



Reporte de caso

Síndrome de la Persona Rígida

Fernando Gracia*, Vietnam Ríos**, Juan Altafulla***

Palabras claves:

Persona Rígida, anticuerpo anti-GAD, contractura muscular.

Keywords:

Stiff-Person, anti-GAD antibody, muscle spasm.

*Servicio de Neurología,
Hospital Santo Tomás,
Panamá. Decano de la
Facultad de Ciencias de la
Salud, Universidad
Interamericana de Panamá. **
Servicio de Medicina Interna,
Hospital Santo Tomás,
Panamá. ***Residente de
Neurocirugía, Hospital Santo
Tomás. Panamá.

Correspondencia a:
Dr. Fernando Gracia

Correo electrónico:
fegra@medicospaitilla.com

Resumen

El Síndrome de la Persona Rígida (SPR), también conocido como Tétano Autoinmune, es una condición clínica poco frecuente en la cual se ven afectados tanto la musculatura agonista como la antagonista de miembros superiores e inferiores y la columna cervico-torácica. Afecta más a mujeres que a hombres. Los síntomas aparecen entre la segunda a quinta década de la vida y pueden ser desencadenados por niveles altos de estrés tanto emocional como físico. Su fisiopatología permanece aún sin entenderse completamente, pero se ha demostrado la relación con la presencia de anticuerpos anti glutamato descarboxilasa y sus variantes GAD65 y GAD67 con esta enfermedad. Los primeros síntomas se presentan de forma trivial como rigidez nuchal, cefalea y contracturas musculares y de no ser tratado a tiempo puede llevar al paciente a un opistótonos, comprometiendo los músculos de la ventilación y por ende poniendo en riesgo la vida del paciente. Este es el primer caso de SPR hasta donde es de nuestro conocimiento, con anticuerpo anti-glutamato descarboxilasa positivo en Panamá.

Abstract

Stiff Person Syndrome (SPS), also known as Autoimmune Tetanus, is a rare condition, which affects both, agonist and antagonist muscle groups of the upper and lower limbs and the cervical-thoracic spine. SPS affects both genders but is more frequent in women; symptoms appear between 20-50's, triggered by emotional and physical stress. Its pathophysiology remains uncertain, but a relation between antibodies against glutamate acid decarboxylase, and its two variants GAD65 and GAD67 serum levels and manifestation of the disease has been shown. Symptoms appear in a casual form of cervicalgia with cervical rigidity, headaches, and muscle spasms that can evolve into opisthotonus therefore compromising ventilatory muscles becoming a life-threatening situation. To our knowledge, this is the first case of SPS in Panama with a positive glutamate acid decarboxylase antibody.

HISTORIA**Caso Clínico**

Paciente femenina de 26 años de edad, con historia de dos semanas de evolución con contracturas musculares persistentes en forma progresiva y dolorosa de la región cervical, tronco y miembros inferiores, adoptando posición de opistótonos, el cual se presentaba en forma periódica durante el día no así durante la noche. Se asociaba además, a cefalea generalizada persistente y

dolores musculares inclusive en reposo. Las contracturas se exacerban a la leve palpación de cualquier grupo muscular especialmente la pared abdominal y al ruido de moderada intensidad. Su examen físico y neurológico fueron esencialmente normales. La marcha era realizada con dificultad por una exagerada lordosis y espasmos musculares generalizados. Debido a las severas contracturas y a la dificultad respiratoria, amerito el ingreso a

cuidados intensivo y asistencia ventilatoria. El diagnóstico de ingreso fue un probable tétano infeccioso. Según los familiares, había presentado cuadro similar hacia aproximadamente 10 años, siendo tratada sintomáticamente y con mejoría completa.

Los exámenes de laboratorio incluyeron hemograma completo, química sanguínea, pruebas de función tiroidea y viral. Todos resultaron normales. Se descartó asociación a colagenopatias o a trombofilias.

No había evidencia de neoplasias. Se le realizaron resonancias magnéticas cerebrales y de columna cérvico – dorsal, las cuales fueron reportadas como normales. La electromiografía presentó unidades motoras normales pero con disparos continuos en el reposo de la musculatura agonista y antagonista. Las velocidades de conducción estaban dentro de límites normales. La prueba serológica por el anticuerpo anti-glutamato descarboxilasa (anti-GAD) fue positiva. La paciente fue tratada con diazepam, corticoides y gammaglobulina endovenosa con buena respuesta terapéutica.

Introducción

Es el primer informe de Síndrome de Persona Rígida (SPR) en nuestro país con anti-GAD positivo hasta donde es nuestro conocimiento. En estudios epidemiológicos, se ha reportado una prevalencia de 1 a 2 personas por millón y una incidencia de 1 por millón por año, afecta de 2 a 3 veces más a mujeres que hombres y usualmente debutan con síntomas entre la segunda y quinta década de la vida [1] En 1956 en la Clínica Mayo se describe un caso de "hombre rígido" y observaciones en 13 otros pacientes. En sus anotaciones describen espasmos musculares dolorosos, rigidez progresiva asociado a dificultad para la marcha y caídas en posición erecta incapaces de amortiguar el impacto [2].

Esta enfermedad ha sido clasificada en 3 grupos: Síndrome de Persona Rígida Clásico, Síndrome de Persona Rígida variable, el cual se subdivide en Focal o Segmen-

tario y la Encefalomiелitis Progresiva con Rigidez y Mio-clonías (EPRM). Este último grupo se caracteriza por rigidez axial y de extremidades asociado a mioclonías prominentes y diaforesis e hipertermia en conjunto con la presencia de anticuerpos anti receptor 1 Glicina (anti-GlyR) [3,4,5].

El diagnostico diferencial más importante debe hacerse con el tétano de etiología infecciosa. Hay que tener en cuenta que Síndrome de Persona Rígida paraneoplasica se asocia en un 10 % al SPS, manifestándose con rigidez de distribución rostro caudal, afectando mayormente la región cervical y las extremidades superiores, y es asociado a la presencia de anticuerpos anti-Antifisina [6,7]; a diferencia del SPS clásico el cual afecta más comúnmente el tronco y extremidades inferiores.

Fisiopatología del SPS Clásico

Hasta el momento no se conoce con certeza el mecanismo exacto que produce los signos y síntomas propios de SPS. Un origen central de los espasmos musculares parece ser la más indicada, al desaparecer estos durante el sueño, anestesia o bloqueo proximal de los nervios. Una de las teorías mas aceptadas es la agresión por parte del sistema inmune del hospedero hacia enzimas cruciales en la síntesis del acido gamma-amino butírico o GABA. El GABA es el mayor neurotransmisor inhibitorio del sistema nervioso central siendo sintetizado por 2 isoenzimas, cuya principal función es regular la síntesis de dicho neurotransmisor. Esto sugiere un desbalance entre estímulos inhibidores espinales y los excitadores de las moto neuronas alfa [8].

Este rol autoinmune fue propuesto primariamente en 1988 por Solimena et al., en donde asocian anticuerpos anti-GAD y SPS [9]. GAD actúa como enzima reguladora de la producción de GABA promoviendo la descarboxilación de L-glutamato a ácido y-aminobutírico. Las neuronas contienen 2 isoformas de esta enzima: una a nivel citoplasmático y constitucionalmente activa de 67 kDa (GAD67), encargada de la producción constante de GA-

Tabla 1. Criterios Diagnósticos

Criterios Mayores	Criterios Menores
1. Rigidez en la musculatura axial y de extremidades, prominentemente a nivel abdominal y toracolumbar desencadenando una deformidad fija (hiperlordosis).	1. AntiGAD65+ en suero por inmunocitoquímica, Western Blot
2. Espasmos dolorosos precipitados por el ruido, estrés emocional o estímulo táctil.	2. Mejoría clínica al ser tratado con Benzodiacepinas.
3. EMG: confirmando una actividad continua de la unidad motora tanto agonista como antagonista.	
4. Ausencia de otro desorden neurológico o discapacidad cognitiva que explique la rigidez.	

BA y otra que se encuentra asociada a la membrana sináptica de 65 kDa (GAD65) cuyo rol es el de suplir de GABA a la célula en situaciones en las cuales se requiere rápida inhibición postsináptica, como lo son cuando se somete el organismo a situaciones de estrés tanto físico como emocional.

Estas isoformas se encuentran codificadas en 2 genes, GAD1 y GAD2, localizados en el cromosoma 2q31.1 y 10p12 respectivamente. Anticuerpos anti-GAD principalmente antiGAD65 se pueden encontrar elevados (>1000 u/ml) en el 60-80-% de los pacientes con SPS clásico, siendo este uno de los criterios diagnósticos (tabla1).

Pacientes con otras patologías como Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1), Enfermedad de Batten, Síndrome Poliendocrino Autoinmune tipo 1, ataxia cerebelosa, epilepsia refractaria a medicamentos y Mioclonía Palatal también han sido asociados con anticuerpos anti-GAD [10]. Existe una estrecha relación entre SPS y DM1 mas no viceversa, ya que en el 30% de los pacientes con SPS también presentan DM1, pero solo 1 en 10.000 pacientes con DM1 presenta SPS; encontrándose estos anticuerpos tanto en el líquido cefalorraquídeo y en sangre (en pacientes con SPS y DM1), mientras que a su vez, pacientes con DM1 sin SPS solo se han encontrado niveles en sangre de anti-GAD [10].

Tratamiento

El tratamiento de esta compleja patología va dirigido a aliviar la sintomatología ya que en estos momentos no se cuenta con una cura definitiva. Entre los medicamentos recomendados están las benzodiacepinas y entre ellas el Diazepam.

A dosis de 50-250 mg/día con una media de 40 mg/día el Diazepam ha demostrado mejoría significativa. La plasmáferesis o gammaglobulina endovenosa son beneficiosas en algunos pacientes. El Baclofeno, un antagonista de receptores tipo B GABA administrado IV o intratecal para casos más severos y principalmente de EPRM ha demostrado ser eficaz.

En caso de fallas terapéuticas, el anticuerpo monoclonal anti-CD20 Rituximab a dosis 375 mg/m2 puede estar indicado [11].

Conclusión

El Síndrome de Persona Rígida debe tomarse en cuenta en el diagnóstico diferencial en pacientes con contracturas musculares generalizada, persistente y severa, principalmente con el tétano infeccioso. Su diagnóstico debe realizarse lo más temprano posible ya que de no darse el tratamiento específico, la vida del paciente puede estar seriamente comprometida.

REFERENCIAS

- [1] Dalakas MC. Stiff person syndrome: advances in pathogenesis and therapeutic interventions. *Curr Treat Options Neurol* 2009; 11:102–10.
- [2] Moersch FP, Woltman HW: Progressive fluctuating muscular rigidity and spasm ("stiff-man" syndrome): report of a case and some observations in 13 other cases. *Mayo Clin Proc* 1956, 31:421-427.
- [3] Campbell A M, Garland H. Sub acute myoclonic spinal neuronitis. *J Neurol Neurosug Psychiatry* 1956; 19:268–74.
- [4] Mas N, Saiz A, Leite MI, et al. Antiglycine-receptor encephalomyelitis with rigidity. *J Neurol Neurosug Psychiatry* 2011; 82:1399–401.
- [5] Piotrowicz A, Thümen A, Leite MI, et al. A case of glycine-receptor antibody-associated encephalomyelitis with rigidity and myoclonus (PERM): clinical course, treatment and CSF findings. *J Neurol* 2011; 258:2268–70.
- [6] Murinson BB, Murinson JB. Stiff-person syndrome with amphiphysin antibodies: distinctive features of a rare disease. *Neurology* 2008; 71:1955–8.
- [7] Pittock SJ, Lucchinetti CF, Parisi JE, et al. Amphiphysin autoimmunity: paraneoplastic accompaniments. *Ann Neurol* 2005; 58:96–107.
- [8] Christian Werner et al. Stiff person-syndrome IgG affects presynaptic GABAergic release mechanisms. *J Neural Transm* (2015) 122:357-362.
- [9] Solimena M, Folli F, Denis-Donini S, et al. Autoantibodies to glutamic acid decarboxylase in a patient with stiff-man syndrome, epilepsy, and type I diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1988; 318:1012–20.
- [10] Furlanos et al. Latent Autoimmune Diabetes in Stiff-Person Syndrome *Diabetes Care* 2014; 37:e214–e215.
- [11] McKeon A, Robinson MT, McEvoy KM, et al. Stiff-man syndrome and variants: clinical course, treatments, and outcomes. *Arch Neurol* 2012; 69:230–8.