective

În acest studiu ne-am propus să identificăm și să evaluăm parametrii hematologici și imunologici precum și potențialul lor predictiv în dezvoltarea NP la pacienții cu SSp.

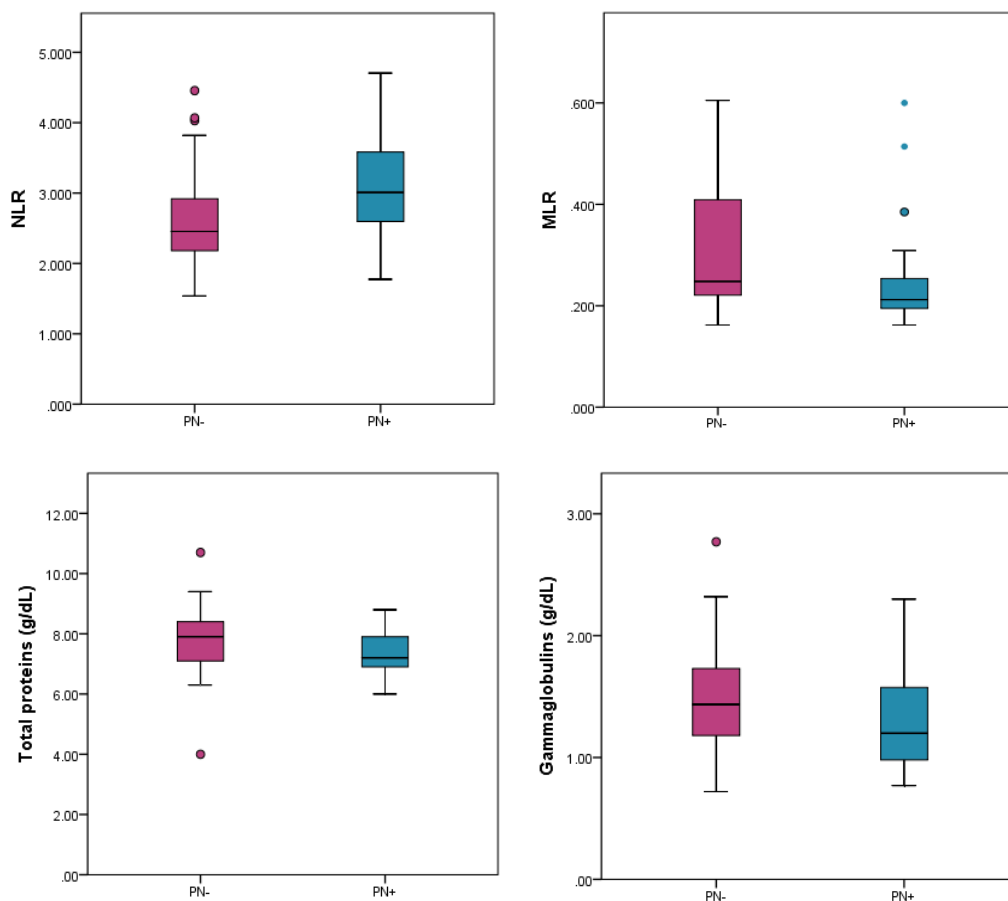
4.3 Materiale si Metode

Am analizat retrospectiv fișele medicale ale pacienților cu SSp internați în departamentul nostru în perioada aprilie 2015 – decembrie 2021. Toți pacienții nou diagnosticați au fost înscriși într-un program de urmărire periodică, cu vizite trimestriale, pentru a evalua evoluția bolii, inclusiv apariția MEG, și răspunsul la terapie.

Pacienții care au exprimat simptomatologie neurologică au fost examinați clinic de către neurologi, folosind studii de conducere nervoasă și conductanță electrochimică a pielii. O versiune redusă a scorului total al neuropatiei (TNSr) a fost utilizată pentru a evalua severitatea neuropatiei (38). Conductanța electrochimică a pielii a fost evaluată la pacienții cu simptome cum ar fi furnicăături, durere și pierderea detectării temperaturii, utilizând SUDOSCAN (39). Markerii hematologici, imunologici și inflamatori determinați la momentul diagnosticării bolii au fost înregistrați pentru toți pacienții cu SSp ai studiului.

4.4 Rezultate

În perioada de urmărire, aproximativ un sfert dintre pacienți (26%) au dezvoltat NP. Pacienții din grupul NP+ au avut scoruri ESSDAI și VASp semnificativ mai mari la vizita inițială ($p = 0,001$). Analiza rapoartelor celulare a relevat faptul că NLR a fost semnificativ mai mare în grupul de pacienți NP+, cu o valoare medie de $3,14 \pm 0,76$, comparativ cu $2,58 \pm 0,58$ în grupul NP- ($p = 0,001$), în timp ce MLR a fost semnificativ mai mic în grupul grupul NP+, cu o valoare medie de $0,24 \pm 0,96$, comparativ cu $0,30 \pm 0,12$ în grupul NP- ($p = 0,003$). Valoarea medie inițială semnificativ mai mică pentru proteinele totale și gamaglobulinele din grupul de pacienți NP+, comparativ cu grupul NP- ($p = 0,019$, $p = 0,012$, respectiv). O tendință similară a fost observată pentru fracția complementului, C4, care a avut valori semnificativ mai mici în grupul NP+ comparativ cu grupul NP- ($p = 0,001$, respectiv) (Figura 4.1).



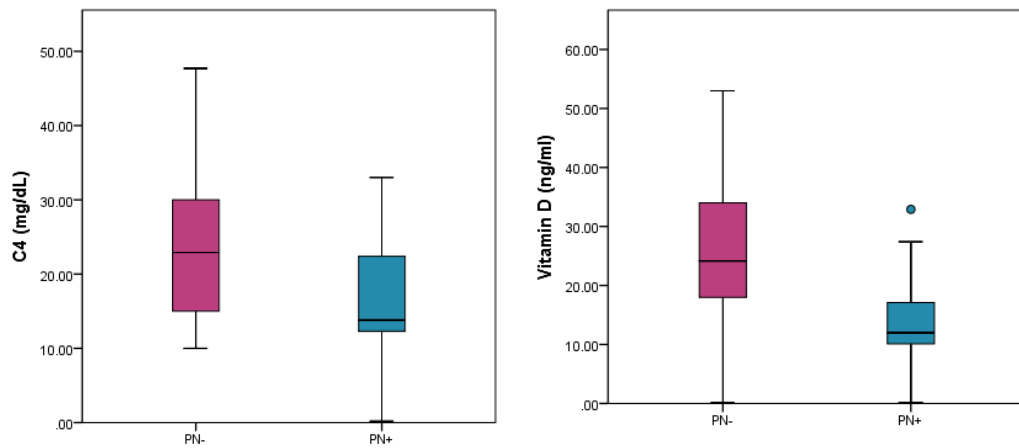
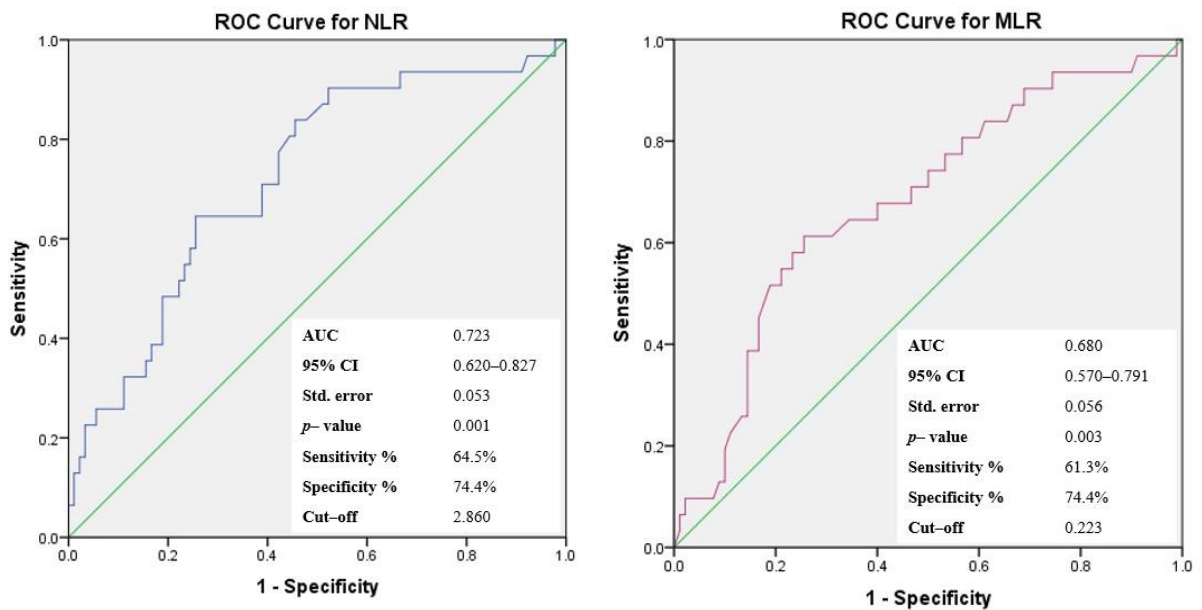


Figura 4.1 Comparația pentru NLR, MLR, proteine totale, gamaglobuline, C3, C4 și vitamina D între pacienții SSp cu NP și fără NP.

Am continuat analiza cu focus pe NLR, MLR, proteine totale, gamaglobuline, C4 și vitamina D—, parametrii care au evidențiat diferențe semnificative statistic la pacienții care au dezvoltat NP în perioada de urmărire. Analiza curbei ROC a fost utilizată pentru predicția implicării neurologice la pacienții cu SSp pentru a determina pragul optim pentru variabile, maximizând compozitul de specificitate și sensibilitate (Figura 4.2).



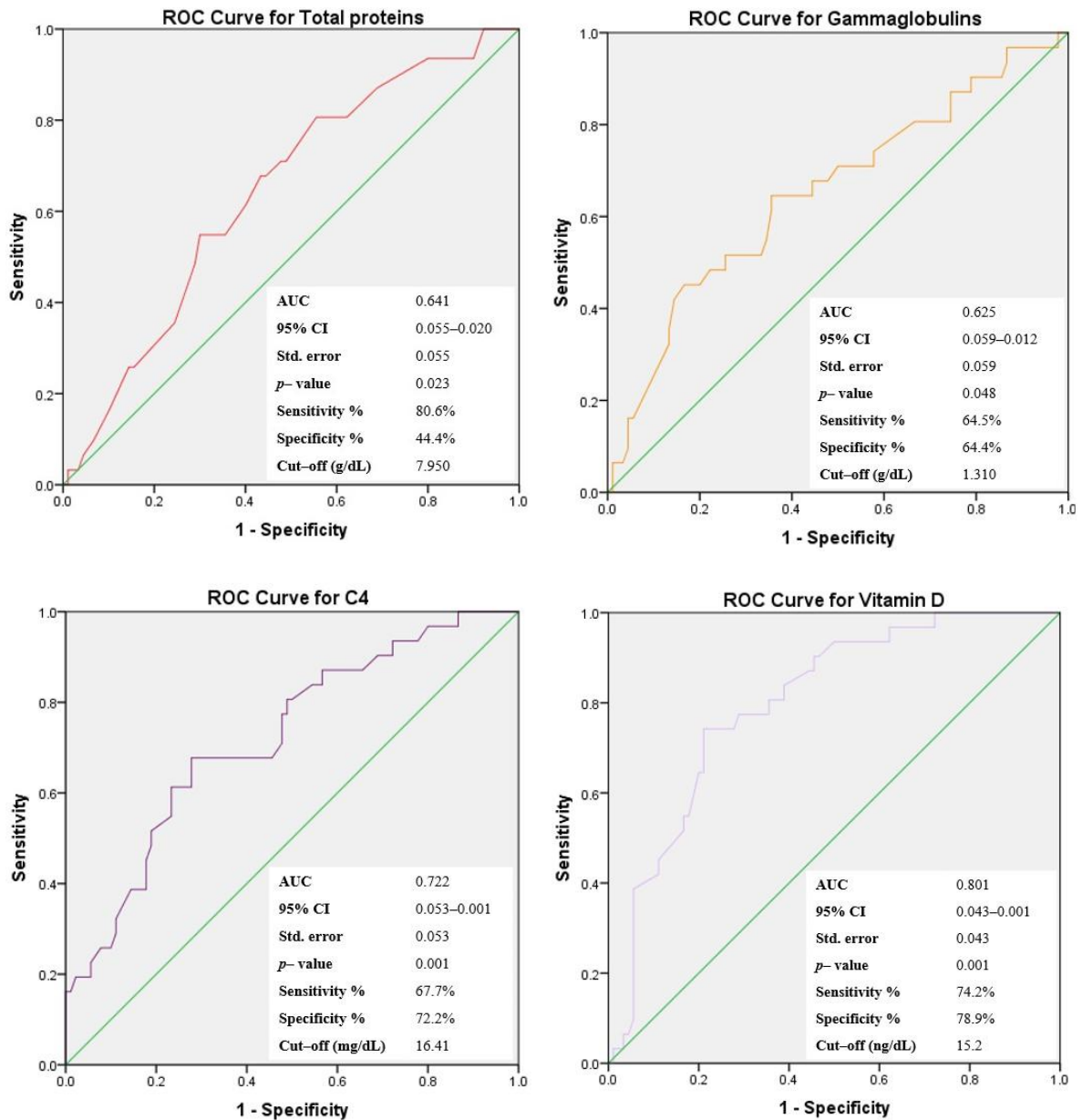


Figura 4.2. Curba ROC a nivelurilor de NLR, MLR, proteine totale, gamaglobuline, C4 și vitamina D pentru predicția implicării neurologice la pacienții cu SSp.

În analiza multivariată, efectuată cu regresie liniară multiplă, cei mai relevanți parametri hematologici și imunologici au fost considerați elementele care ar putea prezice dezvoltarea NP la pacienții cu SSp. Caracterul independent de predicție pentru dezvoltarea NP la pacienții cu SSp a fost confirmat pentru NLR, MLR, gamaglobuline, C4 și vitamina D (Tabelul 4.1).

Tabel 4.1 Analiza de regresie liniară multiplă pentru dezvoltarea NP la pacienții cu SSp.

Laboratory findings	Unstandardized coefficients		Standardized coefficients	T	p	95.0% Confidence interval for B	
	B	Standard error	Beta			Lower bound	Upper bound
(Constant)	0.387	0.393	-	3.527	0.001*	0.608	2.166
NLR	0.148	0.058	0.230	2.542	0.012*	0.033	0.263
MLR	-0.741	0.276	-0.211	-2.680	0.008*	-1.289	-0.194
Total proteins (g/dL)	-0.066	0.038	-0.133	-1.759	0.081	-0.141	0.008
Gammaglobulins (g/dL)	-0.257	0.085	-0.238	-3.013	0.003*	-0.426	-0.088
C3 (mg/dL)	0.001	0.001	-0.016	-0.194	0.847	-0.002	0.002
C4 (mg/dL)	-0.009	0.004	-0.186	-2.204	0.030*	-0.018	-0.001
Vitamin D (ng/mL)	-0.010	0.004	-0.257	-2.657	0.009*	-0.017	-0.003
Age	0.003	0.003	0.072	0.993	0.353	-0.003	0.008

Abbreviations: NLR, neutrophil to lymphocyte ratio; MLR, monocyte to lymphocyte ratio; C3 and C4, complement 3 and 4.

Bold values indicate statistical significance (* $p < 0.05$)

4.5 Discuții

Neutrofilele acționează ca celule imune în bolile autoimune, infiltrarea lor realizându-se prin mecanisme imune complexe și prin sistemele mediate de complement (40). În SSp, limfocitele participă la producția intratisulară de auto-anticorpi și au fost asociate cu un risc crescut de dezvoltare a limfomului datorită stimulării antigenice cronice (41, 42). În bolile autoimune, nivelurile circulante scăzute de monocite sunt atribuite recrutării lor în țesuturile afectate (43, 44). Deasemenea, în diferite boli autoimune, cum ar fi LES, AR, SS, polimiozita/dermatomiozita (PM/DM) și SSp, au fost observate valori mai mari ale rapoartelor hematologice, NLR și MLR, corelate pozitiv cu markerii inflamatori și scorurile de activitate a bolii (19, 20, 45).

Analiza curbei ROC a relevat puterea predictivă superioară a NLR comparativ cu MLR, cu o sensibilitate mai mare la valoarea limită determinată, pentru depistarea precoce a implicării neurologice la pacienții cu SSp. Hipogamaglobulinemia a fost raportată în diferite boli autoimune, precum LES și SSp, având diverse etiologii (46). Fixarea și consumul de complement pot juca un rol esențial în patofiziologia acută neurologică și facilitează neuroinflamația în bolile autoimune (47, 48). Legătura dintre deficitul de vitamina D și dezvoltarea neuropatiei periferice la pacienții cu diabet zaharat, artrită reumatoidă, LES (49, 50) și SSp a fost menționată anterior (51).

Au fost sugerate diferite mecanisme pentru manifestările neurologice la pacienții cu SSp, pe baza constatărilor histologice și serologice, cum ar fi vasculita vasa nervorum cu infiltrare concomitentă limfocitară și macrofagică, vasculita necrozantă și anticorpi anti-neuronali, în funcție de tipul de nerv implicat (52, 53). Scorul TNSr a arătat că toți pacienții cu SSp cu manifestări neurologice au prezentat o afectare moderată până la severă, în timp ce conductanța pielii, testată cu SUDOSCAN, a prezentat disfuncție moderată și severă la majoritatea pacienților. Rezultate similare au fost raportate în studiile anterioare (54, 55).

4.6 Concluzii

NLR, MLR, gammaglobuline, C4 și vitamina D au evidențiat variații semnificative statistic, chiar din momentul diagnosticării SSp, la pacienții care au dezvoltat neuropatie periferică în perioada de urmărire. Acești parametri au demonstrat că sunt predictivi în dezvoltarea neuropatiei periferice în timpul evoluției bolii în SSp.

5. Studiul III

Impactul pandemiei de COVID- 19 asupra pacienților cu sindrom Sjögren primar

5.1 Introducere

Având în vedere numărul tot mai mare de cazuri și distribuția la nivel mondial, în martie 2020, Organizația Mondială a Sănătății (OMS) a recunoscut infecția cu noul coronavirus al sindromului respirator acut sever (SARS) (SARS-CoV-2) ca fiind pandemică. Cu toate acestea, dincolo de limitarea infecției cu SARS-CoV-2, aceste măsuri au avut un impact semnificativ asupra calității generale a vieții, accesul la unele medicamente specifice (de exemplu, hidroxiclorochina) și asupra furnizorilor de asistență medicală a pacienților cu boli cronice, inclusiv patologii autoimune precum SSp (56, 57).

5.2 Obiective

Scopul acestui studiu a fost de a investiga perspectiva pacienților români cu SSp asupra aspectelor generale ale bolii și asupra vieții generale în timpul focarului de SARS-CoV-2, impactul COVID-19 asupra simptomelor bolii și impactul vaccinării împotriva SARS-CoV-2 la acest grup de pacienți.

5.3 Materiale și Metode

Acest studiu s-a bazat pe un chestionar online, iar metodologia a urmat recomandările disponibile (57, 58). Întrebările au fost legate de principalele aspecte privind focarul SARS-CoV2 la pacienții cu SSp, inclusiv impactul bolii COVID-19 și vaccinarea împotriva noului coronavirus asupra acestor pacienți. Aceste întrebări au fost încărcate pe o platformă online dedicată (<https://www.surveymonkey.com/>) și distribuite fie prin mesaje directe pacienților din cohorta centrului nostru, fie prin intermediul grupurilor noastre locale de pacienți SS prin intermediul platformelor de social media de către una dintre reprezentantii pacientului. Sondajul nostru a fost efectuat la 1 an de la începutul focarului.

5.4 Rezultate

Numărul de respondenți la sondajul online a fost de 137 de pacienți. Impactul focarului SARS-CoV2 la pacienții cu SSp a fost exprimat prin stări mai triste/depresive și mai agitate/anxioase, la 33 de pacienți (24,0%) și, respectiv, 47 de pacienți (34,3%). În ceea ce

privește accesul la furnizorii de asistență medicală, 27 de pacienți (18,7%) au amânat consultația de teamă să nu se îmbolnăvească de SARS-CoV2 și 12 pacienți (8,7%) au avut nevoie de asistență medicală, dar nu au putut accesa serviciile spitalicești publice.

În grupul nostru de studiu, 31 de pacienți (22,6%) au răspuns că au avut COVID-19. Cele mai persistente simptome, care au durat săptămâni sau luni după infecție, au fost uscăciunea bucală mai severă (10 pacienți, 40,0%) și uscăciunea nazală (32,0%). Dintre respondenți, 53 de pacienți (41,4%) au fost vaccinați împotriva SARS-CoV2 cu cel puțin o doză. Doar trei pacienți vaccinați (10,7%) au raportat că simptomele lor legate de uscăciune au fost agravate după vaccin. Principalul motiv pentru care nu s-au vaccinat a fost faptul că pacienții erau nesiguri cu privire la primirea vaccinului SARS-CoV2 în timp ce aveau un diagnostic de SSp (30 de pacienți; 40,5%).

5.5 Discuții

Caracteristicile generale ale grupului de studiu (sunt compatibile cu cohorte similare SSp. Există puține studii care evaluează impactul emoțional al focarului de SARS-CoV-2 la pacienții cu SSp. În studiul nostru, 18,7% dintre pacienți au amânat consultația de frica infectării comparativ cu studiul lui Carubbi și colab.(59) unde 95,0% dintre pacienții cu SSp au anulat consultația de reumatologie. Aceste rezultate discrepante s-ar putea datora parțial faptului că studiul lui Carubbi și colab. a fost realizat în prima fază a perioadei de pandemie. Cel mai important simptom în timpul infecției a fost slăbiciunea (84,0%). Mai mult de o treime dintre pacienții chestionați au raportat simptome generale precum slăbiciune și oboseală, ca probleme de lungă durată post COVID-19.

Doar trei dintre pacienții vaccinați (10,7%) au raportat agravarea simptomelor de uscăciune după vaccin. Una dintre cele mai importante preocupări legate de vaccinul SARS-CoV2 la pacienții cu boală autoimună a fost teama de apariție a COVID-19 după injectare. Într-un studiu online bazat pe sondaje, Felten și colab. au raportat trei grupuri de opinii cu privire la vaccinarea la pacienții cu boli autoimune, iar frica de COVID-19 a fost citată printre preocupările pacienților (36,6% vs 80,8% la pacienții care doresc vs nu doresc să fie vaccinați, $p < 0,0001$) (60).

5.6 Concluzii

Pacienții cu SSp nu par să fie la risc crescut pentru COVID-19 formă severă, în plus, vaccinarea împotriva COVID-19 în grupul nostru de pacienți pare să fie sigură. Aceste

informații vor fi utile pentru dezvoltarea de programe speciale dedicate infecției cu SARS-CoV2 și vaccinării la pacienții cu SSp și alte boli autoimune.

Concluzii generale

1. Complexitatea manifestărilor extraglandulare impune identificarea parametrilor care se corelează cu afectarea organelor.
2. Din 124 de pacienți cu SSp, 40,32% au dezvoltat manifestări cutanate în perioada de urmărire. A fost demonstrată o corelație pozitivă între valorile mai mari ale parametrilor hematologici și imunologici – NLR, PLR, MLR și gamaglobuline – detectați la momentul diagnosticului și manifestările extraglandulare cutanate dezvoltate în perioada de urmărire.
3. Dintre pacienții cu manifestări cutanate, 34 (27,41%) au dezvoltat leziuni de vasculită cutanată în perioada de urmărire. Parametrii hematologici și imunologici – NLR, PLR, MLR și gamaglobuline – detectați în momentul diagnosticării pacienților cu SSp, au demonstrat rolul lor predictiv în dezvoltarea leziunilor de vasculită cutanată.
4. Scorurile ESSDAI și VASp la momentul diagnosticării pacienților cu SSp au evidențiat corelații pozitive cu leziunile de vasculită cutanată, confirmând încă o dată că aceste tipuri de manifestări sunt mai probabil să apară la pacienții cu activitate crescută a bolii.
5. Din 121 de pacienți cu SSp, 25,61% au dezvoltat polineuropatie ca manifestare neurologică extraglandulară în perioada de urmărire. Parametrii hematologici și imunologici – NLR, MLR, gamaglobuline, C4 și vitamina D – au evidențiat variații semnificative statistic, chiar din momentul diagnosticării SSp, la pacienții care au dezvoltat neuropatie periferică în perioada de urmărire.
6. Valorile mai mari pentru NLR și valorile mai mici pentru MLR, gamaglobuline, C4 și vitamina D detectate în momentul diagnosticării pacienților cu SSp, au demonstrat rolul lor predictiv în dezvoltarea polineuropatiei în perioada de urmărire.
7. Scorurile ESSDAI și VASp la momentul diagnosticării pacienților cu SSp, au fost semnificativ mai mari la pacienții cu polineuropatie comparativ cu cei fără implicare neurologică ulterioară, confirmând a activitate a bolii crescută încă de la început pentru aceste tipuri de manifestări.
8. Aproximativ un sfert dintre pacienții români cu SSp au avut COVID-19 cu forme ușoare ale bolii.

9. Pacienții români cu SSp nu au prezentat un risc crescut de a dezvolta o formă severă de COVID-19. Mai mult, vaccinarea împotriva COVID-19 în grupul nostru de pacienți a fost sigură.

Perspective viitoare

Rezultatele noastre susțin că acești parametri rentabili și disponibili pe scară largă ar putea deveni elemente valide care ar putea fi utilizate pentru depistarea precoce a pacienților cu SSp la risc de apariție a MEG de tip cutanat și neurologic.

Acești parametri biologici ar putea deveni instrumente utile pentru clinicieni pentru a monitoriza progresia bolii și pentru a identifica manifestări extraglandulare potențial severe la pacienții cu SSp.

De asemenea, rolul acestor parametri predictivi poate fi evaluat și în celelalte MEG ale pacienților cu SSp.

Rezultatele celui de-al treilea studiu vor fi utile pentru dezvoltarea de programe speciale dedicate infecției cu SARS-CoV2 și vaccinării la pacienții cu SSp dar și alte boli autoimune.

Referințe selective

1. Chivasso C, Sarrand J, Perret J, Delporte C, Soyfoo MS. The Involvement of Innate and Adaptive Immunity in the Initiation and Perpetuation of Sjögren's Syndrome. *International journal of molecular sciences*. 2021;22(2).
2. Giannini M, Felten R, Gottenberg JE, Geny B, Meyer A. Inclusion body myositis and Sjögren's syndrome: the association works both ways. *Acta Neuropathol Commun*. 2022;10(1):152.
3. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Bombardieri S, Bootsma H, De Vita S, Dörner T, et al. EULAR recommendations for the management of Sjögren's syndrome with topical and systemic therapies. *Annals of the rheumatic diseases*. 2020;79(1):3-18.
4. Fu H, Qin B, Hu Z, Ma N, Yang M, Wei T, et al. Neutrophil- and platelet-to-lymphocyte ratios are correlated with disease activity in rheumatoid arthritis. *Clinical laboratory*. 2015;61(3-4):269-73.
5. Houen G, Trier NH. Epstein-Barr Virus and Systemic Autoimmune Diseases. *Frontiers in immunology*. 2020;11:587380.
6. Khatri B, Tessneer KL, Rasmussen A, Aghakhanian F, Reksten TR, Adler A, et al. Genome-wide association study identifies Sjögren's risk loci with functional implications in immune and glandular cells. *Nat Commun*. 2022;13(1):4287.
7. Yamagata T, Skepner J, Yang J. Targeting Th17 Effector Cytokines for the Treatment of Autoimmune Diseases. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2015;63(6):405-14.
8. Kroese FG, Abdulahad WH, Haacke E, Bos NA, Vissink A, Bootsma H. B-cell hyperactivity in primary Sjögren's syndrome. *Expert Rev Clin Immunol*. 2014;10(4):483-99.
9. Ferro F, Marcucci E, Orlandi M, Baldini C, Bartoloni-Bocci E. One year in review 2017: primary Sjögren's syndrome. *Clinical and experimental rheumatology*. 2017;35(2):179-91.
10. Nocturne G, Mariette X. B cells in the pathogenesis of primary Sjögren syndrome. *Nature reviews Rheumatology*. 2018;14(3):133-45.
11. Carrillo-Ballesteros FJ, Palafox-Sánchez CA, Franco-Topete RA, Muñoz-Valle JF, Orozco-Barocio G, Martínez-Bonilla GE, et al. Expression of BAFF and BAFF receptors in primary Sjögren's syndrome patients with ectopic germinal center-like structures. *Clin Exp Med*. 2020;20(4):615-26.

12. Cornec D, Costa S, Devauchelle-Pensec V, Jousse-Joulin S, Marcorelles P, Berthelot JM, et al. Blood and salivary-gland BAFF-driven B-cell hyperactivity is associated to rituximab inefficacy in primary Sjögren's syndrome. *Journal of autoimmunity*. 2016;67:102-10.
13. Ainola M, Porola P, Takakubo Y, Przybyla B, Kouri VP, Tolvanen TA, et al. Activation of plasmacytoid dendritic cells by apoptotic particles - mechanism for the loss of immunological tolerance in Sjögren's syndrome. *Clin Exp Immunol*. 2018;191(3):301-10.
14. Rizzo C, La Barbera L, Lo Pizzo M, Ciccia F, Sireci G, Guggino G. Invariant NKT Cells and Rheumatic Disease: Focus on Primary Sjogren Syndrome. *International journal of molecular sciences*. 2019;20(21).
15. Shiboski CH, Shiboski SC, Seror R, Criswell LA, Labetoulle M, Lietman TM, et al. 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Classification Criteria for Primary Sjögren's Syndrome: A Consensus and Data-Driven Methodology Involving Three International Patient Cohorts. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, NJ)*. 2017;69(1):35-45.
16. Orgeolet L, Foulquier N, Misery L, Redou P, Pers JO, Devauchelle-Pensec V, et al. Can artificial intelligence replace manual search for systematic literature? Review on cutaneous manifestations in primary Sjögren's syndrome. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2020;59(4):811-9.
17. Argyropoulou OD, Tzioufas AG. Common and rare forms of vasculitis associated with Sjögren's syndrome. *Curr Opin Rheumatol*. 2020;32(1):21-8.
18. Wei L, Zhifei X, Xiaoran N, Meilu L, Yang L, Yixuan L, et al. Patients with early-onset primary Sjögren's syndrome have distinctive clinical manifestations and circulating lymphocyte profiles. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2022;61(2):597-605.
19. Yıldız F, Gökmen O. Haematologic indices and disease activity index in primary Sjogren's syndrome. *International journal of clinical practice*. 2021;75(3):e13992.
20. Yang Z, Zhang Z, Lin F, Ren Y, Liu D, Zhong R, et al. Comparisons of neutrophil-, monocyte-, eosinophil-, and basophil- lymphocyte ratios among various systemic autoimmune rheumatic diseases. *APMIS : acta pathologica, microbiologica, et immunologica Scandinavica*. 2017;125(10):863-71.
21. Generali E, Costanzo A, Mainetti C, Selmi C. Cutaneous and Mucosal Manifestations of Sjögren's Syndrome. *Clinical reviews in allergy & immunology*. 2017;53(3):357-70.

22. Roguedas AM, Pers JO, Lemasson G, Devauchelle V, Tobón GJ, Saraux A, et al. Memory B-cell aggregates in skin biopsy are diagnostic for primary Sjögren's syndrome. *Journal of autoimmunity*. 2010;35(3):241-7.
23. Retamozo S, Brito-Zerón P, Ramos-Casals M. Prognostic markers of lymphoma development in primary Sjögren syndrome. *Lupus*. 2019;28(8):923-36.
24. Hammad M, Shehata OZ, Abdel-Latif SM, El-Din AMM. Neutrophil/lymphocyte ratio and platelet/lymphocyte ratio in Behçet's disease: which and when to use? *Clinical rheumatology*. 2018;37(10):2811-7.
25. Pan L, Du J, Li T, Liao H. Platelet-to-lymphocyte ratio and neutrophil-to-lymphocyte ratio associated with disease activity in patients with Takayasu's arteritis: a case-control study. *BMJ open*. 2017;7(4):e014451.
26. Yayla ME, İlgen U, Okatan İ E, UsluYurteri E, Torgutalp M, Keleşoğlu Dinçer AB, et al. Association of simple hematological parameters with disease manifestations, activity, and severity in patients with systemic sclerosis. *Clinical rheumatology*. 2020;39(1):77-83.
27. Hu ZD, Sun Y, Guo J, Huang YL, Qin BD, Gao Q, et al. Red blood cell distribution width and neutrophil/lymphocyte ratio are positively correlated with disease activity in primary Sjögren's syndrome. *Clinical biochemistry*. 2014;47(18):287-90.
28. Shen L, Suresh L. Autoantibodies, detection methods and panels for diagnosis of Sjögren's syndrome. *Clinical immunology (Orlando, Fla)*. 2017;182:24-9.
29. Sène D, Jallouli M, Lefaucheur JP, Saadoun D, Costedoat-Chalumeau N, Maisonobe T, et al. Peripheral neuropathies associated with primary Sjögren syndrome: immunologic profiles of nonataxic sensory neuropathy and sensorimotor neuropathy. *Medicine*. 2011;90(2):133-8.
30. Carvajal Alegria G, Guellec D, Mariette X, Gottenberg JE, Dernis E, Dubost JJ, et al. Epidemiology of neurological manifestations in Sjögren's syndrome: data from the French ASSESS Cohort. *RMD Open*. 2016;2(1):e000179.
31. Soliman WM, Sherif NM, Ghanima IM, El-Badawy MA. Neutrophil to lymphocyte and platelet to lymphocyte ratios in systemic lupus erythematosus: Relation with disease activity and lupus nephritis. *Reumatologia clinica*. 2020;16(4):255-61.
32. Tezcan D, Körez MK, Gülcemal S, Hakbilen S, Akdağ T, Yılmaz S. Evaluation of diagnostic performance of haematological parameters in Behçet's disease. *International journal of clinical practice*. 2021;75(10):e14638.
33. Lian L, Xia YY, Zhou C, Shen XM, Li XL, Han SG, et al. Application of platelet/lymphocyte and neutrophil/lymphocyte ratios in early diagnosis and prognostic

prediction in patients with resectable gastric cancer. *Cancer biomarkers : section A of Disease markers*. 2015;15(6):899-907.

34. Thurman JM, Yapa R. Complement Therapeutics in Autoimmune Disease. *Frontiers in immunology*. 2019;10:672.
35. Cuadrado MJ, Calatayud I, Urquizu-Padilla M, Wijetilleka S, Kiani-Alikhan S, Karim MY. Immunoglobulin abnormalities are frequent in patients with lupus nephritis. *BMC rheumatology*. 2019;3:30.
36. Liang M, Liwen Z, Yun Z, Yanbo D, Jianping C. Serum Levels of IL-33 and Correlation with IL-4, IL-17A, and Hypergammaglobulinemia in Patients with Autoimmune Hepatitis. *Mediators of inflammation*. 2018;2018:7964654.
37. Illescas-Montes R, Melguizo-Rodríguez L, Ruiz C, Costela-Ruiz VJ. Vitamin D and autoimmune diseases. *Life sciences*. 2019;233:116744.
38. Siao P, Kaku M. A Clinician's Approach to Peripheral Neuropathy. *Semin Neurol*. 2019;39(5):519-30.
39. Casellini CM, Parson HK, Richardson MS, Nevoret ML, Vinik AI. Sudoscan, a noninvasive tool for detecting diabetic small fiber neuropathy and autonomic dysfunction. *Diabetes technology & therapeutics*. 2013;15(11):948-53.
40. Papayannopoulos V. Neutrophil extracellular traps in immunity and disease. *Nature reviews Immunology*. 2018;18(2):134-47.
41. Sène D, Ismael S, Forien M, Charlotte F, Kaci R, Cacoub P, et al. Ectopic Germinal Center-Like Structures in Minor Salivary Gland Biopsy Tissue Predict Lymphoma Occurrence in Patients With Primary Sjögren's Syndrome. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, NJ)*. 2018;70(9):1481-8.
42. Ma WT, Gao F, Gu K, Chen DK. The Role of Monocytes and Macrophages in Autoimmune Diseases: A Comprehensive Review. *Frontiers in immunology*. 2019;10:1140.
43. Sequí-Sabater JM, Beretta L. Defining the Role of Monocytes in Sjögren's Syndrome. *International journal of molecular sciences*. 2022;23(21).
44. Ajami B, Bennett JL, Krieger C, McNagny KM, Rossi FM. Infiltrating monocytes trigger EAE progression, but do not contribute to the resident microglia pool. *Nature neuroscience*. 2011;14(9):1142-9.
45. Oukka M, Bettelli E. Regulation of lymphocyte trafficking in central nervous system autoimmunity. *Current opinion in immunology*. 2018;55:38-43.

46. Jamilloux Y, Magy L, Hurtevent JF, Gondran G, de Seze J, Launay D, et al. Immunological profiles determine neurological involvement in Sjögren's syndrome. *European journal of internal medicine*. 2014;25(2):177-81.
47. Fukami Y, Koike H, Iijima M, Mouri N, Nishi R, Katsuno M. Role of complement components in vasculitic neuropathy associated with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Muscle & nerve*. 2022;66(2):175-82.
48. Durcan L, Petri M. The clinical and serological associations of hypocomplementemia in a longitudinal sle cohort. *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2020;50(5):1081-6.
49. Skalli S, Muller M, Pradines S, Halimi S, Wion-Barbot N. Vitamin D deficiency and peripheral diabetic neuropathy. *European journal of internal medicine*. 2012;23(2):e67-8.
50. Yesil H, Sungur U, Akdeniz S, Gurer G, Yalcin B, Dundar U. Association between serum vitamin D levels and neuropathic pain in rheumatoid arthritis patients: A cross-sectional study. *International journal of rheumatic diseases*. 2018;21(2):431-9.
51. Agmon-Levin N, Kivity S, Tzioufas AG, López Hoyos M, Rozman B, Efes I, et al. Low levels of vitamin-D are associated with neuropathy and lymphoma among patients with Sjögren's syndrome. *Journal of autoimmunity*. 2012;39(3):234-9.
52. Alunno A, Carubbi F, Bartoloni E, Cipriani P, Giacomelli R, Gerli R. The kaleidoscope of neurological manifestations in primary Sjögren's syndrome. *Clinical and experimental rheumatology*. 2019;37 Suppl 118(3):192-8.
53. Tani J, Liao HT, Hsu HC, Chen LF, Chang TS, Shin-Yi Lin C, et al. Immune-mediated axonal dysfunction in seropositive and seronegative primary Sjögren's syndrome. *Annals of clinical and translational neurology*. 2020;7(5):819-28.
54. Dudley MT, Borkum M, Basera W, Wearne N, Heckmann JM. Peripheral neuropathy in HIV patients on antiretroviral therapy: Does it impact function? *Journal of the neurological sciences*. 2019;406:116451.
55. Stewart S, Thomas S, Van Doormaal PT, Höke A. Relation of exercise and pain in patients with idiopathic distal axonal polyneuropathies. *Journal of the peripheral nervous system : JPNS*. 2020;25(4):388-94.
56. Giardina F, Izzo R, Gattamelata A, Colafrancesco S, Conti F, Priori R. COVID-19 in Italian Sjögren's syndrome patients: a monocentric study. *Rheumatology international*. 2021;41(1):235-6.
57. Gaur PS, Zimba O, Agarwal V, Gupta L. Reporting Survey Based Studies - a Primer for Authors. *Journal of Korean medical science*. 2020;35(45):e398.

58. Eysenbach G. Improving the quality of Web surveys: the Checklist for Reporting Results of Internet E-Surveys (CHERRIES). *Journal of medical Internet research*. 2004;6(3):e34.
59. Carubbi F, Alunno A, Ferri C, Gerli R, Bartoloni E. The Impact of SARS-CoV-2 Outbreak on Primary Sjögren's Syndrome: An Italian Experience. *Frontiers in medicine*. 2020;7:608728.
60. Felten R, Dubois M, Ugarte-Gil MF, Chaudier A, Kawka L, Bergier H, et al. Vaccination against COVID-19: Expectations and concerns of patients with autoimmune and rheumatic diseases. *The Lancet Rheumatology*. 2021;3(4):e243-e5.