

## Síndrome de la Persona Rígida: Reporte de un caso. Stiff Person Syndrome: Case Report

Francisco Javier Castro Apodaca<sup>1,4,\*</sup>, Mitzi Lizbet González Díaz<sup>2</sup>, Jesús Javier Martínez García<sup>3</sup>, Juan Carlos Delgado Uriarte<sup>1</sup>, Dalia Magaña Ordorica<sup>4</sup>, Javier Abednego Magaña Gómez<sup>4</sup>, Yuridia Lizet Cháidez Fernández<sup>4</sup>, Gloria María Peña García<sup>5</sup>.

<sup>1</sup>Hospital General de Culiacán Dr. Bernardo J. Gastélum.

<sup>2</sup>IMSS Clínica No. 49, Los Mochis Sinaloa, México.

<sup>3</sup>Centro de Investigación y Docencia del Hospital Civil de Culiacán (CIDOCS/UAS)

<sup>4</sup>Unidad Académica de Ciencias de la Nutrición y gastronomía, Universidad Autónoma de Sinaloa.

<sup>5</sup>Universidad Autónoma de Sinaloa, Hospital General Dr. Martiniano Carvajal y Universidad del Pacífico Norte

DOI <http://dx.doi.org/10.28960/revmeduas.2007-8013.v8.n4.005>

Recibido 20 Junio 2018, aceptado 22 Julio 2018

### RESUMEN

El Síndrome de la persona rígida (SPR), es una patología de origen inmunológica, caracterizada por un cuadro de rigidez dolorosa y espasmo muscular predominantemente axial, lo que genera una incapacidad física grave que afecta la vida diaria del paciente. RESUMEN DEL CASO: paciente masculino de 48 años de edad, con diabetes tipo 1, glucosa de 400 mg/dL en sangre capilar matutina. También presenta pérdida de peso, polifagia y bacteremia secundaria a un absceso en la región perianal, por lo cual es ingresado a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), en un hospital privado de su localidad. Tras su alta de la UCI, inicia con contracciones en la región dorsal a nivel del músculo trapecio, se le realizan pruebas de gabinete, tomografía computada de columna cervical, tórax, abdomen y pelvis, con límites topográficos normales. Se sospecha de posible Síndrome de la persona rígida y se solicita prueba de anticuerpo contra el ácido glutámico descarboxilasa (anti-GAD).

### PALABRAS CLAVES

Síndrome del persona rígida (SPR), Anti-GAD, diabetes mellitus tipo 1 (DM1), autoinmune.

### SUMMARY

Stiff-person syndrome (SPR), is a disease of immunological origin, characterized by symptoms of painful muscle spasm stiffness and axial predominance. The muscular alteration generates a serious physical disability that affects the daily life of the patient. CASE SUMMARY, male patient age 48 who was diagnosed diabetic, managing glucose levels of 400 mg/dL in capillary blood sample taken in the morning, weight loss and polyphagia, exhibits a secondary bacteremia an abscess in the perianal region, which is admitted to the intensive care unit (ICU) in a private hospital. After being discharged from the ICU, begins with contractions in the dorsal level trapezius region will tests for cabinet, Computed tomography cervical spine, thorax, abdomen and pelvis, with normal topographic boundaries. It is suspected of possible Stiff person syndrome and glutamic acid decarboxylase autoantibodies test (anti-GAD) is requested.

### KEYWORDS

Stiff-person syndrome (SPR), Anti-GAD, diabetes mellitus type 1 (DM 1), autoimmune.

## INTRODUCCIÓN

El cuadro del síndrome de la persona rígida (SPS), es un cuadro neurológico descrito por primera vez por Moersch y Woltman en la Clínica Mayo en 1956, en 14 pacientes con espasmos de músculos del área de la espalda, abdomen y cadera<sup>1-7</sup>.

Se describe como una entidad de etiología idiopática, en la cual el paciente refiere rigidez dolorosa con predominio en la musculatura axial fluctuante y progresiva, con ausencia de signos de enfermedad a nivel cerebral o médula espinal, pero con fibrilaciones y fasciculaciones, con exámenes neurológicos usualmente normales así como tomografía y resonancia magnética de sistema nervioso central normales<sup>1-4, 6-8</sup>.

El SPR, es una patología autoinmune, mediada por anticuerpos anti-ácido glutámico

\*Correspondencia, observaciones y sugerencias: a LN Francisco Javier Castro Apodaca, al Hospital General de Culiacán, en Aldama esq. con Nayarit S/N, Col Rosales, Culiacán Sinaloa. Tel: (667) 716-9810. Correo electrónico [Infranciscocastro@hotmail.com](mailto:Infranciscocastro@hotmail.com)

descarboxilasa (Anti-GAD), enzima que convierte el ácido glutámico en el neurotransmisor inhibitorio ácido gamma-aminobutírico (GABA), presente en el cerebro y el cordón espinal<sup>4, 6</sup>. Se sospecha del origen autoinmune por 1) presencia de anti-GAD, que limita la síntesis del neurotransmisor GABA y por 2) la asociación de la enfermedad con otras patologías autoinmunes, como *diabetes mellitus 1*<sup>1-3, 6</sup>. La ácido glutámico descarboxilasa (GAD), es sintetizada principalmente en neuronas GABAérgicas presinápticas, en el sistema nervioso central y en las células  $\beta$  de los islotes de Langerhans en el páncreas. Los anti-GAD se han encontrado en alrededor del 60-80% de los pacientes diagnosticados con el SPR<sup>1-6, 8, 9</sup>. Se han reportado complicaciones como ansiedad, depresión, fracturas patológicas, rupturas musculares, disfagia y en etapas avanzadas la respiración también se ve afectada, dentro de las limitaciones que se encuentran en esta patología son marcha robótica, así como una disminución en la funcionabilidad de extremidades inferiores y columna lumbar<sup>6</sup>. El tratamiento del SPR se realiza con diazepam, vigabatrin, baclofeno, inmunoglobulinas intravenosas (IgIV) y plasmaféresis<sup>1, 6</sup>.

## EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia de esta patología se estima en alrededor de 1/1'000,000 de personas, sin una predisposición racial, con una relación 2:1 entre

mujeres: hombres, así mismo se estima que la edad promedio de diagnóstico es entre los 35-50 años de edad y se ha visto relacionada con sujetos que presentan diabetes tipo 1<sup>2, 5, 8, 9</sup>.

## FISIOPATOLOGÍA

El SPR se asocia con anti-GAD. La GAD es la enzima responsable de convertir el glutamato a GABA y existe en dos isoformas: GAD65 y GAD67<sup>7</sup>. La función de ambas está sincronizada para producir y regular los niveles fisiológicos de GABA; GAD67 produce los niveles basales de GABA, mientras que GAD65 juega un rol importante al producir GABA cuando es requerido en situaciones de estrés<sup>2, 9</sup>. La producción de anticuerpos se observa en primera instancia contra GAD65 y no contra GAD67; se han hecho reportes que los anti-GAD tiene como diana en el 60% de los pacientes el anti-GAD65. El GABA es el neurotransmisor inhibitorio más importante a nivel del cerebro y médula espinal, lo que explica los síntomas de rigidez y los excesivos espasmos musculares. Éste es sintetizado en neuronas GABAérgicas en el sistema nervioso central y en las células  $\beta$  del páncreas, razón por la cual se asocia a diabetes mellitus tipo 1, en quienes se encuentra los niveles de anti-GAD entre 50-100 UI/mL<sup>2</sup>. Aproximadamente el 70% de los pacientes con SPR presenta niveles elevados de anti-GAD, además de anticuerpos contra proteínas sinápticas

y proteínas asociadas a receptores GABA (GABARAP), que están involucradas en la endocitosis, reciclaje y mantenimiento de vesículas y receptores sinápticos<sup>2</sup>.

## TRATAMIENTO

El tratamiento (**Tabla 1**) es a base de benzodiazepinas, como diazepam o clonazepam, antiespasmódicos como baclofen o dantrolene. En vista de la naturaleza autoinmunitaria del SHR, se pueden utilizar inmunosupresores como esteroides y rituximab, así como plasmaféresis y gammaglobulinas intravenosas<sup>2-4, 9</sup>.

FÁRMACO	ACCIÓN	DOSIS	EFFECTOS SECUNDARIOS
Fármacos para el tratamiento de los síntomas			
Benzodiazepinas ejemplo diazepam, Clonazepam	GABA- $\alpha$ agonista	Diazepam 5-100 mg Clonazepam 1-6 mg	Sueño, vértigo, disartria, depresión respiratoria
Baclofen	GABA- $\beta$ agonista	Vía hora 5-60 mg Intratecal 50-800 $\mu$ g/día	Somnolencia y vértigo
Antiepilépticos ejemplo levetiracetam, gabapentin	Acción GABAérgica	Levetiracetam 2000 mg Gabapentin 3600 mg	Variables
Otras opciones: tizandine, dantrolene, toxina botulínica, fármacos que modulan el proceso inmunológico			
IgIV	Desconocida	2g/kg	Anafilaxia, trombos, cefalea, meningitis aséptica

Cambio de plasma	Desconocida	5-6 cambios	Hipotensión, reacciones alérgicas, inmunosupresión severa
Rituximab	Depleción de células $\beta$	2 g	Arritmias, reacciones alérgicas en la piel (síndrome de Stevens-Johnson y progresiva leucoencefalopatía multifocal.

Información adaptada de Hadavi y cols.<sup>4</sup>

## PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente masculino de 48 años de edad, mexicano, casado, escolaridad graduado de ingeniería electrónica, con buenos hábitos higiénico-dietéticos, tabaquismo positivo desde los 20 años, presentes hasta la actualidad con un consumo de 6 a 7 cigarros al día, etilismo nulo, con actividad física limitada por rigidez presente, con marcha robótica. Niega alergias, hipertensión arterial y dislipidemias, sin patología prostática. Refiere que en su familia padecen anemia megaloblástica un hermano, tía paterna con diabetes mellitus tipo 2, hermano con hipertensión arterial sistémica; por la rama materna refiere familiar con cáncer cérvico-uterino y Alzheimer. Fue intervenido quirúrgicamente por fístula anal y resección de quiste sebáceo en brazo y cuello. Inicia en julio con fatiga, astenia,

adinamia, acude con médico general con hallazgo de glucemia de 388 mg/dL con esquema a base de insulina con NPH 40-0-20, refiere haber iniciado con dolor de cuello y espalda que lo califica como intenso 10/10, con internamiento hospitalario por una semana hasta que logran manejo del dolor. Hasta el 17 de septiembre, persiste con dolor de cuello; ante posible SPR se solicitan *anti-GAD*, con tratamiento actual de Atempator tabletas 200 mg una cada 12 horas, Diazepam 10 mg media tableta cada 12 horas, Gabapentina/Tramadol cápsulas 300 mg/25 mg una cada 12 horas, Clonazepam 2.5 mg/mL 5 gotas por razón necesaria, Sirdalud tabletas 2 mg una cada 8 horas por razón necesaria, Pantoprazol comprimidos 40 mg una cada 24 horas. Hallazgo de hipotiroidismo en tratamiento con Cynoplus 1 cada 24 horas. Mejoría clínica evidente, permite mayor movilidad. El 13 de octubre del mismo año a la exploración física presenta rigidez de nuca, limitación en flexión y extensión cervical, cuello con tiroides palpable límites normales, firme, bordes regulares, no se identifica nodulaciones a palpación, no adenomegalias. Limitación en los arcos de movimiento de los miembros superiores, campos pulmonares sin compromiso aparente, abdomen asignológico. Reflejos osteotendinosos en ambos brazos conservados, limitación para flexión del tronco, extremidades hipotróficas, sin edema.

Los resultados de estudios de laboratorio mostraron concentraciones de péptido C 0.1 ng/mL, insulina 14.3 uUI/ml, T3 0.63 g/dL, T3 total 3.81 pg/dL, T4 libre 1.34ng/dL, T4 total 7.02 ng/dL, TSH 0.05 mU/L, ácido fólico 19.72 ng/mL, Vitamina B12 12,200 pg/dL, cortisol 18.51ug/dL, glucosa 329 mg/dL, Cr 0.8 mg/dL, ácido úrico de 3.6 mg/dL, CLT 123 mg/dL, HDL 29 mg/dL, LDL 79 mg/dL, TGL 82 mg/dL. El 6 de noviembre de 2013 Anti-GAD +190 UI/mL. En resumen, se trata de paciente con DM1, con anti-GAD positiva, evidencia de actividad autoinmune a nivel de tiroides, encontrando supresión excesiva de TSH, probablemente asociada a administración de combinación de levotiroxina con liotironina, por lo cual se suspendió la administración de tratamiento combinado, dejando exclusivamente levotiroxina y hasta ese momento sin evidencia de afección adrenal. Con respecto al SHR, actualmente con mejoría clínica con múltiple tratamiento, a consideración uso de Ig IV con base en la evolución. Plan de tratamiento Tresiba 48 UI subcutánea cada 24 horas y Eutirox 100 µg una cada 24 horas.

## DISCUSIÓN

El síndrome de la persona rígida es un desorden neurológico de difícil diagnóstico desde el punto de vista clínico, caracterizado por una rigidez, que a menudo no desaparece y genera espasmos dolorosos, en algunos casos se

agregan complicaciones respiratorias, alteraciones de la marcha y hospitalizaciones frecuentes<sup>1,8</sup>. En esta patología se encuentran elevados los anticuerpos anti-GAD en 60% de los pacientes, indicador considerado como el estándar de oro, lo que conduce al diagnóstico del SPR<sup>2</sup>. La GAD es una enzima que cataliza la descarboxilación del GABA, el cual es un neurotransmisor inhibitorio en el sistema nervioso central<sup>3,7</sup>. El deterioro de las vías GABA-érgicas por la disminución de GABA en el cerebro, conduce a la excesiva actividad excitadora de las neuronas motoras de la médula, dando como resultado rigidez y espasmos que identifican a la persona con SPR<sup>7</sup>.

Esta patología se asocia a enfermedades de origen inmunológico como diabetes mellitus tipo 1 debido a que los anti-GAD además de reconocer GAD, reconocen también una proteína de las células de los islotes de Langerhans de 60 kDa, presente en el suero de aproximadamente el 80% de los nuevos casos de DM1, esto incluso mucho antes de la aparición de la enfermedad<sup>1,7</sup>. A pesar de la relación que existe entre la DM1 y el SHR, esta última es una condición extraordinariamente rara, una explicación son los títulos de anticuerpos de anti-GAD que se elevan más de 100-500 veces en comparación con la DM1<sup>7</sup>.

El tratamiento del SPR se basa en la patogénesis por lo cual se indican dos tipos de tratamientos: 1) fármaco GABA-agonistas y 2)

agentes inmunosupresores o inmunomoduladores<sup>2,4,7</sup>. Siendo la terapia inicial las benzodiacepinas que aumentan el efecto GABA en los receptores GABA-A, también se puede usar baclofeno. El tratamiento inmunosupresor se debe reservar para los casos graves<sup>2</sup>.

En nuestro caso el paciente fue diagnosticado inicialmente con DM1, posteriormente presentó limitaciones en su actividad por la presencia de rigidez de inicio en cuello y espalda con una intensidad de 10/10, se decide iniciar tratamiento con Atempator tabletas 200 mg una cada 12 horas, Diazepam 10 mg media tableta cada 12 horas, Gabapentina/Tramadol capsulas 300 mg/25 mg una cada 12 horas, Clonazepam 2.5 mg/mL 5 gotas por razón necesaria, Sirdalud tabletas 2 mg una cada 8 horas por razón necesaria, Pantoprazol comprimidos 40 mg una cada 24 horas. Hallazgo de hipotiroidismo en tratamiento con Cynoplus 1 cada 24 horas, con lo cual se obtuvo una mejoría clínica que le permitió mayor movilidad, aun cuando no pudo regresar a sus actividades diarias.

## CONCLUSIÓN

El tratamiento farmacológico del SPR no desaparece los cuadros espasmódicos dolorosos y, en algunos casos se agregan complicaciones, se requiere de hospitalizaciones frecuentes y se observa alteración de la marcha. Esta condición es una entidad incapacitante, debido a que li-

mita las actividades laborales. Se ven implicados cambios sociales como aislamiento y problemas económicos. Sin embargo uno de los problemas más graves que se presentan por el daño y la rápida progresión de la enfermedad, es el estado de invalidez, afectando a personas en edad productiva. No existe cura para esta patología, el tratamiento se considera paliativo.

### Referencias

1. Fernandes M, Munhoz RP, Carrilho PEM, Arruda WO, Lorenzoni PJ, Scola RH, et al. Neurological disorders associated with glutamic acid decarboxylase antibodies: a Brazilian series. *Arq Neuropsiquiatr*. 2012;70(9):657-61.
2. Goran R, Kay FM. Autoimmune stiff person syndrome and related myelopathies: Understanding of electrophysiological and immunological processes. *Muscle Nerve*. 2012;45(5):623-34.
3. Urban GJ, Friedman M, Ren P, Törn C, Fex M, Hampe CS, et al. Elevated serum GAD65 and GAD65-GADA immune complexes in Stiff Person Syndrome. *Sci Rep*. 2015;5:11196.
4. Hadavi S, Noyce AJ, Leslie RD, Giovannoni G. Stiff person syndrome. *Pract Neurol*. 2011;11(5):272-82.
5. Holmøy T, Geis C. The immunological basis for treatment of stiff person syndrome. *J Neuroimmunol*. 2011;231(1):55-60.
6. Levy LM, Dalakas MC, Floeter MK. The stiff-person syndrome: an autoimmune disorder affecting neurotransmission of gamma-aminobutyric acid. *Ann Intern Med*. 1999;131(7):522-30.
7. Liran O, Kots E, Amital H. stiff Person syndrome: a tough and rigid case. *Isr Med Assoc J*. 2015;17(4):261-2.
8. García CP, Borrayo YC, Acevedo ML. Síndrome de persona rígida y estado de invalidez. Reporte de un caso. *Rev Cub Salud Trabajo*. 2011;12(1):66-70.
9. Alexopoulos H, Dalakas MC. A critical update on the immunopathogenesis of Stiff Person Syndrome. *Eur J Clin Invest*. 2010;40(11):1018-25.