



### **Disautonomia autonoma autoimmune: efficacia a lungo termine della rimozione degli anticorpi antirecettore nicotinico ganglionare associata a terapia immunosoppressiva sul profilo clinico e autonomo cardiovascolare**

F. Barbic, E. Scannella, F. Dipaola, R. Lembo, E. Brunetta, °C. Antozzi, °F. Andreetta, P. Mandelli, °R. Mantegazza, R. Furlan.

*Dipartimento di Medicina Interna, Humanitas Clinical and Research Center, Humanitas University, Rozzano, Italy. °Unità di Neuroimmunologia e Malattie Neuromuscolari, I.R.C.C.S. Istituto Neurologico C. Besta, Milano, Italy.*

Alcuni studi hanno evidenziato come la rimozione degli anticorpi circolanti anti recettore nicotinico ganglionare alfa-3 e alfa-7 (anti-AChRAbs) mediante tecniche di plasmaferesi migliori, nel breve termine, alcuni dei sintomi disautonomici di pazienti affetti da Pure Autonomic Failure (PAF). Tali pazienti sono caratterizzati da una grave ipotensione ortostatica con sincopi ricorrenti oltre a sintomi quali la stipsi severa, l'incompleto svuotamento vescicale, la ridotta salivazione e lacrimazione ("sindrome secca"), la ridotta e/o asimmetrica sudorazione e disturbi della sfera sessuale. Nell'insieme questi sintomi suggeriscono la presenza di un'importante alterazione del sistema nervoso autonomo.

Non è noto se un trattamento protratto nel tempo che possa rimuovere gli anticorpi circolanti, basato quindi su ripetute sedute di immunoassorbimento selettivo associate ad una terapia farmacologica immunosoppressiva, possa migliorare in modo duraturo il profilo autonomo cardiovascolare e l'insieme dei sintomi disautonomici che caratterizzano tale patologia.

Abbiamo pertanto studiato un paziente di 50 anni affetto da PAF, seguito dalla nostra Unità Sincopi dal 2001 e risultato positivo alla ricerca di anti-AChRAbs plasmatici. Il paziente è stato valutato clinicamente prima dell'inizio del trattamento di rimozione degli anticorpi (baseline, B) e rispettivamente dopo uno (T1), due (T2) e tre (T3) anni dall'inizio del trattamento stesso. Sulla base dell'andamento dei sintomi il paziente è stato sottoposto complessivamente a 17 procedure di immunoassorbimento selettivo per la rimozione degli anti-AChRAbs. Inoltre è stata utilizzata una terapia immunosoppressiva con prednisone (25 mg x 2/die) associato ad azatioprina (50 mg x 3/die). Successivamente è stata sospesa l'azatioprina e il prednisone è stato progressivamente ridotto fino a 5 mg/die. Abbiamo valutato l'andamento nel tempo del titolo degli anti-AChRAbs, e i corrispondenti effetti prodotti dallo stimolo gravitazionale (75° head-up tilt) sulla frequenza cardiaca ( $\Delta$ HR), sulla pressione arteriosa sistolica ( $\Delta$ SAP), sugli indicatori spettrali di modulazione simpato-vagale cardiaca ( $\Delta$ LF/HF) e simpatica vascolare ( $\Delta$ LF<sub>SAP</sub>) e sulla liberazione di norepinefrina plasmatica ( $\Delta$ NE). Inoltre sono stati considerati dodici principali sintomi a carico del sistema nervoso autonomo quantificati in termini di intensità mediante l'utilizzo di "visual analogue scale" (VAS, score: 0= assenza del sintomo; 10= massima intensità del sintomo).

Il valore medio  $\pm$  SE dei singoli VAS scores ha fornito il valore di VAS medio quale espressione dell'intensità clinica della disautonomia. La tabella riporta i risultati ottenuti nel corso del periodo di osservazione,



	Baseline B	T1	T2	T3
anti-AChRAb(nmol/L)	6.0	0.4	0.7	0.37
$\Delta$ HR(b/min)	-3	3	1	4
$\Delta$ SAP(mmHg)	-54	-8	-30	-35
$\Delta$ LF/HF	-0.21	1.87	1.00	-0.1
$\Delta$ LF <sub>SAP</sub> (mmHg <sup>2</sup> )	0.81	4.25	1.16	1.80
$\Delta$ NE(pmol/L)	18	297	51	159
VAS medio	7.3 $\pm$ 2.6	1.1 $\pm$ 1.1	0.9 $\pm$ 0.9	1.2 $\pm$ 1.1

L'immunoassorbimento selettivo ripetuto associato alla terapia

farmacologica immunosoppressiva ha determinato la diminuzione stabile dei livelli plasmatici di anti-AChR Abs con concomitante riduzione dell'ipotensione ortostatica e incremento della modulazione simpatica cardiaca e vascolare in risposta allo stimolo gravitazionale, in particolare al termine del primo anno di trattamento (T1). Queste modificazioni emodinamiche e nel controllo nervoso cardiovascolare si sono associate ad un complessivo miglioramento dei sintomi disautonomici rispetto alla condizione di baseline. Il miglioramento dei sintomi si è mantenuto stabile per l'intera durata del follow-up.