

자가면역자율신경절병

조 정 희

국민건강보험 일산병원 신경과

Autoimmune Autonomic Ganglionopathy

Jeong Hee Cho, MD, PhD

Department of Neurology, National Health Insurance Service Ilsan Hospital, Goyang, Korea

ABSTRACT

Autoimmune autonomic ganglionopathy (AAG) is a very rare autonomic disease associated with antibodies to nicotinic acetylcholine receptors at the autonomic ganglia of sympathetic, parasympathetic and enteric nervous system. AAG is characterized by systemic autonomic failure including orthostatic hypotension, gastrointestinal dysmotility and tonic pupil. There is no established treatment for AAG, but immunomodulatory therapy could be effective. (J Pain Auton Disord 2016;5:1-5)

KEYWORDS

Autoimmune disease, Autonomic nervous system disease, Nicotinic receptors

서 론

자가면역자율신경절병(autoimmune autonomic ganglionopathy, AAG)은 전신의 자율신경장애를 초래하는 면역매개 질환으로^{1,2} Young 등이 1969년과 1975년에 ‘pure pandysautonomia with recovery’라는 제목으로 처음 보고하였다.^{3,4} Suarez 등이 1994년 ‘idiopathic autonomic neuropathy’라는 병명으로 임상적인 특징을 자세히 기술하였는데, 아급성으로 발병하고 교감신경, 부교감신경, 위장관계의 기능 장애를 보이며 단발성이고 부분적인 회복을 보였다.⁵

AAG는 ‘autoimmune autonomic neuropathy’, ‘idiopathic autonomic neuropathy’, ‘pure autonomic variant of Guillain-Barre syndrome’, ‘acute autonomic neuropathy’, ‘acute pandysautonomia’ 등으로 불리기도 하였다. AAG 환자의 약 50%에서 신경절니코틴성아세틸콜린수용체항체(ganglionic nicotinic

acetylcholine receptor antibody, 이하 ganglionic AchR Ab)가 발견되고,² 이것이 AAG의 병인으로 생각된다. 대부분의 AAG는 특발성으로 나타나지만 신생물탈림증후군(paraneoplastic syndrome)이나 쇼그렌증후군과 같은 자가면역질환과 동반되기도 한다.⁶

AAG 환자는 심한 자율신경장애로 인해 일상생활능력이 저하되지만 적절한 면역치료와 대증요법으로 증상이 호전될 수 있으므로 조기 진단이 중요하다.

본 론

1. 임상소견

AAG는 30-60%의 환자에서 바이러스 감염 증상이 선행하는 데,^{5,7} AAG의 발병과 연관된 바이러스는 아직 밝혀지

Received: May 31, 2016 / Revised: June 4, 2016 / Accepted: June 4, 2016

Address for correspondence: Jeong Hee Cho, MD, PhD

Department of Neurology, National Health Insurance Service Ilsan Hospital, 100 Ilsan-ro, Ilsan-donggu, Goyang 10444, Korea
Tel: +82-31-900-3026, Fax: +82-31-900-0343, E-mail: jhcho.neuro@gmail.com

지 않았으나 Epstein-Barr,^{8,9} herpes simplex,¹⁰ Coxsackie¹¹ 바이러스 등이 보고되었다. 바이러스 감염 외에 예방접종이나 수술과 연관되기도 하고,¹² 인터페론 치료 후 발병한 보고도 있다.¹³

AAG의 평균 발병연령은 56-63세이고,^{2,7,14} 여성에서 남성에게 비해 2.1-2.8배 흔하다.^{2,7,14} 전형적인 AAG는 수일에서 수주 동안 진행되는 급성이나 아급성 발병과 단발성 경과를 보인다고 알려졌으나,^{5,12,15} 37-50%의 환자들이 만성 발병과 진행성 경과를 보였다.^{1,7,14}

AAG 환자들을 4주 이내의 진행을 보이는 급성 발병과 1-3개월 사이의 진행을 보이는 아급성 발병으로 나누어서 비교했을 때 CASS 점수, ganglionic AchR Ab 수치, 임상양상과 자율신경장애의 차이는 없었다.¹⁴ 그래서 대부분의 연구가 급성과 아급성을 따로 구별하지 않고 아급성으로 분류한다.

아급성 발병의 환자들은 만성 환자들에 비해 항체 수치가 높은 경우가 더 많고, 선행하는 바이러스 감염증상이 더 흔하며 안구건조, 구강건조, 땀분비장애, 동공이상, 상부위장관증상, 변비, 신경성방광 등 콜린장애가 더 흔하고 현저하다.¹⁴ 그러나 만성 환자 중에서도 콜린장애가 현저하고 항체수치가 높은 환자들도 있다.¹⁴

AAG 환자들은 대부분 교감, 부교감, 장신경계 이상이 모두 나타나는 범자율신경이상(pandysautonomia)을 보이고,^{4,5,14} 드물게 선택적인 콜린장애, 선택적인 아드레날린신경병, 단독 위장관 운동장애를 보일 수도 있다.^{12,16-18} 교감신경이상으로 기립저혈압과 무한증이 나타나고 부교감신경이상으로 안구건조, 구강건조, 동공빛반사 이상, 방광 및 장기능장애, 성기능장애를 보이며 장의 자율신경기능장애로 위장관운동장애와 식욕부진, 조기 포만감, 식후 복통, 구토, 설사, 변비, 장 거짓폐쇄가 나타날 수 있다. 기립저혈압과 위장관운동장애가 가장 흔한 주증상으로 70-80%의 환자에서 나타난다.¹²

근력과 건반사는 정상이고 25%의 환자들이 저림과 같은 감각증상을 호소하나 객관적인 감각소실은 없다.^{12,16}

2. 검사소견

자율신경기능검사서 광범위한 자율신경기능부전 소견을 보이는 데 기립저혈압, 심장미주신경 및 압력반사 이상, 광범위한 무한증을 보인다. 혈장 노르에피네프린은 감소되어 있고 기립시 적절하게 증가하지 않는다.¹²

신경전도검사서 운동 및 감각신경기능은 정상이다.¹⁶

3. 신경절니코틴성아세틸콜린수용체항체 (Ganglionic AchR Ab)

니코틴성아세틸콜린수용체(nicotinic acetylcholine receptor, nAChR)는 리간드관문양이온통로(ligand-gated cation channels)군으로 중추 및 말초신경계에서 널리 발견된다. 모든 nAChR는 적어도 두 개의 α subunit을 포함한 5개의 subunit으로 이루어져 있고 아세틸콜린은 α subunit에 결합한다.^{19,20} 근육의 nAChR는 5개의 subunit이 고정된 조합으로 (α 1)₂ β 1 γ δ 나 (α 1)₂ β 1 ϵ δ 의 형태를 이룬다.^{19,21} 그러나 신경의 nAChR는 12개의 subunit(α 2- α 10, β 2- β 4) 중 5개가 다양한 조합을 이루고, 자율신경절에는 5개의 subunit(α 3, α 5, α 7, β 2, β 4)이 관찰되며 이들이 2개의 α 3 subunit과 다른 3개의 subunit으로 nAChR를 구성하는 데, 가장 흔한 조합은 (α 3)₂(β 4)₃이다.^{21,22} 근육의 nAChR는 신경근전달을 매개하고,²³ 이에 대한 항체는 중증근무력증을 유발하며,²³ α 1 subunit이 가장 중요한 항체의 결합부위이고,^{24,25} β 1, γ , δ , ϵ subunit에 반응하는 항체도 발견되었다.²⁶⁻²⁸ 반면 자율신경절의 nAChR는 자율신경절의 빠른 시냅스전달을 매개하고,²⁹ 이에 대한 항체는 AAG를 유발하고 α 3 subunit이 결합부위이다.³⁰⁻³²

AAG 환자의 약 50%에서 ganglionic AchR Ab가 관찰되고² 이 항체가 AAG의 병인에 관여하는 것으로 보인다. 그 증거로는 항체수치와 임상소견 및 자율신경검사상 심한 정도와 상관관계가 있고, 자율신경장애의 호전과 함께 항체 수치도 감소한다.^{2,14,29,33} 또한 ganglionic AchR Ab나 AAG 혈청을 투여하여 자율신경장애를 가진 AAG 동물모델을 만들 수 있으며,³⁰⁻³² ganglionic AchR Ab는 배양세포에서 자율신경절의 nAChR 기능을 억제하고 고립된 자율신경절에서 시냅스전달을 방해한다.³⁴

Ganglionic AchR Ab는 AAG 외에도 신생물말림 자율신경병이 있는 환자에서 양성일 수 있으며, 특히 소세포암이나 흉선종과 연관될 수 있다.^{2,35} 다른 장기와 연관된 자율신경 질환에서도 ganglionic AchR Ab가 낮은 수치지만 관찰될 수 있는데, 단독위장관운동장애나 콜린자율신경장애, 기립빈맥증후군, 만성특발성무한증(chronic idiopathic anhidrosis)에서 발견된다.^{15,36}

아급성 발병의 심한 임상양상을 보이는 전형적인 AAG에서는 ganglionic AchR Ab 수치가 높고^{15,36} AAG 환자 중 심한 콜린자율신경장애가 있는 환자에서 콜린자율신경장애가 없는 환자에 비해 항체 수치가 높다는 보고도 있다.¹⁴

AAG 환자를 ganglionic AchR Ab 항체가 양성인 군과 음성인 군으로 나누어서 비교했을 때 양성군에서 콜린자율

신경장애가 더 흔하고, 아급성의 발병을 보이며 자율신경 검사에서 심장부교감 이상이 더 흔하다는 보고가 있다.⁷ 이에 반해 두 군 간에 임상양상과 검사소견은 차이가 없으나 양성인 군에서 자가면역질환이 더 많이 동반된다는 보고도 있어서,¹ 항체 유무에 따른 임상적인 차이는 아직 확실하지 않다.

Ganglionic AchR Ab가 음성인 환자 2명이 면역글로불린 주사 후 자율신경장애가 호전되었고,³⁷ 이는 ganglionic AchR Ab 외에 AAG의 면역에 관여하는 다른 항체나 물질이 있을 가능성을 시사한다.

국내 기관에서 ganglionic AchR Ab 검사를 시행할 수 없으나 ‘autoimmune dysautonomia evaluation’이라는 항목으로 검체를 Mayo clinic의 검사실로 의뢰할 수 있고 ganglionic AchR Ab 외에 근육 nAChR 항체, 신생물탈립항체를 묶음으로 검사를 시행한다.

4. 감별진단 및 동반질환

AAG와 신생물탈립 자율신경병이 다른 병인지 동반질환인지를 분명하게 말하기는 쉽지 않다. 임상양상이 비슷하고 두 질환 모두 ganglionic AchR Ab가 양성일 수 있기 때문이다. 중요한 것은 급성이나 아급성의 자율신경병이 있을 때 이 두 질환에 대한 평가를 해야 한다는 것이다. 신생물탈립 자율신경병은 흉선종, 소신경세포폐암, 드물게 유방암이나 림프종과 연관될 수 있고,^{35,38} 자율신경장애가 생길 당시 암은 발병되지 않는 경우도 많다. 급성이나 아급성의 자율신경병이 있는 경우 ganglionic AchR Ab와 함께 신생물탈립 항체(특히 anti-Hu, anti-CV2, P/Q and Ntype voltage-gated calcium channel, voltage-gated potassium complex 항체) 검사를 시행해야 한다.^{36,38,39}

급성이나 아급성의 자율신경장애가 근력약화를 동반하면 길랑바레증후군 가능성이 높다. 많은 길랑바레증후군 환자에서 장폐색증, 변비, 혈압의 변동 등의 자율신경 증상이 나타난다.⁴⁰

다한증과 빈맥 같은 자율신경항진 증상, 근육경직, 자발적인 근육 단일수축이 동반된 경우에는 Morvan 증후군을 고려해야 한다.^{41,42}

만성의 진행하는 AAG는 순수자율신경부전(pure autonomic failure, PAF)과 감별이 어렵다.⁴³ 임상적으로 AAG에서 위장관운동장애가 더 현저하고 동공빛반사가 소실되는 특징이 있다.^{7,14} 20년 이상 지속된 만성 자율신경장애로 PAF로 진단받은 환자가 ganglionic AchR Ab 양성으로 AAG

로 진단받고 면역조절치료에 반응한 보고가 있다.⁴⁴ 이는 PAF로 진단된 환자 중 일부는 AAG 환자일 가능성이 있음을 시사한다.

당뇨, 아밀로이드증, 쇼그렌증후군 등에서도 만성적인 자율신경장애가 나타날 수 있는 데 보통 감각 및 운동신경장애를 동반한다.

AAG는 쇼그렌증후군,⁴⁵⁻⁴⁸ 전신경화증,⁴⁹ 전신홍반루푸스,⁵⁰ 류마티스관절염,^{51,52} 혼합결합조직병⁵³ 등의 자가면역 질환과 무월경, SIADH, 범뇌하수체저하증 등의 내분비질환과 동반될 수 있다.^{1,54-56}

AAG 환자 중 일부에서 중증근무력증이 동반되는 경우가 있는 데,^{29,57} 보통은 흉선종이 같이 있다.⁵⁸

5. 자연경과 및 치료

예전에는 AAG는 단발성이고 아급성 경과를 보인다고 생각했지만 상당한 환자들이 진행하는 만성경과를 보이는 것을 알게 되었다.^{1,7,14} 그리고 아급성으로 발병한 일부 AAG 환자들이 자연 회복되기도 하지만,^{4,59} 대부분은 자율신경장애가 지속된다.^{33,60}

AAG는 드문 질환으로 전향적 무작위대조실험에 의해 입증된 치료가 없고, 단신보거나 소규모 사례들의 연구만 있는 실정이다. 치료는 보통 자율신경장애에 대한 대증치료와 면역조절치료를 병행하는 데, 면역조절치료 중 혈장교환술,^{44,61,62} 면역글로블린 정맥주사,^{60,61,63-68} 스테로이드,^{44,60-62} azathioprine,^{44,61} rituximab,^{44,61} mycophenolate mofetil^{61,62} 등의 효과가 보고되었다.

일부 환자는 치료 후 완전히 회복되기도 하지만^{63,64} 치료에 반응하지 않는 환자들도 있고 이 경우에는 여러 면역조절치료를 병행하기도 한다.⁶⁰⁻⁶²

결론

AAG는 급성, 아급성, 만성으로 나타날 수 있고 기립저혈압, 위장관운동장애, 동공빛반사 소실 등 범자율신경장애가 나타나는 면역매개질환으로 치료가 가능한 질환이다. 약 반수의 AAG 환자에서 ganglionic AchR Ab가 양성이고 이 항체는 AAG의 병인으로 생각된다. 그러나 ganglionic AchR Ab가 음성이라 하더라도 AAG의 진단을 배제할 수는 없으므로 감각이나 운동장애가 동반되지 않는 자율신경장애를 보이는 환자에서 꼭 염두에 두어야 하고, 만성경과를 보이는 환자는 PAF와의 감별이 어려우므로 기존에

PAF로 진단받은 환자에서 ganglionic AchR Ab 검사를 고려해 볼 만하다. 향후 AAG 치료에 대한 전향적인 연구가 시행되어야 하겠고 빈도가 낮은 질환이므로 다기관 연구가 필요하겠다.

REFERENCES

- Nakane S, Higuchi O, Koga M, Kanda T, Murata K, Suzuki T, et al. Clinical features of autoimmune autonomic ganglionopathy and the detection of subunit-specific autoantibodies to the ganglionic acetylcholine receptor in Japanese patients. *PLoS One* 2015;10:e0118312.
- Vernino S, Low PA, Fealey RD, Stewart JD, Farrugia G, Lennon VA. Autoantibodies to ganglionic acetylcholine receptors in autoimmune autonomic neuropathies. *N Engl J Med* 2000;343:847-855.
- Young RR, Asbury AK, Adams RD, Corbett JL. Pure pan-dysautonomia with recovery. *Trans Am Neurol Assoc* 1969;94:355-357.
- Young RR, Asbury AK, Corbett JL, Adams RD. Pure pan-dysautonomia with recovery. Description and discussion of diagnostic criteria. *Brain* 1975;98:613-636.
- Suarez GA, Fealey RD, Camilleri M, Low PA. Idiopathic autonomic neuropathy: clinical, neurophysiologic, and follow-up studies on 27 patients. *Neurology* 1994;44:1675-1682.
- Muppidi S, Vernino S. Autoimmune autonomic failure. *Handb Clin Neurol* 2013;117:321-327.
- Sandroni P, Vernino S, Klein CM, Lennon VA, Benrud-Larson L, Sletten D, et al. Idiopathic autonomic neuropathy: comparison of cases seropositive and seronegative for ganglionic acetylcholine receptor antibody. *Arch Neurol* 2004;61:44-48.
- Besnard M, Faure C, Fromont-Hankard G, Ansart-Pirenne H, Peuchmaur M, Cezard JP, et al. Intestinal pseudo-obstruction and acute pandysautonomia associated with Epstein-Barr virus infection. *Am J Gastroenterol* 2000;95:280-284.
- Yahr MD, Frontera AT. Acute autonomic neuropathy. Its occurrence in infectious mononucleosis. *Arch Neurol* 1975;32:132-133.
- Neville BG, Sladen GE. Acute autonomic neuropathy following primary herpes simplex infection. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1984;47:648-650.
- Pavesi G, Gemignani F, Macaluso GM, Ventrua P, Magnani G, Fiocchi A, et al. Acute sensory and autonomic neuropathy: possible association with coxsackie B virus infection. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;55:613-615.
- Vernino S, Sandroni P, Singer W, Low PA. Invited Article: Autonomic ganglia: target and novel therapeutic tool. *Neurology* 2008;70:1926-1932.
- Yokote H, Saitou Y, Kanda T, Mizusawa H. Pure pandysautonomia associated with interferon-alpha therapy. *J Neurol* 2007;254:961-962.
- Klein CM, Vernino S, Lennon VA, Sandroni P, Fealey RD, Benrud-Larson L, et al. The spectrum of autoimmune autonomic neuropathies. *Ann Neurol* 2003;53:752-758.
- Sandroni P, Low PA. Other autonomic neuropathies associated with ganglionic antibody. *Auton Neurosci* 2009;146:13-17.
- Winston N, Vernino S. Autoimmune autonomic ganglionopathy. *Front Neurol Neurosci* 2009;26:85-93.
- Koike H, Watanabe H, Sobue G. The spectrum of immune-mediated autonomic neuropathies: insights from the clinicopathological features. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013;84:98-106.
- Iodice V, Sandroni P. Autonomic neuropathies. *Continuum (Minneapolis)* 2014;20(5 Peripheral Nervous System Disorders):1373-1397.
- Lindstrom J. Autoimmune diseases involving nicotinic receptors. *J Neurobiol* 2002;53:656-665.
- Albuquerque EX, Pereira EF, Alkondon M, Rogers SW. Mammalian nicotinic acetylcholine receptors: from structure to function. *Physiol Rev* 2009;89:73-120.
- Wang N, Orr-Urtreger A, Korczyn AD. The role of neuronal nicotinic acetylcholine receptor subunits in autonomic ganglia: lessons from knockout mice. *Prog Neurobiol* 2002;68:341-360.
- Skok MV, Voitenko LP, Voitenko SV, Lykhmus EY, Kalashnik EN, Litvin TI, et al. Alpha subunit composition of nicotinic acetylcholine receptors in the rat autonomic ganglia neurons as determined with subunit-specific anti-alpha(181-192) peptide antibodies. *Neuroscience* 1999;93:1427-1436.
- Drachman DB. Myasthenia gravis. *N Engl J Med* 1994;330:1797-1810.
- Tzartos SJ, Lindstrom JM. Monoclonal antibodies used to probe acetylcholine receptor structure: localization of the main immunogenic region and detection of similarities between subunits. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1980;77:755-759.
- Tzartos SJ, Barkas T, Cung MT, Mamalaki A, Marraud M, Orlewski P, et al. Anatomy of the antigenic structure of a large membrane autoantigen, the muscle-type nicotinic acetylcholine receptor. *Immunit Rev* 1998;163:89-120.
- Kostelidou K, Trakas N, Tzartos SJ. Extracellular domains of the beta, gamma and epsilon subunits of the human acetylcholine receptor as immunoadsorbents for myasthenic autoantibodies: a combination of immunoadsorbents results in increased efficiency. *J Neuroimmunol* 2007;190:44-52.
- Ragheb S, Mohamed M, Lisak RP. Myasthenia gravis patients, but not healthy subjects, recognize epitopes that are unique to the epsilon-subunit of the acetylcholine receptor. *J Neuroimmunol* 2005;159:137-145.
- Sideris S, Lagoumintzis G, Kordas G, Kostelidou K, Sotiriadis A, Poulas K, et al. Isolation and functional characterization of anti-acetylcholine receptor subunit-specific autoantibodies from myasthenic patients: receptor loss in cell culture. *J Neuroimmunol* 2007;189:111-117.
- Vernino S, Lindstrom J, Hopkins S, Wang Z, Low PA, Muscle Study Group. Characterization of ganglionic acetylcholine receptor autoantibodies. *J Neuroimmunol* 2008;197:63-69.
- Lennon VA, Ermilov LG, Szurszewski JH, Vernino S. Immunization with neuronal nicotinic acetylcholine receptor induces neurological autoimmune disease. *J Clin Invest* 2003;111:907-913.
- Vernino S, Low PA, Lennon VA. Experimental autoimmune autonomic neuropathy. *J Neurophysiol* 2003;90:2053-2059.
- Vernino S, Ermilov LG, Sha L, Szurszewski JH, Low PA, Lennon VA. Passive transfer of autoimmune autonomic neuropathy to mice. *J Neurosci* 2004;24:7037-7042.
- Gibbons CH, Freeman R. Antibody titers predict clinical features of autoimmune autonomic ganglionopathy. *Auton Neurosci* 2009;146:8-12.

34. Wang Z, Low PA, Jordan J, Freeman R, Gibbons CH, Schroeder C, et al. Autoimmune autonomic ganglionopathy: IgG effects on ganglionic acetylcholine receptor current. *Neurology* 2007;68:1917-1921.
35. Vernino S, Lennon VA. Autoantibody profiles and neurological correlations of thymoma. *Clin Cancer Res* 2004;10:7270-7275.
36. McKeon A, Lennon VA, Lachance DH, Fealey RD, Pittock SJ. Ganglionic acetylcholine receptor autoantibody: oncological, neurological, and serological accompaniments. *Arch Neurol* 2009;66:735-741.
37. Iodice V, Kimpinski K, Vernino S, Sandroni P, Low PA. Immunotherapy for autoimmune autonomic ganglionopathy. *Auton Neurosci* 2009;146:22-25.
38. Lucchinetti CF, Kimmel DW, Lennon VA. Paraneoplastic and oncologic profiles of patients seropositive for type 1 antineuronal nuclear autoantibodies. *Neurology* 1998;50:652-657.
39. Yu Z, Kryzer TJ, Griesmann GE, Kim K, Benarroch EE, Lennon VA. CRMP-5 neuronal autoantibody: marker of lung cancer and thymoma-related autoimmunity. *Ann Neurol* 2001;49:146-154.
40. Zochodne DW. Autonomic involvement in Guillain-Barre syndrome: a review. *Muscle Nerve* 1994;17:1145-1155.
41. Josephs KA, Silber MH, Fealey RD, Nippoldt TB, Auger RG, Vernino S. Neurophysiologic studies in Morvan syndrome. *J Clin Neurophysiol* 2004;21:440-445.
42. Loscher WN, Wanschitz J, Reiners K, Quasthoff S. Morvan's syndrome: clinical, laboratory, and in vitro electrophysiological studies. *Muscle Nerve* 2004;30:157-163.
43. Goldstein DS, Holmes C, Dendi R, Li ST, Brentzel S, Vernino S. Pandysautonomia associated with impaired ganglionic neurotransmission and circulating antibody to the neuronal nicotinic receptor. *Clin Auton Res* 2002;12:281-285.
44. Schroeder C, Vernino S, Birkenfeld AL, Tank J, Heusser K, Lipp A, et al. Plasma exchange for primary autoimmune autonomic failure. *N Engl J Med* 2005;353:1585-1590.
45. Kondo T, Inoue H, Usui T, Mimori T, Tomimoto H, Vernino S, et al. Autoimmune autonomic ganglionopathy with Sjogren's syndrome: significance of ganglionic acetylcholine receptor antibody and therapeutic approach. *Auton Neurosci* 2009;146:33-35.
46. Pavlakis PP, Alexopoulos H, Kosmidis ML, Stamboulis E, Routsias JG, Tzartos SJ, et al. Peripheral neuropathies in Sjogren syndrome: a new reappraisal. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011;82:798-802.
47. Mori K, Iijima M, Koike H, Hattori N, Tanaka F, Watanabe H, et al. The wide spectrum of clinical manifestations in Sjogren's syndrome-associated neuropathy. *Brain* 2005;128(Pt 11):2518-2534.
48. Goto H, Matsuo H, Fukudome T, Shibuya N, Ohnishi A, Nakamura H. Chronic autonomic neuropathy in a patient with primary Sjogren's syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;69:135.
49. Amaral TN, Peres FA, Lapa AT, Marques-Neto JF, Appenzeller S. Neurologic involvement in scleroderma: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum* 2013;43:335-347.
50. Streifler JY, Molad Y. Connective tissue disorders: systemic lupus erythematosus, Sjogren's syndrome, and scleroderma. *Handb Clin Neurol* 2014;119:463-473.
51. Ramos-Remus C, Duran-Barragan S, Castillo-Ortiz JD. Beyond the joints: neurological involvement in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2012;31:1-12.
52. Stojanovich L, Milovanovich B, de Luka SR, Popovich-Kuzmanovich D, Bisenich V, Djukanovich B, et al. Cardiovascular autonomic dysfunction in systemic lupus, rheumatoid arthritis, primary Sjogren syndrome and other autoimmune diseases. *Lupus* 2007;16:181-185.
53. Stacher G, Merio R, Budka C, Schneider C, Smolen J, Tappeiner G. Cardiovascular autonomic function, autoantibodies, and esophageal motor activity in patients with systemic sclerosis and mixed connective tissue disease. *J Rheumatol* 2000;27:692-697.
54. Matsui M, Akiguchi I, Kameyama M. Case of acute polyradiculoneuropathy with various autonomic symptoms and amenorrhea-galactorrhea syndrome. *Rinsho Shinkeigaku* 1983;23:526-530.
55. Inoue Y, Motegi T, Yuasa T, Atsumi T, Miyatake T. Acute autonomic and sensory neuropathy associated with galactorrhea-amenorrhea syndrome and intractable anorexia. *Rinsho Shinkeigaku* 1989;29:1265-1271.
56. Fukuda M, Morimoto T, Matsuda H, Nagao H, Wakamoto H, Ohnishi A. A case of acute idiopathic pandysautonomia with SIADH. *No To Hattatsu* 1995;27:41-46.
57. Vernino S, Cheshire WP, Lennon VA. Myasthenia gravis with autoimmune autonomic neuropathy. *Auton Neurosci* 2001;88:187-192.
58. Rakocevic G, Barohn R, McVey AL, Damjanov I, Morte PD, Vernino S, et al. Myasthenia gravis, thymoma, and intestinal pseudo-obstruction: a case report and review. *J Clin Neuromuscul Dis* 2003;5:93-95.
59. Hopkins A, Neville B, Bannister R. Autonomic neuropathy of acute onset. *Lancet* 1974;1:769-771.
60. Koike H, Hashimoto R, Tomita M, Kawagashira Y, Iijima M, Koyano S, et al. The spectrum of clinicopathological features in pure autonomic neuropathy. *J Neurol* 2012;259:2067-2075.
61. Iodice V, Kimpinski K, Vernino S, Sandroni P, Fealey RD, Low PA. Efficacy of immunotherapy in seropositive and seronegative putative autoimmune autonomic ganglionopathy. *Neurology* 2009;72:2002-2008.
62. Gibbons CH, Vernino SA, Freeman R. Combined immunomodulatory therapy in autoimmune autonomic ganglionopathy. *Arch Neurol* 2008;65:213-217.
63. Smit AA, Vermeulen M, Koelman JH, Wieling W. Unusual recovery from acute panautonomic neuropathy after immunoglobulin therapy. *Mayo Clin Proc* 1997;72:333-335.
64. Venkataraman S, Alexander M, Gnanamuthu C. Postinfectious pandysautonomia with complete recovery after intravenous immunoglobulin therapy. *Neurology* 1998;51:1764-1765.
65. Lukkarinen H, Peltola V. Influenza A induced acute autonomic neuropathy in an adolescent. *Pediatr Neurol* 2010;43:425-426.
66. Quan D, Rich MM, Bird SJ. Acute idiopathic dysautonomia: electrophysiology and response to intravenous immunoglobulin. *Neurology* 2000;54:770-771.
67. Mericle RA, Triggs WJ. Treatment of acute pandysautonomia with intravenous immunoglobulin. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 62:529-531.
68. Heafield MT, Gammage MD, Nightingale S, Williams AC. Idiopathic dysautonomia treated with intravenous gammaglobulin. *Lancet* 1996;347:28-29.