

La disautonomia nella pratica clinica: diagnosi e strategie terapeutiche

Treia – 4 Ottobre 2024

La disautonomia nelle neuropatie disimmuni: inquadramento clinico

Dr Marco Burattini, Dr Francesco Logullo

U.O.C. Neurologia AST Pesaro-Urbino

Le neuropatie autonome disimmuni

Le neuropatie autonome disimmuni sono un complesso gruppo di ganglionopatie e/o polineuropatie delle piccole fibre (fibre A δ a funzione simpatica e parasimpatica e fibre C postgangliari) a patogenesi immuno-mediata, isolate o nell'ambito di una polineuropatia generalizzata (ovvero con contemporanea compromissione delle fibre di grande e di piccolo diametro).

Le neuropatie disautonomiche

Classificazione eziologica delle neuropatie disautonomiche:

1. Disimmuni

- **Autoimmune autonomic ganglionopathy (AAG)**
- Acute autonomic sensory neuropathy (AASN)
- Idiopathic gastrointestinal dysmotility
- Cholinergic neuropathy
- Idiopathic anhidrosis
- **Guillain-Barré Syndrome (GBS)**
- Chronic Inflammatory Demyelinating Polineuropathy (CIDP)

2. Paraneoplastiche

- Sindromi paraneoplastiche (Anti-Hu, Anti-CRMP5, Anti-gAChR)
- Sindrome di Lamber-Eaton (LEMS)
- Disorders with VGKC complex antibodies
- Amiloidosi AL

3. Malattie reumatologiche

- Sdr di Sjogren
- Altre (LES, Neurosarcoide, AR, spondilite anchilosante, artrite psoriasica, sclerodermia)

4. Tossiche/farmaci

- Neuropatia alcolica
- Prodotti industriali (solventi organici, acrilamide, tallio)
- Farmaci (vincristina, cisplatino, paclitaxel, amiodarone, immunoterapia)

5. Metaboliche

- Neuropatia diabetica
- Neuropatia uremica

6. Genetiche

- Amiloidosi TTR
- Malattia di Fabry
- CMT (es. CMT2J) e altre neuropatie ereditarie
- Neuropatie genetiche delle piccole fibre
- Porfirie

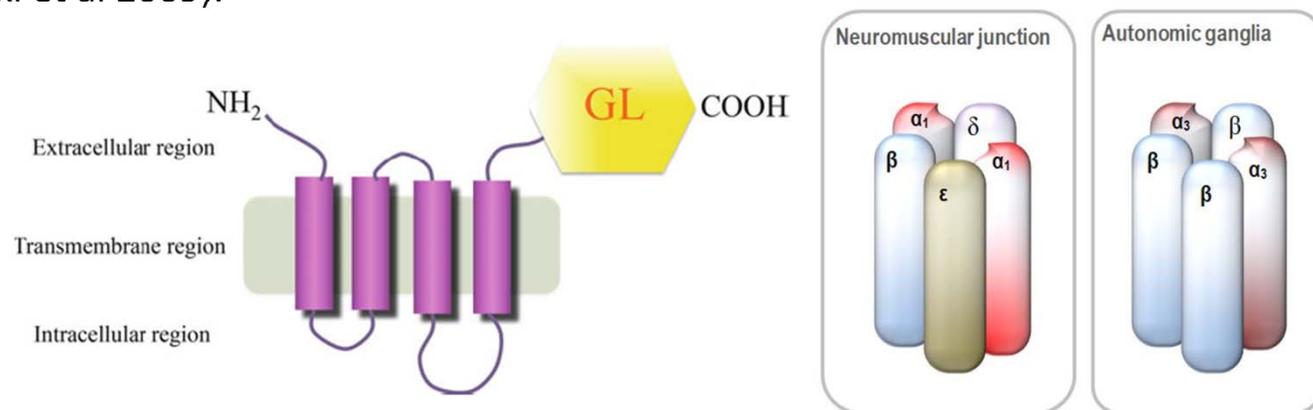
7. Infettive

- Botulismo, Lebbra, Difterite, Malattia di Chagas, HCV, HIV, SARS-CoV-2

Ganglionopatia Autonoma Autoimmune (AAG)

- **Patologia rara acquisita, autoimmune, che colpisce le fibre nervose autonome o i gangli.**
- Non sono disponibili dati epidemiologici, sembra più frequente nel sesso femminile (M:F 1:2), frequente un antecedente infettivo delle vie aeree superiori o gastrointestinale.
- L'incidenza di questa patologia è in aumento grazie ai progressi fatti nelle tecniche di laboratorio per identificare gli autoanticorpi: dalle iniziali metodiche in RIPA (radioimmunoprecipitation assay) fino alla recente metodica in CBA (cell-based assay) (Pechlivanidou et al 2023).
- Il 50% dei pazienti con AAG presentano anticorpi verso il recettore nicotino ganglionare dell'acetilcolina (**gAChR**), in genere diretti alla subunità α_3 . In uno studio su 50 pz con AAG sieropositivi: il 49% avevano solo anti-gAChR α_3 e 14% solo anti-gAChR β_4 , 12% doppia sieropositività (Nakane et al 2017).
- Attenzione alle forme sieronegative i cui autoanticorpi non sono ancora noti, sono stati identificati ac. contro le subunità α_5 e α_7 del gAChR e ac. contro i canali del calcio ma il loro ruolo patogenetico è ancora incerto (Baker et al 2009; Kimpinski et al 2009).

Figura 1: conformazione del recettore nicotino ganglionare dell'acetilcolina (gAChR) (tratto da Nakane et al 2016).



Ganglionopatia Autonoma Autoimmune (AAG)

Patogenesi:

- **Patogenesi anticorpo-mediata nelle forme sieropositive**
- È stato dimostrato che gli ac. anti-gAChR hanno un **ruolo patogenetico**: gli ac. anti- gAChR si legano con la subunità $\alpha 3$ del recettore -> blocco funzionale dei recettori legati dagli autoanticorpi -> accelerata internalizzazione e degradazione dei recettori bloccati dagli autoanticorpi -> danno della trasmissione colinergica a livello gangliare.
- Nelle forme sieropositive si ritiene **significativo** e specifico un tasso anticorpale superiore a **1 nmol/L** e il titolo anticorpale sembra essere direttamente proporzionale alla severità del quadro disautonomico (Gibbons et al 2009).
- **Risposta autoimmune T-mediata nelle forme sieronegative** con danno diretto ai gangli autonomici (Wang et al 2007; Golden et al 2017; Nakane et al 2024).

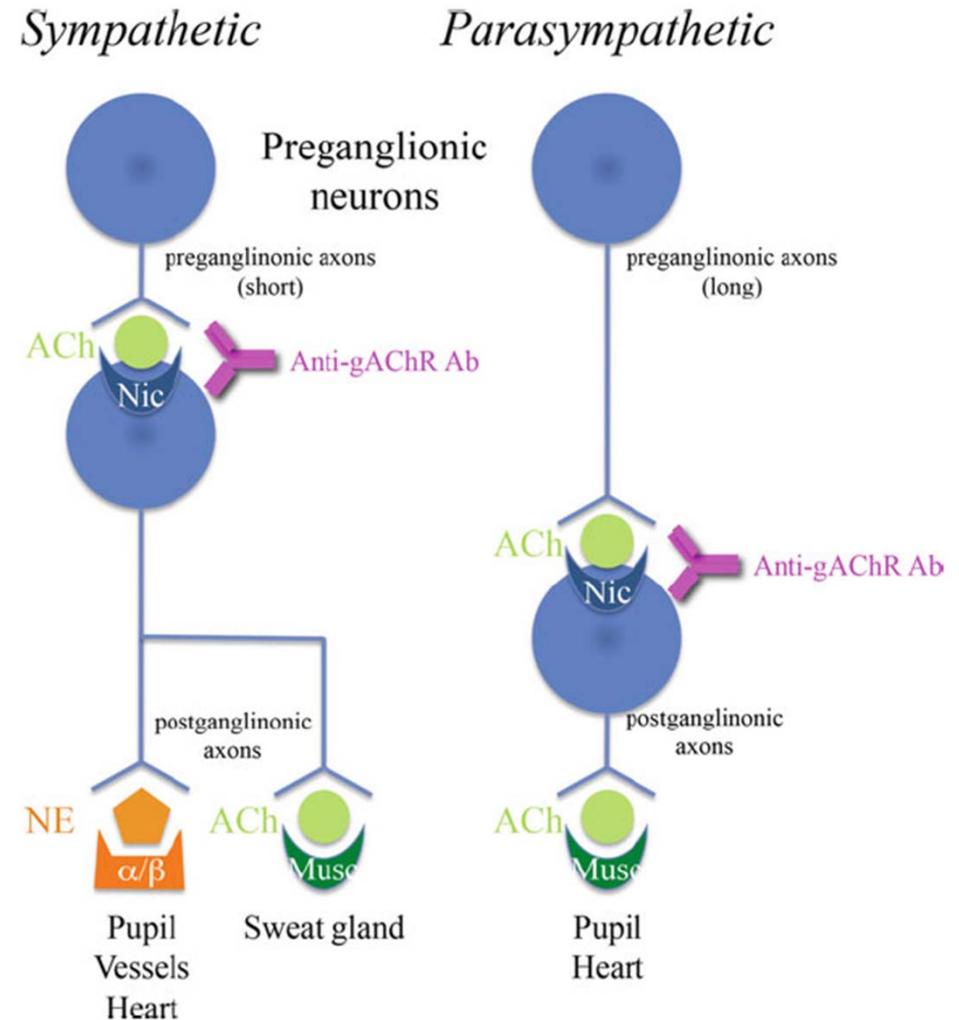


Figura 2: disfunzione autonoma nella AAG (tratto da Nakane et al 2016).

Ganglionopatia Autonoma Autoimmune (AAG)

Clinica:

- La AAG si presenta generalmente in forma acuta/subacuta (< 3 mesi) ma può avere anche esordio cronico (> 3 mesi, circa il 30-40% delle forme sieropositive). La forma acuta/subacuta ha un'alta frequenza di precedente infezione o enterocolite.
- L'esordio della forma adulta di AAG è prevalentemente con ipotensione ortostatica e intolleranza all'ortostatismo, nella forma pediatrica i sintomi iniziali sono principalmente gastrointestinali.
- Disautonomia severa, con anche pericolo di vita, con caratteristica **triade clinica**:
 1. **ipotensione ortostatica,**
 2. **anidrosi,**
 3. **dismotilità gastrointestinale severa.**
- Sintomi principali: ipotensione ortostatica, anidrosi, xerostomia, ipolacrimazione, midriasi, ritenzione urinaria, disfunzione erettile, stipsi, ileo paralitico, vomito, diarrea, dolori addominali, risposta pupillare assente o torpida allo stimolo luminoso, faticabilità pupillare (ridilatazione pupillare allo stimolo luminoso prolungato)
- Alcuni studi hanno riportato il contestuale riscontro di segni extra-autonomici: circa il 40% riportano disturbi sensitivi (parestesie distali ma non dolore neuropatico né deficit sensitivi) e il 30% deficit mensici, disturbi del comportamento e sintomi psichiatrici (Nakane et al 2020). Nel 10-20% dei casi è riportata iponatremia con SIADH. Spesso i pazienti con AAG presentano altre malattie autoimmuni (sindrome di Sjogren o tiroiditi autoimmuni) o neoplasie (tumore polmonare o ovarico).

Ganglionopatia Autonoma Autoimmune (AAG)

AAG sieronegativa:

- È frequentemente subacuta
- Più frequentemente sono presenti dolore neuropatico e deficit sensitivi
- Prevalente disfunzione ortosimpatica con assenza della tipica faticabilità pupillare della AAG sieropositiva
- La AAG sieronegativa è simile alla neuropatia acuta sensitivo-autonoma (AASN). Questa è stata prevalentemente descritta in studi Giapponesi, esordio post-infettivo con atassia sensitiva, marcati deficit della sensibilità superficiale e profonda, dolore neuropatico e grave disautonomia
- Di solito non responsiva alle Ig ev, plasmaferesi e rituximab ma responsiva a **steroidi ad alte dosi** con successiva di terapia di mantenimento steroidea => è stata ipotizzata una patogenesi non anticorpo-mediata ma cellulo-mediata e infiammatoria (Golden et al 2017).

Forme focali di neuropatia autonoma autoimmune:

- Sono stati riportati singoli casi di forme focali (disfunzionali, ristrette) in pazienti con alterata motilità gastrointestinale e pseudo-ostruzione intestinale cronica.
- **Bassi livelli di Ac. anti-gAChR (0.05-0.20 nmol/L)** => il significato patogenetico di tali anticorpi non è ben definito (gli anticorpi possono essere solo indice di attivazione del sistema immunitario).

Ganglionopatia/neuropatia autonoma nella Sdr di Sjogren ed altre patologie reumatologiche:

- Il 50-60% dei pazienti con **Sdr di Sjogren** manifesta disturbi vegetativi, soprattutto cardiovascolari e secretori, responsivi a terapia con Ig ev (Goodman et al 2019).
- Diverse segnalazioni in LES, AR, artrite psoriasica.

Ganglionopatia Autonoma Autoimmune (AAG)

La AAG e neuropatia autonoma **paraneoplastica**:

- Soprattutto microcitoma polmonare, timoma, cancro del retto
- Quadro disautonomico generalizzato simile alla AAG oppure forme focali in particolare gastrointestinali (disfagia, nausea, vomito, acalasia esofagea, gastroparesi, pseudo-ostruzione intestinale, megacolon)
- Può associarsi a ganglionopatia sensitiva, encefalite limbica, LEMS paraneoplastica da Ac. anti-VGCC (canali del calcio tipo P/Q), degenerazione cerebellare subacuta.
- Più frequentemente sono: **Ac anti-gAChR, anti-Hu (anti-ANNA1), anti-PCA2, anti-CRMP5 (anti-CV2)**. Gli anti-Hu e anti-CRMP5 sono diretti contro antigeni intracellulari e non hanno significato patogenetico ma sono marcatori di autoimmunità anti-neoplastica.

AAG e terapia con inibitori del check point:

- I Neurological immune-related adverse events (N-iAEs) sono rari, circa il 3% dei pazienti (Spain et al 2017; Kao et al 2017), in genere compaiono poche settimane fino a massimo 6 mesi dopo l'avvio della terapia e lo spettro di complicanze a carico del SNP sono 3 volte più frequenti di quelle del SNC
- Sono stati riportati casi di AAG in pz con immunoterapia, sia Ipilimumab (anti-CTLA4) sia Nivolumab (anti-PD1), i principali case report nell'ambito di immunoterapia per pz con melanoma (Andrews et al 2020; Gao et al 2019; Fragulidis et al 2017).
- Sebbene in genere presentino una buona risposta alla terapia steroidea e/o con immunoglobuline (recupero parziale o totale nel 70-90% dei pazienti), sono causa di interruzione della ICI e successiva progressione della malattia oncologica.

Ganglionopatia Autonoma Autoimmune (AAG)

1. Terapia eziopatogenetica => terapia immunomodulante

Non sono ad oggi disponibili linee guida condivise né sono in corso trial clinici randomizzati su terapie immunomodulanti nella AAG.

Terapie immunomodulanti di prima scelta sono:

- **Steroidi**: sembrano essere meno efficaci delle IVIG sia ad alte dosi in acuto sia in cronico (soprattutto per i loro effetti collaterali a lungo termine) ma appaiono più efficaci nelle forme sieronegative.
- **Plasmaferesi**: risultata efficace al pari delle Ig ev in case reports (Iodice et al 2008).
- **Ig ev**: risultate efficaci in case series di AAG, in particolare nelle forme sieropositive (Iodice et al 2009; Tijero et al 2018), dando un miglioramento del quadro clinico in pochi giorni ma spesso richiedono un secondo ciclo per mantenere il beneficio clinico (Iodice et al 2008).
- Kaur e collaboratori hanno proposto il seguente schema: somministrazione settimanale per 12 settimane di Ig ev 0,4g/Kg o di Solumedrol 1 g ev, successiva terapia immunosoppressiva nelle forme resistenti (Kaur et al 2020).

In generale i dati in Letteratura sono limitati in termini di riduzione del titolo anticorpale e miglioramento dei sintomi, regime posologico e frequenza di somministrazione per le suddette terapie.

Ganglionopatia Autonoma Autoimmune (AAG)

Nei casi resistenti:

- Micofenolato mofetile; Ciclofosfamide; Azatioprina; Rituximab (Iodice et al 2009)

Nella AGG non ci sono dati sul ruolo del complemento a livello patogenetico, anche per quanto riguarda le forme sieronegative, e non ci sono dati su inibitori del complemento a livello terapeutico.

2. Terapia sintomatica:

- Ipotensione ortostatica: fludrocortisone, midodrine, droxidopa, aumentato introito di sale e liquidi, calze compressive, elevazione della testa sul piano del letto nelle ore notturne.
- Sintomi gastrointestinali: farmaci procinetici (es. metoclopramide) e modifiche dietetiche per gastroparesi e costipazione
- Disturbi urinari: cateterismo intermittente, farmaci anticolinergici, iniezione di tossina botulinica per ritenzione urinaria o incontinenza
- Dieta e norme comportamentali

Prognosi:

- Generalmente buona con terapie immunomodulanti. Nel 30% dei pazienti recupero (di solito parziale) spontaneo.

Altre neuropatie autonome disimmuni

FORMA CLINICA	EVIDENZA DI IMMUNOPATIA	CARATTERISTICHE CLINICHE	POSITIVITA' Ac anti- α 3gAChR (basso titolo)
ANIDROSI GENERALIZZATA ACQUISITA IDIOPATICA	Esordio acuto/subacuto Efficacia terapia steroidea	Anidrosi generalizzata; dolore neuropatico, orticaria colinergica	variabile
NEUROPATIA COLINERGICA ACUTA	Esordio acuto/subacuto; antecedente infettivo virale; efficaci immunomodulanti	Xerostomia, xeroftalmia, vescica ipotonica, ipomotilità GI, disfunzione pupillare	presente
NEUROPATIA SIMPATICA ACUTA	Esordio acuto/subacuto; antecedente infettivo virale; efficacia immunomodulanti	Ipotensione ortostatica, ipo-anidrosi	presente
POSTURAL ORTHOSTATIC TACHYCARDIA SYNDROME (forma primaria o idiopatica)	Antecedente infettivo virale	Intolleranza cronica all'ortostatismo con aumento ≥ 30 b/m della FC (0 FC >120 b/m) clino \rightarrow orto; disfunzioni GI e vescicali.	Variabile 10-25% (frequentemente presenti anche altri autoanticorpi, es. Ac anti recettore adrenergico α 1; Gunning et al 2018)
Sindrome di ADIE-HOLMES	Esordio acuto-subacuto Antecedente infettivo	Pupilla tonica, areflessia OT, Iperidrosi segmentale	Assenti

Sindrome di Guillain-Barrè (GBS)

- Poliradicoloneuropatia acuta immuno-mediata che racchiude diverse varianti cliniche con differenti meccanismi patogenetici.
- Segni di disautonomia sono stati riportati fin dalle prime descrizioni di GBS: in uno studio condotto su 100 pz con GBS, circa il 25% sviluppò durante il ricovero tachicardia sinusale o un rialzo della pressione arteriosa sistolica, dei 33 pz con necessità di ventilazione meccanica 11 (33%) sviluppò aritmie cardiache significative di cui 7 con esito fatale (Winer and Hughes 1988). Sono stati riportati anche episodi di asistolia con necessità di PMK (Greenland and Griggs 1980; Abbas et al 2021).
- **Circa 2/3 dei pz hanno uno o più disturbi autonomici di intensità variabile e a volte rappresentano l'esordio clinico. Nonostante ciò non vi è ancora consenso su come valutare di routine la disfunzione autonoma in questi pazienti.**
- **Patogenesi: iperattività simpatica e disfunzione vagale nella fase acuta ritenuta secondaria alla demielinizzazione delle piccole fibre autonome.** Nel 10% dei pazienti con GBS presenza di ac. anti-gAChR a tasso basso (effetto bystander?).
- **Si stima che il tasso di mortalità per presunte complicanze disautonomiche oggi superi quello legato all'insufficienza respiratoria (Zaem et al 2019).**

Sindrome di Guillain-Barrè (GBS)

Cardiovascolari:

- **Tachicardia sinusale:** è la **disfunzione autonoma più frequente**. Raramente richiede trattamento poiché transitoria. I farmaci anti-aritmici, come i beta-bloccanti, devono essere utilizzati con cautela nei pazienti con GBS poiché l'ipersensibilità dei target del SNA denervati può esacerbare aritmie (Flachenecker 2007).
- **Tachiaritmie e bradiaritmie** con aumentato rischio di arresto cardio-circolatorio. Si ritiene da demielinizzazione autonoma afferente a livello cardiaco, danno miocardico da eccessiva liberazione di catecolamine e secondarie anche alla disfunzione respiratoria.
- **Fluttuazioni pressorie:** anche estreme e fino allo sviluppo di PRESS (case reports con PRESS in genere associata alla terapia con Ig ev, trattata con labetalolo, esmololo o nitroprussiato sodico)
- **Ipotensione ortostatica:** da mancato compenso simpatico

Gastrointestinali:

- Ritardato svuotamento gastrico, gastroparesi e **ileo paralitico** (fino al 15% dei pazienti con GBS ammessi in ICU, favorito anche da fattori confondenti quali immobilità e uso contomitante di oppioidi, Burns et al 2001)

Urinarie:

- Disfunzione urinaria nel 27% dei pazienti, in genere **ritenzione urinaria** (anche acuta) riportata sia da iperattività dello sfintere urinario interno (iperattività simpatica) sia da atonia vescicale (ipofunzione parasimpatica)

Altro:

- Impotenza, flushing facciale, disfunzioni sudomotorie, alterazioni della reattività pupillare, broncospasmo e disregolazione della temperatura corporea

Sindrome di Guillain-Barrè (GBS)

- **E' raccomandato che i pazienti con GBS ricevano un monitoraggio della funzionalità respiratoria, pressione arteriosa, telemetria ECG.**
- Diverse batterie di test sono state proposte per studiare la disautonomia nella GBS, la cui possibilità esecuzione dipende dalla severità del quadro clinico (es. necessità di ricovero in ICU).
- Importante prima di attribuire sintomi alla disautonomia è escludere eventuali fattori confondenti soprattutto se pz in ICU o con ventilazione meccanica: escludere sepsi, embolia polmonare, disturbi elettrolitici, pre-esistente cardiopatia, possibile sviluppo di polineuropatia degli stati critici.

Table 1 Autonomic testing in GBS

Test	Description
Eyeball pressure testing [19]	Manual pressure applied bilaterally for 25 s or until manifestation of abnormal bradycardia, defined as heart rate below 40 beats/min
24-h heart rate power spectrum [20]	Utilizes the RR interval to analyze neural regulation of the cardiac function
Head-up tilt test [60]	Change in systolic/diastolic pressure in response to posture
Hand grip testing [60]	Blood pressure measurements in response to hand grip and standing
Cold pressor test [60]	Hand is placed in frigid water for approximately 1 min, and changes in heart and blood pressure are measured
Atropine test [60]	Atropine (0.02–0.04 mg/kg) is administered to differentiate bradycardia that is secondary to vagal stimulation vs myocardial in origin
Catecholamine testing [50, 54]	Elevated plasma/urinary norepinephrine and epinephrine associated with excessive sympathetic hyperactivity
Microneurographic studies [57, 58]	Microelectrodes used to measure muscle/skin sympathetic nerve activity
Sudomotor testing [59]	Assessment of sympathetic nerve fibers by skin sweat responses to ACh, tactile/mental stimulation, and Doppler measurement of skin blood flow

Figura 3: principali test autonomici riportati nella GBS (tratto da Zaeem et al 2019).

Sindrome di Guillain-Barrè (GBS)

Terapia:

- Non è noto se il trattamento precoce con plasmferesi o Ig ev possa contribuire anche ad un miglioramento dei sintomi autonomici
- Un recente studio su 32 pz con GBS ha studiato l'effetto di una terapia con prazosina (bloccante α -1): minori fluttuazioni della PA rispetto al gruppo di controllo ma uguale outcome in termini di durata di ospedalizzazione, tasso di mortalità e recupero funzionale a 3 mesi (Kumar et al 2024).

Prognosi:

- La presenza di disturbi disautonomici si associa a quadri clinici di GBS più severi, maggiore necessità di ventilazione meccanica, maggiore mortalità (6% vs 2%) e peggiore prognosi funzionale (Bazan-Rodriguez et al 2022; Lopez-Hernandez et al 2023).
- La maggioranza degli studi mostra come la disfunzione autonoma nella GBS sia transitoria e si risolva con il tempo, nonostante ciò anomalie subcliniche possono essere riscontrate ai test autonomici anche a distanza di anni (Koeppen et al 2006; Jamil et al 2009).

Sindrome di Guillain-Barrè (GBS)

Neuropatia pandisautonomica acuta post-infettiva:

- Variamente molto rara di GBS (<1% dei casi), spesso con esordio post-infettivo (HSV, EBV, VZV, Coxackie)
- Quadro clinico del tutto o quasi esclusivamente dato da compromissione autonoma ad esordio acuto/subacuto): ipotensione ortostatica, anidrosi e intolleranza al caldo, stipsi, atonia vescicale con ritenzione urinaria, impotenza, offuscamento visivo con pupilla tonica bilaterale
- Nel 30% areflessia OT diffusa, possono comunque coesistere lievi deficit sensitivi o sensitivi-motori
- Talora si manifesta non una pandisautonomia ma un interessamento selettivo del sistema simpatico o parasimpatico (disautonomia colinergica)
- Risposta più o meno significativa alle Ig ev
- Prognosi: recupero completo o parziale nel 30-40% dei pazienti, nel 10-15% però residuano disturbi vegetativi significativi

Polineuropatia Demielinizzante Infiammatoria Cronica (CIDP)

- Poliradicoloneuropatia immuno-mediata eterogenea per grado di disabilità e responsività alle terapie di prima linea.
- Nella CIDP sono quasi esclusivamente colpite le **fibre mieliche di grosso calibro** e i **disturbi disautonomici sono rari** e in genere lievi, prevalentemente sudomotori per compromissione delle fibre mieliniche di piccolo diametro post-gangliari, rari i disturbi urinari e gastrointestinali.
- Dati contrastanti sono presenti in letteratura sulla disautonomia nella CIDP: la maggioranza degli autori ritiene che la percentuale di pazienti con CIDP e disautonomia sia bassa, eventualmente correlabile alle comorbidità con cui questa può manifestarsi nel singolo paziente (es. DM2).
- Pertanto bisogna sempre **sospettare una diagnosi alternativa** (in particolare una neuropatia da amiloidosi TTR) quando in una polineuropatia cronica sensitivo-motoria a decorso progressivo sono presenti significativi disturbi vegetativi e i reperti EMG-ENG non sono quelli di una forma demielinizzante.

Conclusioni

- La AAG è una patologia rara ma con un ampio range di sintomi disautonomici disabilitanti.
- La sua diagnosi laboratoristica e strumentale è complessa per cui è importante innanzitutto un elevato sospetto clinico.
- Le forme focali sono una sfida: spesso sono interpretate come disturbi psichiatrici e coinvolgono il paziente in prolungati e spesso infruttuosi iter diagnostici.
- Nella GBS la disfunzione autonoma se non diagnosticata e gestita precocemente può associarsi ad un aumentato tasso di mortalità e minore recupero funzionale.
- Fondamentale è lo screening e monitoraggio per disautonomia nei pazienti con GBS in virtù delle sue implicazioni prognostiche.

Bibliografia:

- Kaur D, Tiwana H, Stino A, Sandroni P. Autonomic neuropathies. Muscle Nerve. 2021 Jan;63(1):10-21. doi: 10.1002/mus.27048. Epub 2020 Sep 14.
- Freeman R. Autonomic Peripheral Neuropathy. Continuum (Minneapolis Minn). 2020 Feb;26(1):58-71. doi: 10.1212/CON.0000000000000825.
- Zaeem Z, Siddiqi ZA, Zochodne DW. Autonomic involvement in Guillain-Barre syndrome: an update. Clin Auton Res. 2019 Jun;29(3):289-299. doi: 10.1007/s10286-018-0542-y. Epub 2018 Jul 17.