

Materia/argomento	Nefrologia
Professore	Grandaliano
Sbobinatore	Autilia Bonagura
Revisore	Alessandro Borriello
Data e ora	5/12/23 1ora

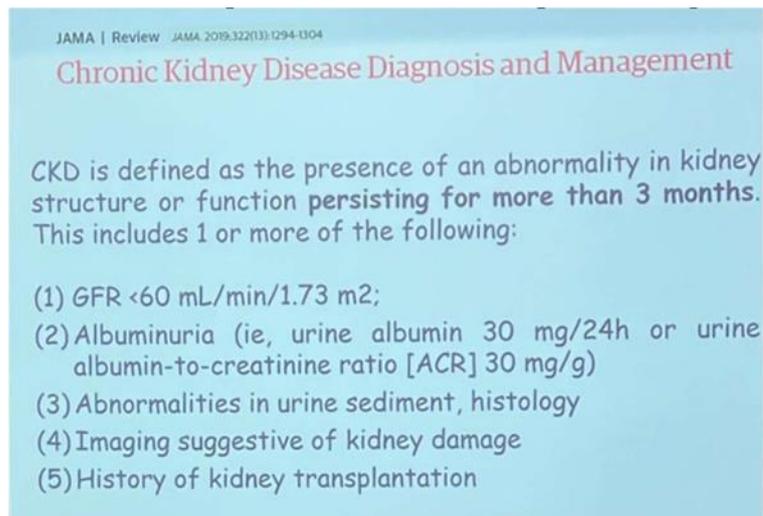
## MALATTIA RENALE CRONICA E INSUFFICIENZA RENALE CRONICA

Un tempo avrei parlato di insufficienza renale cronica. Adesso, invece, la terminologia a livello internazionale è cambiata. Parliamo, infatti, di malattia renale cronica o **chronic kidney disease** (CKD).

La definizione è data dalle linee guida internazionali. Quindi, io parlo di **malattia renale cronica** quando è presente un'anomalia della struttura e della funzione dei reni per almeno tremesi. La condizione per la definizione di cronicità secondo le linee guida è la presenza della malattia da almeno tre mesi.

Queste anomalie possono includere una o più di tutte quante quelle che vedete:

- il filtrato che scende sotto **i60 ml/min** che, teoricamente, secondo le linee guida, basta per definire una malattia renale cronica. Quando il filtrato scende sotto i 60, in realtà, sarei autorizzato a non parlare più soltanto di una malattia renale cronica, ma di un'insufficienza. Quindi, con un filtrato sotto i sessanta iniziano già a comparire i segni legati al fatto che il rene non funziona più in maniera adeguata.



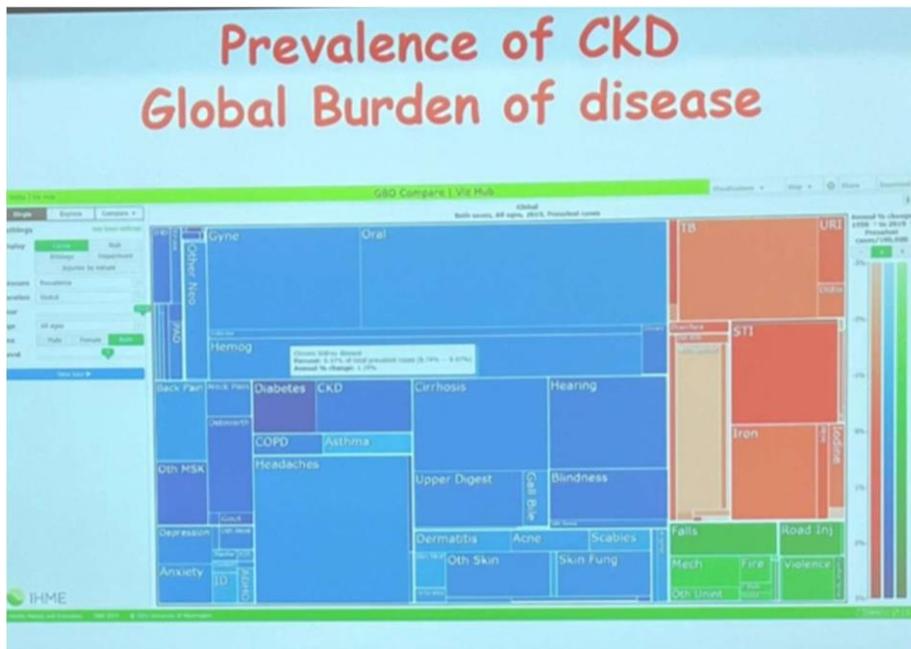
- La presenza di **albuminuria**, sia micro-albuminuria che macro-albuminuria. Da prendere in considerazione quando è al di sopra o dei 30mg **nelle 24 ore**, oppure, se considero il rapporto albumina-creatinina, al di sopra dei 30mg di albumina per grammo di creatinina urinaria. Il rapporto albumina-creatinina lo posso utilizzare su qualsiasi raccolta urinaria, sia sulla raccolta urinaria spot, o anche sulla raccolta urinaria nelle 24 ore. *A che cosa serve rapportare l'albumina alla creatinina?* Se urino poco e, quindi, le urine sono molto concentrate, allora la concentrazione di creatinina è più alta. Se urino molto, e le urine sono molto diluite, allora la concentrazione di creatinina è più bassa. Dunque, la concentrazione di creatinina urinaria mi permette di normalizzare la concentrazione di albumina senza avere la necessità assoluta di avere una raccolta temporizzata per definire un livello di albuminuria significativa. Sopra i 30 e sotto i 300, parlo di micro-albuminuria, sopra i 300, parlo di macro-

### albuminuria.

- Uqualsiasi altra anomalia del sedimento urinario, per esempio la microematuria.
- Un'altra situazione che rientra in questo gruppo è la possibilità di avere un paziente che non ha albuminuria, non ha microematuria, ha una funzione renale normale, però ha deireni policistici. Sono pazienti che a vent'anni hanno cisti multiple, ma non hanno insufficienza renale e molto probabilmente non hanno ancora anomalie urinarie. Però a tutti gli effetti, hanno una malattia renale cronica.

(Fare riferimento alla slides per gli altri criteri non trattati, ndS)

## EPIDEMIOLOGIA



Questa è un'iniziativa che fondamentalemente ci dà un'idea sul *global burden*, cioè sul peso a livello mondiale di una malattia. La prevalenza di questa patologia a livello mondiale è relativamente importante. Le dimensioni del quadrato sono proporzionali al numero di pazienti che soffrono della specifica malattia. La Chronic Kidney

Disease (CKD), il diabete e la BPCO sono le tre più grosse patologie croniche che interessano in maniera particolare il mondo civilizzato. La percentuale della CDK è del 9,37%, il che indica la presenza, rispetto ai dati del 2013, di 850 milioni di persone con malattie renale cronica nel mondo. Se andate a paragonare con il diabete, vedete che allo stesso momento la prevalenza di diabete era 422 milioni, la prevalenza delle neoplasie 42 milioni, la prevalenza dell'HIV 37 milioni.

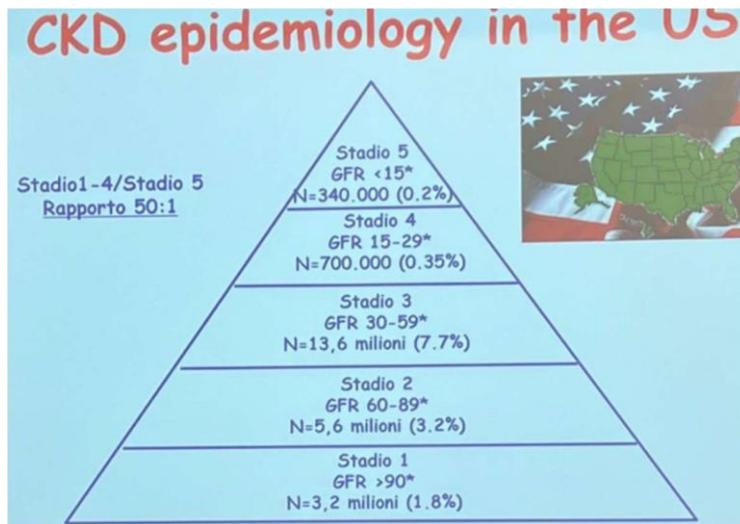
La malattia renale cronica è una causa di morte in forte aumento, insieme alla mortalità per HIV, a quella per fibrillazione atriale e alla mortalità per uso di sostanze stupefacenti. Abbiamo un aumento della mortalità per CDK del 34%, e, oltre alla mortalità collegata direttamente alla malattia renale cronica, si deve anche considerare che più o meno un 7% di tutte le morti per patologia cardiovascolare, in realtà, ha sottostante una malattia renale cronica. Quindi, alla fine, uno su 557 morti nel mondo muore per una malattia renale cronica.

Questa immagine mostra dati Medicare. Il Medicare fondamentale è l'assicurazione pubblica negli Stati Uniti, alla quale possono attingere soltanto i pazienti con più di 65 anni, o i pazienti in povertà estrema. Le tre condizioni croniche più rilevanti sono, secondo questi dati, il diabete, la malattia renale cronica e lo scompenso cardiaco. In assoluto negli Stati



Uniti, i pazienti con Medicare, quindi tra gli ultra 65enni, c'è una prevalenza di diabete del 22%, una prevalenza della malattia renale cronica intorno all'8% e una prevalenza dello scompenso cardiaco intorno al 10%. Queste popolazioni costano al Medicare, rispettivamente, i diabetici il 32% delle spese totali, gli scompensati il 15%, i pazienti con malattia renale cronica assorbono il 22%. Quindi, non solo la malattia renale cronica è una patologia con una mortalità significativa, ma è anche una patologia che assorbe i costi in maniera importante.

Quest'altro è lo **studio NAINS**, statunitense, che da un punto di vista tecnologico è molto



interessante. Esso è basato su un campione di circa 30.000 soggetti che rispecchiano le stesse caratteristiche della popolazione complessiva degli USA; tale studio guarda soprattutto alle patologie di cui il campione soffre. Quindi tutto quello ricavato da questa popolazione in realtà è esportabile alla popolazione generale americana.

Nella popolazione NAINS il 15% è rappresentato da pazienti affetti dalla malattia renale cronica.

Si può stratificare la malattia renale cronica in base al **filtrato glomerulare**, che ne definisce la gravità. Più basso è il filtrato glomerulare, più grave è la malattia renale cronica.

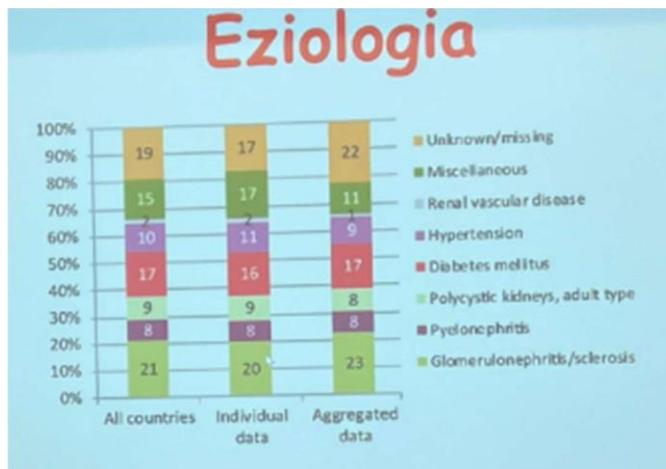
1. **STADIO 1**: posso avere un filtrato glomerulare che fondamentale è normale, al di sopra di 90, ma avere comunque un paziente con malattia renale cronica. Questo avviene nel caso del ventenne con rene policistico visto in precedenza, che nonostante abbia un filtrato glomerulare normale, ha lo stesso una malattia renale cronica.

2. STADIO 2: in questo stadio ho una riduzione del filtrato, ma non importante, non clinicamente significativa. Ci troviamo in quella che si definisce zona grigia che va tra **90 e 60**.
3. STADIO 3: il filtrato glomerulare nel terzo stadio va da **60 a 30**. A livello internazionale è a sua volta suddiviso in due sottogruppi **3A da 60 a 45 e 3B da 45 a 30**.
4. STADIO 4: nello stadio quattro, che ha il filtrato tra **15 e 30**.
5. STADIO 5: il filtrato è **sotto i 15**. Un filtrato sotto i 15 inizia ad essere incompatibile con la vita. Per i pazienti in questo stadio si deve iniziare a prendere in considerazione la necessità di **sostituire la funzione renale**.

La piramide ha una base molto vasta. Praticamente fino allo stadio due (compreso) ci sono 9 milioni di pazienti, 13 milioni di pazienti allo stadio tre, 700 mila pazienti allo stadio quattro e 340 mila pazienti allo stadio cinque. Queste proporzioni sono molto importanti perché la malattia renale cronica, come tutte le situazioni croniche, **non è reversibile**. Non solo, la malattia renale cronica è **indipendente**, a differenza delle altre condizioni croniche, **dalla malattia che l'ha causata**. Quindi, nonostante si riesca a risolvere la situazione che l'ha causata, **la malattia renale cronica per definizione è progressiva**. Quando si perde un certo livello di funzione renale, il quadro non potrà nel tempo che andare a peggiorare. Nonostante questa verità, fra lo stadio tre e lo stadio quattro si ha una perdita incredibile di pazienti, nei quali o si riesce a bloccare la progressione della malattia oppure escono dalla piramide perché muoiono (per questo c'è brusca riduzione tra stadio 3 e 4).

La piramide italiana, che deriva da uno studio della Società Italiana di Nefrologia insieme alla Società di Medicina Generale, che è molto simile a quella precedente. Anche qui abbiamo una grossa base, uno stadio tre importante e uno stadio quattro che è fondamentalmente meno di undecimo dello stadio tre. Quindi, la punta è formata principalmente da pazienti più gravi, in terapia conservativa oppure in dialisi, che sono anche quelli che costano di più alla società. Ma prima di questa punta di casi gravi, abbiamo la maggior parte dei pazienti affetti da malattia renale cronica.

## EZIOLOGIA



Fino ad adesso sono state affrontate molte malattie renali, ma quali di queste malattie portano, progredendo, i pazienti all'insufficienza renale terminale, alla dialisi? Secondo dati europei:

- un 25% di pazienti ci arrivano per problemi legati alle **glomerulonefriti**;
- un altro 20% per problemi legati al **diabete**;
- un 8-10% per problemi di **pielonefriti**, spesso a loro volta legate a malformazioni renali;
- un altro 8-9% è legato al rene **policistico**, che in Europa viene ancora considerata come una malattia rara;
- un 10% che è legato ad **ipertensione arteriosa**. In realtà tutti i pazienti in dialisi arrivano con la pressione alta, e si può pensare che sia l'ipertensione responsabile del malfunzionamento renale. *Secondo il professore però è la nefropatia che determina l'ipertensione.*
- Abbiamo, infine un 8-20% ancora di cui non si conoscono le cause.

## FATTORI DI RISCHIO

Ci sono dei fattori di rischio per lo sviluppo della malattia renale cronica, e i pazienti che presentano questi fattori di rischio dovrebbero andare incontro a diversi screening. Questo perché, senza i dati degli esami di laboratorio non è possibile fare diagnosi di malattia renale cronica. Dato che questi esami non possono essere eseguiti per tutta la popolazione, dobbiamo individuare i gruppi più a rischio.

In testa ai fattori di rischio clinico ce ne sono due: il **diabete** e **l'ipertensione**. Di fronte ad un paziente diabetico e di fronte ad un paziente iperteso, è necessario fare uno screening per una malattia renale cronica.

Altri fattori di rischio clinici sono le **patologie autoimmuni**, come la vasculite e il lupus; le **patologie infettive sistemiche**, come l'epatite C e B; **l'abuso di sostanze e farmaci nefrotossici**, come i farmaci antinfiammatori. Ancora, tra i fattori di rischio troviamo **l'obesità**, alcune **neoplasie**. Anche l'età avanzata, sopra i 60 anni, e una storia familiare di malattia renale.

## FISIOPATOLOGIA

Ci sono tantissime malattie che possono determinare fondamentalmente la malattia renale cronica, ad esempio, il diabete di tipo 2, il rene policistico, la glomerulonefrite, la nefropatia membranosa, la nefropatia a depositi di GA, la glomerulosclerosi focale segmentaria. Tutte queste malattie, nonostante decorrano in maniera diversa, determinano progressivamente la perdita della funzione renale, con tempistiche diverse a seconda della malattia di base. In alcune malattie questo declino è molto veloce, per esempio nella glomerulosclerosi focale segmentaria; in altre è più lento come nel rene policistico dell'adulto.

**Nel momento in cui la malattia causa un danno che interessa una determinata quota del parenchima renale, la progressione di tale danno sarà indipendente dalla malattia di base.**

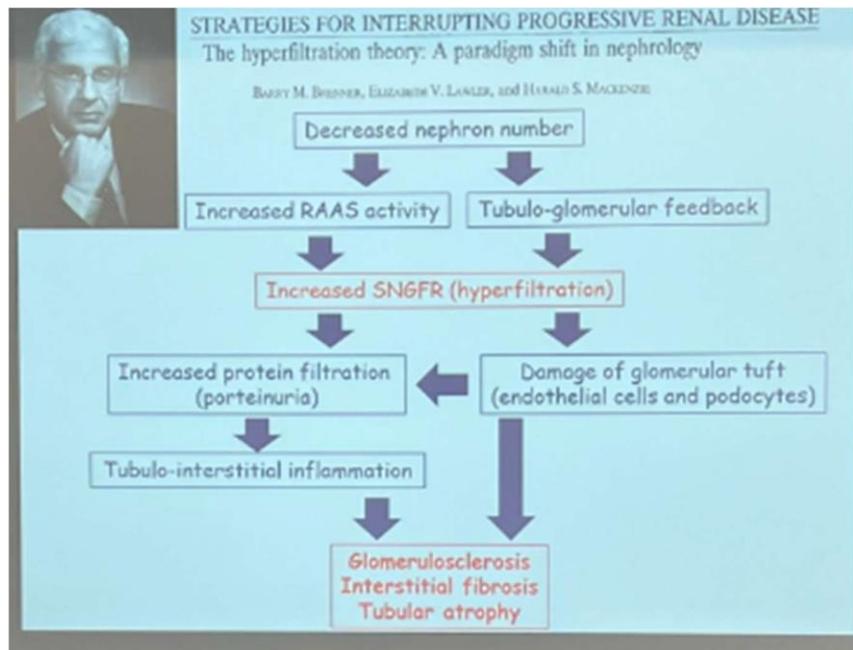
Questa condizione è spiegata dalla teoria dell'iperfiltrazione ipotizzata dal professore di nefrologia di Harvard, **Barry Brenner**, a partire dallo studio di animali da laboratorio, in particolare il ratto.

La teoria parte dal fatto che è dimostrato che *si può vivere normalmente anche senza una quota di parenchima renale*, tanto è vero che le persone che donano un rene per un trapianto continuano a condurre una vita senza particolari problemi.

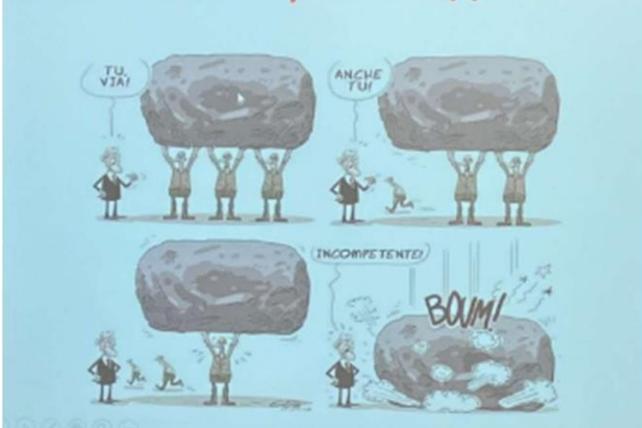
Barry Brenner partendo da questa osservazione ha creato un modello sperimentale in cui rimuoveva ai ratti sempre più parenchima renale per capirne le conseguenze sulla funzionalità renale.

Ha definito così un modello di insufficienza renale

attraverso un **modello di nefrectomia cinque-sesti**. Questo significa che, se io rimuovo un rene edue terzi dell'altro al ratto, quest'ultimo sviluppa un'insufficienza renale cronica, la quale è anche un'insufficienza renale cronica progressiva. Il ratto, però, non ha una malattia renale, perché il parenchima è stato rimosso chirurgicamente; quindi, cos'è che determina la progressività in questo caso? Ciò si spiega studiando i nefroni residui, i quali vanno incontro ad un fenomeno di **iperfiltrazione**, ovvero di aumento della funzione.



## The intact nephron hypothesis



Quindi io ho un **aumento del GFR del singolo nefrone**. E questo è il motivo per cui quando io tolgo un rene a un paziente sano che vuole donare ad un suo familiare, o a un paziente che ha una neoplasia renale, nel giro di qualche giorno la sua creatinina torna a essere quella di prima dell'intervento. Se, però, la sottrazione parenchimale è più importante, l'iperfiltrazione può iniziare a diventare pericolosa. Questo perché, se sono pochi i nefroni rimanenti, che devono supportare la funzione renale dell'intero organismo, c'è

la possibilità che progressivamente si danneggino e in questo modo si va incontro ad una **insufficienza renale cronica terminale**.

Di fronte alla riduzione di massa nefronica ci sono diversi meccanismi che entrano in gioco per aumentare la filtrazione glomerulare. Innanzitutto, deve **umentare la pressione di filtrazione**. La pressione di filtrazione, fondamentalmente, posso considerarla uguale alla pressione sanguigna all'interno del capillare glomerulare. In realtà non è proprio preciso così,

perché a questa pressione sanguigna dovrei sottrarre la pressione oncotica che tende a trattenere il liquido dentro il capillare e dovrei anche sottrarre la pressione che è vigente nella capsula di Bowman. Però la pressione oncotica e la pressione intracapsulare sono in realtà minimali rispetto alla pressione all'interno del capillare glomerulare. **Quindi, per far aumentare la pressione di filtrazione, deve aumentare la pressione dentro il capillare. Il meccanismo fondamentale per questo scopo è il sistema renina-angiotensina-aldosterone.**

Nel momento in cui ho una riduzione del numero dei nefroni, automaticamente c'è **un'attivazione del RAAS** che garantisce un mantenimento di una pressione filtrazione più alta dei nefroni residui e quindi di una filtrazione maggiore. Questo avviene attraverso la vasocostrizione semi-selettiva dell'arteriola efferente. Però è bene ricordare che c'è anche un altro sistema che partecipa al mantenimento della pressione di filtrazione, ovvero il **feedback tubulo-glomerulare**. La macula densa legge il load di sodio e, se il carico di sodio è basso, allora la macula densa lo interpreta come una riduzione della pressione per cui determina una vasodilatazione dell'arteriola afferente, se invece il carico di sodio è molto alto lo legge come una condizione di pressione importante per cui riduce la vasodilatazione.

Questo sistema in realtà, non entra in gioco nell'aumento dell'iperfiltrazione dell'arteriola, però è da tenere a mente perché è un **target terapeutico importante**.

Ritornando all'iperfiltrazione, grazie al RAAS ho un aumento della filtrazione glomerulare, della pressione glomerulare. Questa situazione però può determinare danno. Le prime cellule che risentono di quest'aumento di pressione sono le cellule endoteliali, perché l'aumento di pressione determina un aumento di velocità di flusso e un aumento di attrito sulla cellula endoteliale, aumenta lo shear stress, che, come sappiamo, è alla base dello sviluppo dell'arteriosclerosi. La glomerulosclerosi ha alla base un meccanismo molto simile all'aterosclerosi, dunque, l'aumento dello shear stress attiva e danneggia primariamente le cellule endoteliali.

Le altre cellule che vanno incontro a danneggiamento sono i **podociti**, che rivestono completamente il capillare glomerulare. Quindi, se aumenta la pressione del capillare, aumenterà la velocità di flusso al suo interno, ma contestualmente aumenterà la pressione sulla parete e i capillari tenderanno a dilatarsi, e questo determinerà uno stress importante a livello dei podociti.

In conclusione, il danno dei nefroni sottoposti ad aumento di pressione è fondamentalmente un danno a carico delle cellule endoteliali e dei podociti, e questo a sua volta determinerà un danno a livello del glomerulo, un danno progressivo che porterà alla glomerulosclerosi.

In realtà però il danno più rilevante in termini di prognosi è quello **tubulo-interstiziale**.

Il glomerulo si danneggia fisicamente, risponde in prima persona dell'aumentata pressione, le cellule endoteliali si attivano, determinano il rilascio dei fattori di crescita che fanno proliferare le cellule mesangiali, che a loro volta depongono matrice extra cellulare (esattamente come la formazione della placca aterosclerotica), e tutto ciò alla fine trasforma il glomerulo in una pallida matrice extra cellulare.

Il danno come si ripercuote sul tubulo? Il danno dei podociti, che sono quelli che determinano la permeabilità del glomerulo, determina una grande perdita di proteine, che arriveranno in quantità eccessiva al tubulo e, a loro volta, determineranno un danno alle cellule tubulari, che porterà a produzione di fattori infiammatori e pro-fibrotici, con deposizioni di matrice a livello tubulo-interstiziale.

Riassumendo, l'iperfiltrazione danneggia il glomerulo, e indirettamente provoca un problema al livello tubulo-interstiziale, problema legato alla **proteinuria**, molto importante dal punto di vista clinico. La proteinuria, infatti, ci dà informazioni sull'entità del danno, ma anche sull'esito della condizione perché, se la proteinuria è alta, vuol dire che il meccanismo è stato fortemente innescato e questo potrebbe aver portato ad un grande danno al livello del tubulo e viceversa.

Queste informazioni sono importanti perché secondo le linee guida, per definire la gradazione della malattia renale cronica, non devo considerare solo il filtrato, ma ogni singolo grado di malattia è ulteriormente stratificato in base all'albuminuria.

Incrociando i dati riguardo il filtrato e l'albuminuria avrò una stadiazione precisa della malattia renale cronica, ma anche un'idea di quanto evolverà e di come evolverà.

Ad esempio, in un paziente che abbia una malattia renale cronica con una funzione renale di partenza normale, o soltanto leggermente ridotta, e senza albuminuria, le sue probabilità di progressione sono praticamente assenti. La probabilità di progressione aumenta non soltanto all'aumentare della riduzione della funzione renale e quindi all'aumentare dello stadio, ma anche all'aumentare della proteinuria.

**Stadiazione della Malattia renale cronica**

CKD is classified on the basis of:

- Cause (C)
- GFR (G)
- Albuminuria (A)

			Albuminuria categories		
			A1	A2	A3
			Normal to mildly increased <30 mg/g <3 mg/mmol	Moderately increased 30-299 mg/g 3-29 mg/mmol	Severely increased ≥300 mg/g ≥30 mg/mmol
GFR categories (mL/min/1.73m <sup>2</sup> ) Description and range	G1	Normal or high ≥90	1	1	2
	G2	Mildly decreased 60-89	1	1	2
	G3a	Mildly to moderately decreased 45-59	1	2	3
	G3b	Moderately to severely decreased 30-44	2	3	3
	G4	Severely decreased 15-29	3	3	4+
	G5	Kidney failure <15	4+	4+	4+

È chiaro che la probabilità più elevata di progressione è presente per quei pazienti che hanno uno stadio molto alto, quindi una funzione renale molto bassa, e una proteinuria molto alta.

In conclusione, quando si classifica l'insufficienza renale cronica, in base al discorso fisiopatologico, si deve stadiazione sia in base alla funzione renale, quindi in base al filtrato, ma anche in base all'albuminuria.

## CONSEGUENZE BIOCHIMICHE

Un'insufficienza renale si dovrebbe manifestare con la perdita di tutte le funzioni del rene, che sono:

- La produzione di urina, quindi la regolazione dell'equilibrio idro-elettrolitico;

- la funzione emuntoria, quindi la depurazione dalle sostanze tossiche, le cosiddette tossine uremiche, che provengono prevalentemente dal catabolismo delle proteine, ma non solo. Spesso vengono utilizzati come marcatori proprio queste sostanze che vengono dal metabolismo delle proteine, come per esempio l'azoto (azotemia);
- la regolazione dell'equilibrio acido base;
- la regolazione della pressione arteriosa;
- la funzione endocrina.

Di fronte ad un paziente con insufficienza renale ci si aspetta una contrazione della diuresi. In realtà questa situazione si presenta in una fase abbastanza **tardiva**. Anzi **nelle fasi iniziali posso avere addirittura poliuria**, legata ad un tentativo di eliminare la stessa quantità di sostanze tossiche in un volume maggiore, non avendo più il rene una funzionalità adeguata.

Difficilmente, quindi, ho una caduta del volume urinario nei pazienti con malattie renali croniche e insufficienza renale cronica se non negli stadi terminali. *Perché?*

I glomeruli filtrano tra i 90 e i 120 millilitri al minuto, e in un giorno circa 180 litri. In realtà normalmente la quantità di urina che produciamo giornalmente è nettamente minore, questo perché il tubulo riassorbe buona parte del filtrato. Il tubulo, dunque, lavora ad un volume che eccede di molto le necessità, e questo permette di avere una capacità di compenso molto elevata in presenza di danno. Normalmente di 180 litri ne riassorbe 178, se c'è un danno che riduce il filtrato a 18 litri, il tubulo ne riassorbirà 16, e avremo comunque una diuresi pressoché normale.

E' chiaro quindi, che avrò una riduzione della diuresi quando il filtrato sarà veramente tanto ridotto. Nella pratica, il filtrato deve scendere sotto i 5 per avere una contrazione della diuresi.

La stessa cosa vale per i disturbi elettrolitici essendo sempre il tubulo ad occuparsi dell'equilibrio elettrolitico. Infatti, allo stesso modo del filtrato, se in condizioni normali vengono filtrati 10 g di sodio e il tubulo ne riassorbe 8 per eliminarne 2, in presenza di danno filtra 3 g di sodio e ne riassorbe 1 per eliminarne comunque 2. Quindi, è importante tenere conto che tutte le funzioni che sono a carico del tubulo vengono perse molto tardivamente.

La prima funzione renale che viene persa è la **funzione emuntoria**, soprattutto per quanto riguarda i catabolismi azotati. Questo perché l'eliminazione dei cataboliti azotati è fondamentalmente a carico della filtrazione glomerulare.

Ecco, quindi, che nel momento in cui vengono effettuati gli esami ematochimici, soprattutto guardando la creatinemia e anche l'azotemia, ci si potrà rendere conto che quel rene ha perso la sua funzione emuntoria. La conseguenza di questa perdita di funzione è l'accumulo di sostanze tossiche. È bene ricordare che la creatinina e l'azotemia vengono principalmente utilizzati come marcatori, di fatto la creatinina di per sé non è tossica, e servono per informare della mancata funzionalità del rene e del conseguente accumulo di altre sostanze tossiche, che dal punto di vista dell'eliminazione di comportano in maniera simile alla creatinina e all'azoto, ma hanno un altro grado di tossicità.

L'accumulo di queste sostanze tossiche può portare:

- **Segni cardiologici.** In realtà abbiamo dei segni cardiologici legati al sovraccarico causato dalla contrazione della diuresi, ma come già detto si presentano in una fase tardiva. Mentre ci possono essere dei segni proprio da intossicazione. Ad esempio, abbiamo la cosiddetta pericardite uremica, che è una pericardite infiammatoria fibrinosacausata da alcune tossine uremiche. Questa è però una conseguenza di un accumulo importante di catabolismi azotati (quinto stadio).
- **Effetti sul sistema gastrointestinale.** Questi pazienti nelle fasi più avanzate possono presentare la cosiddetta alitosi uremica causata dall'accumulo dei cataboliti nella saliva e nelle altre secrezioni. Possono avere anche dei segni di tossicità a livello dello stomaco. I pazienti con un'insufficienza renale cronica terminale possono presentarsi con dei segni di infiammazione gastrica, anche di ulcerazioni gastriche ed eventualmente anche con un sanguinamento digestivo importante. Altri segni gastrointestinali sono l'inappetenza, la nausea, il vomito, il che vuol dire che è stato raggiunto un livello di intossicazione particolarmente grave.
- **Disturbi neurologici.** I pazienti possono avere una neuropatia periferica uremica, ma possono avere anche un'encefalopatia uremica. La neuropatia uremica può essere sensitiva-motoria, dunque i pazienti possono presentare parestesie, formicolii a livello distale o possono presentare anche un disturbo motorio che è estremamente caratteristico, la sindrome delle gambe senza riposo. I pazienti non riescono a fermare le gambe che si muovono in continuazione anche mentre dormono. Un'altra manifestazione legata ad una neuropatia autonoma, che colpisce appunto il sistema nervoso autonomo, è il singhiozzo. Il singhiozzo è causato da una ipereccitabilità del sistema periferico autonomo, che a sua volta può determinare una iper contrazione del diaframma. Questi pazienti possono presentare un singhiozzo inarrestabile.