

## Diagnosi e terapia dei disordini del sistema nervoso autonomo

*I disordini del sistema nervoso autonomo sono caratterizzati da diversi sintomi dovuti a patologie centrali o periferiche. Un corretto inquadramento diagnostico permette, nella maggior parte dei casi, un netto miglioramento dei sintomi con un approccio comportamentale e terapeutico mirato e risolutivo*

I disordini del sistema nervoso autonomo sono caratterizzati da sintomi derivanti da disfunzione del sistema stesso, causata da patologie primarie, secondarie a malattie sistemiche oppure a fattori esterni, primo fra tutti quelli iatrogeni, in modo particolare nel soggetto anziano.

I pazienti si possono presentare con sintomatologia mono, oligo o polisintomatica, a seconda della causa e dello stadio di malattia.

I sintomi più comuni includono ipotensione ortostatica e in generale disordini di intolleranza ortostatica, disturbi genito-urinari e gastrointestinali, disordini della termoregolazione e disturbi dovuti a ridotta produzione di saliva e lacrime risultante nella sindrome secca.

Riconoscere i sintomi di disautonomia (disfunzione del sistema nervoso autonomo) risulta generalmente semplice in pazienti giovani, mentre nei pazienti anziani può risultare più difficoltoso, in quanto possono lamentare sintomi non sufficientemente specifici (fatica, mancanza di lucidità e di equilibrio) e possono presentare cali pressori su base emodinamica e soprattutto in posizione ortostatica.

Una volta riconosciuta la presenza di tali sintomi, in primo luogo è necessario identificare la presenza di cause potenzialmente trattabili, delle quali la più comune è l'effetto secondario di

farmaci (soprattutto antipertensivi e antidepressivi).

Vanno poi considerate come possibili cause malattie sistemiche risultanti in debilitazione, disidratazione o prolungato allettamento. Il passaggio successivo è l'identificazione della presenza di disordini del sistema nervoso autonomo dovuti a patologie periferiche o centrali.

### ■ **Patologie periferiche: neuropatie autonome**

Le neuropatie autonome sono relativamente comuni e possono essere anche associate a neuropatie assonali somatiche.

Le forme più comuni sono dovute a diabete, uremia, amiloidosi, sindromi autoimmuni (sistemiche, come la sindrome di Sjögren o limitate ai nervi periferici), paraneoplastiche e forme ereditarie. La severità dei sintomi varia largamente sia da una causa all'altra sia nelle stesse forme in diversi pazienti e in diversi stadi di malattia.

Alcune di queste forme sono selettive e possono colpire preferenzialmente un sistema (per esempio il sistema gastrointestinale) o un recettore (per esempio neuropatie colinergiche).

Esistono inoltre sindromi isolate quali l'ipotensione ortostatica idiopatica, l'anidrosi cronica idiopatica e la sindrome secca.

Le neuropatie autonome autoimmuni possono avere esordio

acuto dopo infezione virale e sono caratterizzate da severi sintomi di disfunzione colinergica e ipotensione ortostatica. La presenza di anticorpi contro il recettore ganglionare per l'acetilcolina è stata identificata come fattore patogenetico, ma in diversi casi il test è negativo e altri anticorpi, a tutt'oggi non riconosciuti, possono essere implicati.

Non tutte queste forme sono tuttavia acute o subacute: studi hanno dimostrato un significativo overlap con certe forme croniche a presunta origine degenerativa, quale la "pura disfunzione autonoma".

Un disordine disautonomico alquanto comune, soprattutto nei giovani e nelle donne, è la sindrome con tachicardia in posizione posturale ortostatica (POTS) o di inappropriata tachicardia quando viene assunta la posizione verticale. Tale sindrome è eterogenea e solo in una parte di questi pazienti la causa è una neuropatia autonoma limitata (30-50% a seconda degli studi). A tale proposito va ricordata la sindrome da fatica cronica, nella quale ci sono manifestazioni simili alla POTS, ma che è un disordine più complesso e non primariamente una disautonomia, così come pazienti ansiosi o con attacchi di panico possono presentarsi con tachicardia e vanno distinti dalla POTS.

Altre forme limitate includono le neuropatie distali delle piccole fi-

bre, che si manifestano con dolori urenti alle estremità o eritemelalgia.

### ■ Patologie centrali

I disordini autonomici centrali sono molto più complessi e generalmente più severi. La forma centrale per antonomasia è l'atrofia multisistemica (MSA), caratterizzata da disordini extrapiramidali (parksinsonismo e/o atassia), disautonomia e disordini del sonno REM. Altri disordini degenerativi, quali il morbo di Lewy e il morbo di Parkinson, possono avere disfunzione del sistema autonomico di vario livello, ma mai di severità comparabile alla MSA.

Patologie ipotalamiche (primarie o secondarie), paraneoplastiche e del midollo spinale possono inoltre causare disturbi autonomici di vario tipo e severità.

### ■ Terapia

Nei limiti del possibile, sarebbe auspicabile che i pazienti potessero avere una valutazione completa per accertare la severità e l'estensione della disautonomia. Dopo avere condotto indagini per escludere la presenza di una causa trattabile, il focus si sposta sulla terapia sintomatica. Il trattamento è sia farmacologico sia non farmacologico e per avere successo i due approcci devono essere combinati.

#### *Ipotensione ortostatica*

► **Trattamento non farmacologico**  
I pazienti vanno istruiti su come utilizzare piccoli trucchi e manovre allo scopo di minimizzare i sintomi.

- Elevare la testa del letto, così da non essere mai completamente orizzontali, incrementare l'assunzione di sale e fluidi, assumere pasti piccoli e frequenti, evitare esposizione a temperature elevate, mantenere un buon tono muscolare nelle gambe, mantenersi in forma ed evitare per quanto

possibile una prolungata immobilizzazione, evitare di restare a lungo immobili quando si è in posizione verticale, imparare manovre per controbattere il calo pressorio, utilizzare indumenti compressivi.

Nei casi meno severi queste indicazioni possono essere sufficienti a risolvere i sintomi, tuttavia è spesso necessario un intervento farmacologico.

#### ► **Trattamento farmacologico**

Possono essere utilizzati fludrocortisone, piridostigmina e alfa-agonisti.

Nelle forme di tachicardia posturale inappropriata, betabloccanti e inibitori della ricaptazione della serotonina (SSRI) e quanto indicato in precedenza costituiscono i cardini del trattamento.

Per la mancanza di sudorazione non c'è trattamento, anche se vi sono segnalazioni di casi su base autoimmune che hanno risposto a terapia immunosoppressiva. In genere viene consigliato ai pazienti di limitare l'esposizione a temperature elevate (che possono indurre colpi di calore e precipitare altri sintomi).

Nelle forme di iperidrosi, può essere utilizzato a seconda dei casi un trattamento topico con anti-traspiranti a base di cloruro di alluminio, sistemico (anticolinergici e clonidina) o chirurgico.

Sintomi genito-urinari e di alterata motilità intestinale sono idealmente gestiti dagli specialisti. In particolare in campo urologico, mediante esami specifici urodinamici, e in campo gastroenterologico, mediante esami mirati, i problemi possono essere messi a fuoco con indicazione di una terapia appropriata.

#### *Ipotensione ortostatica neurogenica*

#### ► **Trattamento non farmacologico** *Indicazioni dietetiche*

- Aumentare l'assunzione di acqua e sale con l'obiettivo di assumere 6-8 g di sale/die e almeno 2 litri di acqua/die (in giorni molto caldi, tali valori vanno aumen-

tati). Oltre a cibi e bevande ad alto contenuto di sodio, la dose di sale può essere raggiunta con l'uso di sale in pastiglie. Per pazienti che usano fludrocortisone, è importante ricordare che va aumentata anche l'assunzione di potassio.

- Per quantificare se l'apporto di sodio è adeguato si può misurare l'escrezione urinaria nelle 24 ore: un'escrezione di 180 mg/L o maggiore indica che l'obiettivo è stato raggiunto. Questo spesso comporta anche un aumento in peso di 2-4 kg dovuto all'espansione di volume.

- Le bevande utilizzate dagli sportivi possono essere un ottimo supplemento, anche se va posta attenzione alle diverse formulazioni, in quanto alcune contengono più elettroliti di altre oppure hanno un alto carico glicemico che può indurre ipotensione via picco insulinico.

- Una dieta con ridotto carico di carboidrati e pasti più piccoli e frequenti è importante per ridurre l'effetto di peggioramento postprandiale dei sintomi. Bevande alcoliche vanno usate in moderazione in quanto agiscono da vasodilatatori.

#### *Indicazioni comportamentali*

- L'elevazione della testa del letto di 12-18 cm ha il duplice beneficio di migliorare l'ipotensione in posizione supina e l'ipertensione supina spesso presente in questi disordini.

- Evitare di rimanere immobili quando si è in posizione verticale (basta semplicemente incrociare le gambe per aumentare il tono muscolare negli arti inferiori allo scopo di mantenere l'equilibrio), l'attuare contrazioni isometriche dei grossi muscoli del bacino, addome e arti inferiori (favorendo il ritorno venoso e prevenendo edema nelle gambe), sorseggiare acqua, che è stata dimostrata avere un diretto effetto pressorio, seppur transitorio.

- Indumenti compressivi raggiungono lo stesso scopo, spesso

non sono ben tollerati dai pazienti, ma in certi casi sono estremamente utili.

### ■ Terapia farmacologica

Il fludrocortisone è un potente mineralocorticoide che tuttora rimane uno dei principali strumenti per migliorare l'ipotensione ortostatica. La molecola ha un'emivita di 3 ore ed è in genere somministrata due volte/die. Ci vogliono 1-2 settimane perché i pazienti sentano il beneficio del farmaco, che spesso provoca un aumento di peso di circa 3 kg e lieve edema alle estremità. Oltre al diretto effetto di espandere il volume intravascolare, il farmaco può sensibilizzare i vasi alle catecolamine circolanti, aumentare il turgore delle pareti dei vasi, aumentare il numero di recettori alfa. L'effetto principale è a livello renale, dove favorisce l'escrezione di potassio e la ritenzione di sodio, causando pertanto ipopotassiemia se non adeguatamente corretta. Ad alte dosi causa i classici effetti collaterali di tutti gli steroidi e può indurre scompenso cardiaco (per l'eccesso di volume). La dose iniziale solitamente è pari a 0.1 mg x 2/die, che va aumentata fino a ottenere l'effetto pressorio e di peso desiderato di 0.1 mg/settimana, con una massima dose di 0.3 mg x 2 volte/die, ricordando di monitorare regolarmente gli elettroliti.

- Seppur assai meno potenti, gli antinfiammatori non steroidi favoriscono la ritenzione di sodio e la sensibilizzazione dei vasi alla noradrenalina circolante e sono occasionalmente usati a tal scopo.
- Farmaci simpatico-mimetici: la midodrina è un alfa-1 agonista, agisce aumentando la resistenza del letto vascolare, quindi l'effetto è un innalzamento pressorio. Il farmaco è facilmente assorbito dopo ingestione orale e la breve emivita determina un'efficacia di circa 2-4 ore. Effetti collaterali includono piloerezione, prurito, urgenza minzionale e ipertensione arterio-

sa in posizione supina. Per tale motivo i pazienti vanno istruiti a non coricarsi per almeno quattro ore dopo assunzione del farmaco. La dose iniziale è di solito di 2.5 mg x 3/die, con dose massima di 10 mg x 3/die. Altri farmaci alfa-agonisti hanno scarsa utilità clinica per la breve durata d'azione e l'effetto stimolante sul sistema nervoso centrale. Lo stesso dicasi per la yohimbina, un alfa-2 agonista ad effetto sia centrale che periferico.

- Un farmaco che è diventato fondamentale nel trattamento dell'ipotensione ortostatica è la piridostigmina. Inibendo l'acetilcolinesterasi a livello dei gangli autonomi, favorisce la neurotrasmissione, amplificando il segnale presinaptico. Oltre a migliorare la funzione dei barorecettori, riduce il calo pressorio dopo assunzione della posizione verticale senza alterare la pressione in postura supina. Il farmaco è generalmente ben tollerato. Effetti collaterali dovuti ad accelerata peristalsi raramente sono problematici, spesso anzi sono desiderati nei pazienti con disautonomia e ipomotilità intestinale. La dose iniziale è in genere di 30 mg x 2-3 volte/die, che può essere aumentata gradualmente fino a ottenere l'effetto desiderato. In combinazione con la midodrina, questa strategia è tra le più efficaci nel controllare i sintomi dell'ipotensione ortostatica.

### ■ Complicanze

#### *Peggioramento dei sintomi in fase post-prandiale*

La severità e durata dei sintomi dipende sia dalla quantità e composizione dei pasti sia dalla severità della disautonomia. L'accumulo di sangue nel tratto gastrointestinale dopo i pasti, il rilascio di insulina e peptide vasoattivi sono alla base del fenomeno, che è massimo dopo ingestione di carboidrati e alcol. Fare pasti piccoli e frequenti, assumere i farmaci subito prima dei pasti, bere be-

vande contenenti caffeina è in genere sufficiente, ma in casi severi può essere necessaria l'octreotide (somatostatina). Il farmaco può causare nausea e diarrea. La dose è di 0.2-1 mcg/kg.

#### *Ipertensione in posizione supina/ipotensione ortostatica*

Spesso pazienti con disautonomia sviluppano marcata ipertensione in posizione supina e perdita del normale calo pressorio notturno. L'ipertensione si accompagna a natriuresi e poliuria che risultano in disturbi del sonno e aggravano l'ipotensione ortostatica al risveglio. Elevare la testa del letto e l'uso di antipertensivi a rapida azione ma di breve durata, aiutano a minimizzare il problema. Occasionalmente, si può anche utilizzare vasopressina per ridurre la natriuresi notturna.

#### *Anemia cronica in corso di disfunzione autonoma*

Non di raro in pazienti con disordini cronici del sistema autonomo si osserva anemia, anche se solitamente di lieve entità. L'anemia è dovuta alla ridotta produzione di eritropoietina, causata dalla ridotta stimolazione beta-2 a livello renale. La correzione dell'anemia può portare un miglioramento significativo dell'ipotensione ortostatica. Purtroppo l'eritropoietina è costosa e non tutti i pazienti rispondono, comunque per risultare efficace il trattamento richiede un periodo tra 1 e 3 mesi.

### ■ Conclusioni

Oggi la patologia del sistema nervoso autonomo non rappresenta più la cenerentola della neurologia se vi è un corretto inquadramento diagnostico. Una volta posta la diagnosi di patologia centrale, periferica o secondaria, si può iniziare una terapia mirata con farmaci appropriati e in molti casi, risolutivi.

**Bibliografia disponibile a richiesta**