

Síndrome de la persona rígida

Caso clínico y revisión de la literatura

Elsa Sofía Cabrera Espinosa, Guillermo Enríquez Coronel

*Servicio de Neurología, Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Div. "Manuel Ávila Camacho", Instituto Mexicano del Seguro Social, Puebla, México. 2 Norte No. 2404 Col. Centro CP 72000
Email: esce0989@gmail.com*

El síndrome de la persona rígida (SPR) es una patología neurológica caracterizada por la rigidez muscular axial y periférica, la presencia de espasmos musculares dolorosos y trastornos psiquiátricos como las fobias y la ansiedad. La fisiopatología no es clara y se piensa en un probable origen autoinmune debido a la asociación de esta entidad con otras patologías de dicha naturaleza. Clínicamente se reconocen la variante del síndrome del miembro rígido o pierna rígida (SPR focal o segmentaria), el síndrome de la persona rígida (presentación clásica), el síndrome de la persona rígida con sacudidas (Jerking stiff-man syndrome) y la encefalomiелitis progresiva (PERM, por sus siglas en inglés). Los anticuerpos anti glutamato descarboxilasa (anti-GAD) se emplean en el diagnóstico de la enfermedad pero no son patognomónicos, ya que se han asociado a casos de epilepsia farmacorresistente y ataxia cerebelosa. El tratamiento farmacológico incluye el empleo de benzodiacepinas, antiepilépticos, inmunoglobulinas e incluso rituximab.

Presentamos el caso clínico de una mujer de 71 años de edad con hipertensión arterial sistémica, quien inicia con caídas recurrentes de su plano de sustentación por sensación de rigidez en miem-

bros pélvicos. Es valorada por neurología y psiquiatría quienes diagnostican síndrome de fatiga crónica y depresión respectivamente. Posteriormente la rigidez asciende a abdomen acompañándose de espasmos musculares, mialgias y cianosis periférica, razón por la cual la paciente deambula con dispositivos de apoyo. Asimismo, la paciente presenta cuadros de agitación, ansiedad y fobia a desplazarse por sí misma. Fue referida por la sintomatología previa a nuestra Unidad Hospitalaria dos años después del inicio de los síntomas con los siguientes hallazgos a la exploración física: alerta, pares craneales normales, rigidez de cuatro extremidades y abdomen, movimientos espásticos y respuesta plantar extensora bilateral. Se diagnosticó síndrome de la persona rígida y se hospitalizó para administración de inmunoglobulina a dosis de 400 mg/kg/día. Se solicitó la determinación de anticuerpos anti glutamato descarboxilasa (anti-GAD), los cuales se reportaron con títulos de 148.58 UI/MI (Valor de referencia: < 10) y los estudios en búsqueda de neoplasias fueron negativos. Actualmente la paciente presenta rigidez generalizada, persistencia de los espasmos musculares y periodos alternos de dificultad respiratoria. Es completamente dependiente en sus actividades y permanece en silla de ruedas. Recibe

Aceptado: 23 julio 2016

inmunoglobulina IV cada seis meses, con la cual refiere mínima mejoría clínica. Recibe tratamiento farmacológico con clonazepam, valproato de magnesio, losartán y piracetam. En febrero de 2015 inició con ptosis palpebral, se solicitaron anticuerpos contra receptores de acetil colina los cuales son negativos (0.02) y está ingiriendo piridostigmina con mejoría parcial de la ptosis. Se realizó electromiografía de las cuatro extremidades con reporte de neuropatía sensoriomotora axonal en miembros pélvicos.

El síndrome de la persona rígida, síndrome del hombre rígido (SPS por sus siglas en inglés, Stiff-person syndrome) o síndrome de Moersch Woltman es una patología neurológica caracterizada por una rigidez progresiva de la musculatura axial y proximal de las extremidades, además de la presencia de espasmos dolorosos y trastornos de ansiedad y fobias¹.

La primera descripción de este síndrome la realizaron Moersch y Woltman en 1956, quienes presen-

Tabla 1. Espectro y especificidad de los anticuerpos presentes en el SPS.

1.- Títulos elevados de anticuerpos anti-GAD (<i>valores diez veces mayores que los hallados en diabetes</i>)
- Vistos en 80% de los casos de SPS.
- Encefalitis límbica
- Mioclonus y epilepsia del lóbulo temporal
- Encefalomiелitis progresiva con rigidez y mioclonus (PERM)
- Ataxia cerebelosa
- Movimientos oculares anormales con nistagmo y movimientos sacádicos anormales
- Neuromiotonía
- Enfermedad de Batten
2.- Títulos bajos de anticuerpos anti-GAD: diabetes mellitus insulino-dependiente.
3.- Anticuerpos anti-GABARAP: 65% de los casos de SPS.
4.- Anticuerpos anti-anfifisina: 5% de los SPS paraneoplásicos.
5.- Anticuerpos anti-gefirina: SPS paraneoplásico.
6.- Anticuerpos contra el receptor de glicina 1: 10% de los casos de SPS con espasmos musculares severos y fobias.
Tomado y modificado de: Dalakas MC. Progress and stiff challenges in understanding the role of GAD-antibodies in stiff-person syndrome. Exp Neurol 2013;247:303-7.

taron el caso de un masculino de 49 años de edad con esta patología y otros 13 casos similares². Epidemiológicamente se estima una incidencia de 1/1,000,000 con mayor afección en el género femenino y una edad de presentación entre los 40 y 50 años de edad, aunque se han documentado casos de afección en sujetos jóvenes y niños³.

Clínicamente la SPS se caracteriza por la rigidez de los músculos del tronco y las extremidades ocasionada por la contracción simultánea de los músculos agonistas y antagonistas; espasmos episódicos y trastornos de ansiedad y fobia a tareas específicas y a las caídas ocasionadas por la incapacidad propia de la enfermedad. 65% de los pacientes no realiza sus actividades cotidianas debido a la incapacidad generada por la enfermedad⁴.

Actualmente se reconocen diversas variantes del SPS: el síndrome del miembro rígido o pierna rígida (SPS focal o segmentaria), el síndrome de la persona rígida (presentación clásica), el síndrome de la persona rígida con sacudidas (Jerking stiff-man syndrome) y la encefalomiелitis progresiva⁵. La variante clásica es la más frecuente y tiene un inicio insidioso, progresivo y persistente. La rigidez y la contractura de los músculos paraespinales y abdominales ocasiona hiperlordosis que condiciona lumbalgia como primer síntoma, a la cual se suman la limitación en los movimientos dorsolumbares y la rigidez extrema, por lo que el paciente adopta una marcha lenta. Los espasmos componen otro de los síntomas del SPS, suelen ser espontáneos y se desencadenan por estímulos auditivos, visuales, táctiles o emocionales. Pueden

durar minutos y estar acompañados de dolor intenso. En ocasiones se acompañan de hipertensión arterial, midriasis, diaforesis y taquicardia, los cuales son marcadores de disfunción autonómica y se asocian a muerte súbita con una incidencia de hasta el 10%⁶. En el transcurso de la enfermedad, algunos pacientes pueden presentar otros signos y síntomas neurológicos como ataxia cerebelosa,

epilepsia (5-10% de los casos), movimientos oculares lentos, movimientos sacádicos deteriorados y nistagmo^{7,8} y una personalidad caracterizada por fobias, ansiedad, locuacidad, obsesión y repeticiones frecuentes, además de deterioro de las funciones cognitivas y afección de esfínteres⁹, constituyendo entonces lo que se denomina Síndrome de la persona rígida plus (SPS Plus)¹⁰.

TABLA 2. Medicamentos empleados en el Síndrome de la persona rígida

Fármaco	Dosis	Mecanismo de acción
Ansiolíticos		
Diazepam	5-100 mgs	
Clonazepam	2.5-6 mgs	Agonistas del GABA
Alprazolam	2-4 mgs	
Lorazepam	6 mgs	
Antiepilépticos		
Valproato	0.6-2 g	Aumento en la transmisión del GABA
Gabapentina	3.8 mgs	Relacionado con GABA pero se desconoce el mecanismo de acción
Levetiracetam	2000 mgs	Inhibición de la modulación negativa del GABA
Tiagabina	6 mgs	Inhibe la recaptación del GABA
Medicamentos para la espasticidad		
Baclofeno	10-60 mgs	Agonista del GABA
Tizanidina	6 mgs	Inhibe la liberación de norepinefrina
Dantroleno	200-400 mgs	Antagonista del calcio
Toxina botulínica tipo A		Evita la liberación de acetilcolina
Inmunoterapia		
Corticoesteroides		
Inmunosupresores		
- Azatioprina	2.5-3 mg/kg/d	Inmunosupresión
- Metotrexate	15-20 mgs	Inmunosupresión
- Micofenolato	2-3 g	Inmunosupresión
Plasmaféresis	5-6 sesiones	Inmunosupresión
Inmunoglobulina IV	2 g/kg	Inmunosupresión
Rituximab	2 g divididos en dos dosis	Depleción de células B
Tomado y modificado de: Dalakas MC. Stiff person syndrome: advances in pathogenesis and therapeutic interventions. <i>Curr Treat Options Neurol</i> 2008;8(1):52.		

La variante denominada síndrome del miembro rígido o pierna rígida es menos frecuente e inicia en la musculatura distal de la extremidad afectada. No hay compromiso de los músculos del tronco, no se asocia a diabetes mellitus y la evolución ocurre en décadas. El síndrome de la persona rígida con sacudidas consiste en rigidez axial y mioclonías espontáneas que afectan a los miembros

inferiores. Dichas mioclonías pueden producirse en forma paroxística y en ocasiones comprometer la respiración. En los casos de espasmos excesivos y continuos se afecta la vía respiratoria y los músculos paravertebrales torácicos ocasionando un fenómeno denominado "estatus espástico", el cual requiere el ingreso del paciente a la unidad de cuidados intensivos¹⁰.

La encefalomiелitis progresiva con rigidez y mioclonus (PERM por sus siglas en inglés) se caracteriza por su rápida evolución y severidad, constituyendo a menudo un síndrome paraneoplásico (en 5% de los casos) asociado a los anticuerpos anti-afifisina y anti-gefirina^{11,12} que coexisten con los anticuerpos antiglutamato descarboxilasa (anticuerpos anti-GAD). Los pacientes con esta variante de la enfermedad presentan rigidez, posturas anormales, mioclonías, afección piramidal y de neurona motora inferior, además de trastornos cognitivos y disfunción autonómica¹³.

La exploración física evidencia la rigidez muscular sin datos de patología piramidal o extrapiramidal (a excepción de la variante PERM) y en casos aislados se ha reportado compromiso oculomotor¹⁴. Los criterios clínicos propuestos para el diagnóstico de esta enfermedad incluyen la presencia de rigidez en la musculatura axial y la evolución lenta de la rigidez muscular proximal de las extremidades que condiciona dificultad en los arcos de movimiento, los espasmos paroxísticos desencadenados por estímulos auditivos, visuales o emocionales; examen cognitivo normal sin déficit motor o sensitivo, la electromiografía caracterizada por una actividad continua de potenciales de unidad motora sin datos de denervación que desaparece con la administración de diazepam¹⁵ y la determinación de anticuerpos anti-GAD.

El diagnóstico suele retrasarse debido a que la rigidez obedece a diversas causas neurológicas como las distonías, las lesiones medulares, las miopatías, los síndromes parkinsonianos o el síndrome de Isaac-Mertens¹¹. Cuando hay rigidez facial, el cuadro es confundido con enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral primaria o esclerosis múltiple¹⁰. La rigidez en columna vertebral y el dolor en espalda pueden conllevar a cirugías ortopédicas innecesarias como la fusión vertebral y en pacientes con fobia o ansiedad intensa se enmascara el diagnóstico como trastorno de ansiedad o ataques de pánico^{16,17}.

La determinación de los anticuerpos antiglutamato descarboxilasa (específicamente las isoformas

GAD65 o GAD67) en sangre o líquido cefalorraquídeo es complementaria para el diagnóstico. Si bien los anticuerpos anti-GAD están presentes en el SPS, pueden ser negativos^{18,19}. En los casos de SPS con anti-GAD positivos, la proteinorraquia y la pleiocitosis constituyen los hallazgos más frecuentes y en algunos casos pueden encontrarse bandas oligoclonales y anticuerpos anti-GAD²⁰. Los anticuerpos anti-GAD pueden acompañar a otras patologías neurológicas como la epilepsia farmacorresistente^{21,22}, la ataxia cerebelosa²³, el síndrome de Isaac-Mertens, la enfermedad de Batten⁵, la miastenia gravis y la encefalitis límbica²⁰. Los anticuerpos anti-GAD pueden también estar presentes en la diabetes mellitus tipo 1 (hasta en un 35%), el síndrome poliglandular autoinmune tipo 1, el hipotiroidismo, el vitiligo, la tiroiditis de Hashimoto y la enfermedad de Biermer; asimismo, el SPS puede constituir un síndrome paraneoplásico asociado a timoma²⁴, neoplasia de mama, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de colon y linfoma Hodgkin^{25,26}. Recientemente se reportó un caso de SPS, con diabetes mellitus tipo 1, enfermedad celiaca y dermatitis herpetiforme²⁷.

Títulos bajos de anticuerpos anti-GABARAP²⁸ se han documentado en SPS. GABARAP es una proteína asociada al receptor GABA presente en la membrana post sináptica que interactúa con la gefirina y permite el ensamblaje del receptor GABA en la membrana plasmática. Tanto el GABARAP como la gefirina facilitan el acúmulo y anclaje de los receptores GABA. Recientemente se han reportado los anticuerpos anti receptor de glicina $\alpha 1$ en pacientes con SPS^{29,30}. La premisa del probable origen autoinmune de la enfermedad es la asociación de ésta con un alelo de clase II del complejo mayor de histocompatibilidad: DRB1*0301³¹ o DQB1*0201³². Histopatológicamente se ha observado infiltración linfocitaria perivascular de la médula espinal e incluso pérdida motoneuronas en el asta anterior medular sin inflamación en los casos más prolongados^{6,33}. El electromiograma muestra actividad continua de unidades motoras en reposo de amplitud y morfología normal durante todo el registro³⁴, la cual disminuye con la administración de diazepam o anestesia. Si bien

estas anomalías en el electromiograma están presentes en muchos pacientes, pueden estar ausentes al inicio de la enfermedad³⁵. La resonancia magnética de cráneo y médula espinal suele ser normal⁸. Por espectroscopía se han reportado niveles bajos de ácido gamma-aminobutírico (GABA) en corteza motora³⁶.

El diazepam es ampliamente usado como tratamiento sintomático en la mejora de los síntomas. Entre los medicamentos empleados se mencionan los antiepilépticos como la vigabatrina, el valproato de Magnesio, la gabapentina, la pregabalina³⁷ y el baclofeno^{11,38}. Dosis de 1000 mgs diarios de levetiracetam han reportado mejoría de los síntomas³⁹. La administración de 500 mgs de metilprednisolona intravenosa diaria por cinco días seguida de la administración oral de 100 mgs tiene beneficios para el paciente. El uso de inmunoglobulinas a dosis de 2 gr/kg divididos en dos dosis dia-

rias fue probado en un ensayo clínico controlado disminuyendo la rigidez de manera significativa y duración del efecto hasta cuatro meses³¹. 30% de los pacientes no responden a este tratamiento. También se ha notificado el empleo de rituximab en estos pacientes con respuesta satisfactoria^{40,41}. El pronóstico de la enfermedad depende de la variante clínica y la respuesta al tratamiento farmacológico seleccionado. Algunos pacientes pueden evolucionar de la presentación clásica a la encefalomiелitis progresiva, cuyo índice de mortalidad es elevado.

Consideramos al SPS como un reto clínico debido a la variabilidad de presentaciones, cuyo diagnóstico debe considerarse en aquellos casos donde haya síntomas psiquiátricos persistentes asociados a síntomas musculares. El tratamiento debe incluir el manejo de los síntomas psiquiátricos que acompañan a la enfermedad.

Referencias

1. Cantiniaux S, Azulay JP, Boucraut J, Pouget J, Attarian S. Le syndrome de l'homme raide : formes cliniques, traitement et profil évolutif. *Rev Neurol (Paris)* 2006;162:832-9.
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* 1956;31 (15):421-7.
3. Markandeyulu V, Joseph TP, Solomon T, Jacob J, Kumar S, Gnanamuthu C. Stiff-man syndrome in childhood. *J R Soc Med* 2001;94:296-7.
4. Dalakas MC. Progress and stiff challenges in understanding the role of GAD-antibodies in stiff-person syndrome. *Exp Neurol* 2013;247:303-7.
5. Hijazi J, Bedat-Millet AL, Hannequin D. Stiff-person syndrome and other neurological disorders associated with anti-GAD antibodies. *Rev Med Interne* 2010;31(1):23-8.
6. Meinck HM, Thompson PD. Stiff-man syndrome and related conditions. *Mov Disord* 2002;17:853-66.
7. Economides JR, Horton JC: Eye movement abnormalities in stiff person syndrome. *Neurology* 2005; 65:1462-1464.
8. Rakocevic G, Raju R, Semino-Mora C, Dalakas MC. Stiff-person syndrome with cerebellar disease and high-titer anti-GAD antibodies. *Neurology* 2006;67:1068-70.
9. Brown P, Rothwell JC, Marsden CD. The stiff leg syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997;62:31-7.
10. Dalakas MC. Stiff person syndrome: advances in pathogenesis and therapeutic interventions. *Curr Treat Options Neurol* 2008;8(1):48-55.

11. Thompson PD. The stiff-man syndrome and related disorders. *Parkinsonism Relat Disord* 2001;8:147-53.
12. Pittock SJ, Lucchinetti CF, Parisi JE, Benarroch EE, Mokri B, Stephan CL, et al. Amphiphysin auto-immunity: paraneoplastic accompaniments. *Ann Neurol* 2005;58:96-107.
13. Dalakas MC. Stiff person syndrome: advances in pathogenesis and therapeutic interventions. *Curr Treat Options Neurol* 2009;11(2):102-10.
14. Oskarsson B, Pelak V, Quan D, Hall D, Foster C, Galetta S. Stiff eyes in stiff-person syndrome. *Neurology* 2008;71:378-80.
15. Lorish TR, Thorsteinsson G, Howard Jr FM. Stiff-man syndrome updated. *Mayo Clin Proc* 1989;64:629-36.
16. Ameli R, Snow J, Rakocevic G, Dalakas MC: A neuropsychological assessment of phobias in patients with stiff person syndrome. *Neurology* 2005, 64:1961-63.
17. Ho CS, Ho RC, Wilder-Smith EP. Stiff person syndrome masquerading as panic attacks. *Lancet* 2014;383(9917):668.
18. Roman-Filip C, Radu D, Ungureanu A, Deaconu A, Pereanu M. Stiff person syndrome with negative anti-GAD65 antibodies. Case Report. *Ro J Neurol* 2013; Vol. XII (3):156-9.
19. Sharma B, Naqpal K, Prakash S, Gupta P. Anti-GAD negative stiff person syndrome with a favorable response to intravenous methylprednisolone: an experience over evidence. *Neurol India* 2014, 62(1):76-7.
20. Saiz A, Blanco Y, Sabater L, Gonzalez F, Bataller L, Casamitjana R, et al. Spectrum of neurological syndromes associated with glutamic acid decarboxylase antibodies: diagnostic clues for this association. *Brain* 2008;131:2553-63.
21. McKnight K, Jiang Y, Hart Y, Cavey A, Wroe S, Blank M, et al. Serum antibodies in epilepsy and seizure-associated disorders. *Neurology* 2005;65:1730-6.
22. Kwan P, Sills GJ, Kelly K, Butler E, Brodie MJ. Glutamic acid decarboxylase autoantibodies in controlled and uncontrolled epilepsy: a pilot study. *Epilepsy Res* 2000;42:191-5.
23. Honnorat J, Saiz A, Giometto B, Vincent A, Brieva L, de Andres C, et al. Cerebellar ataxia with antiglutamic acid decarboxylase antibodies: study of 14 patients. *Arch Neurol* 2001;58:225-30.
24. Essalmi L, Meaux-Ruault N, Hafsaoui C, Gil H, Curlier E, Dupond JL. Syndrome de la personne raide associé à un thymome : efficacité de la thymectomie. *Rev Med Interne* 2007;28:627-30.
25. Murinson BB, Guarnaccia JB. Stiff-person syndrome with amphiphysin antibodies: distinctive features of a rare disease. *Neurology* 2008;71:1955-1958.
26. Dalakas MC, Fujii M, Li M, McElroy B. The clinical spectrum of anti- GAD antibody-positive patients with stiff-person syndrome. *Neurology* 2000;55:1531-5.
27. O'Sullivan EP, Behan LA, King TF, Hardiman O, Smith D. A case of stiff-person syndrome, type 1 diabetes, celiac disease and dermatitis herpetiformis. *Clin Neurol Neurosurg* 2009;111(4): 384-6.
28. Raju R, Rakocevic G, Chen Z, Hoehn H, Semino-Mora C, Shi W, et al. Autoimmunity to GABAA-receptor-associated protein in stiff-person syndrome. *Brain* 2006, 129(Pt 12):3270-6.
29. McKeon A, Martinez-Hernandez E, Lancaster E, Matsumoto JY, Harvey RJ, McEvoy KM, et al. Glycine receptor autoimmune spectrum with stiff-man syndrome phenotype. *JAMA Neurol* 2013;70:44-50.
30. Alexopoulos H, Akrivou S, Dalakas MC. Glycine receptor antibodies in stiff-person syndrome and other GAD-positive CNS disorders. *Neurology* 2013;81(22):1962-4.
31. Dalakas MC, Fujii M, Li M, et al. High-dose intravenous immunoglobulin for stiff-person Syndrome. *N Engl J Med* 2001, 345:1870-6.
32. Pugliese A, Solimena M, Awdeh ZL, Alper CA, Bugawan T, Erlich HA, et al. Association of HLA-DQB1*0201 with stiff-man syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;77:1550-3.
33. Roobol TH, Kazzaz BA, Vecht CJ. Segmental rigidity and spinal myoclonus as a paraneoplastic syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1987;50(5): 628-31.
34. Espay AJ, Chen R. Rigidity and spasms from autoimmune encephalomyelopathes: stiff-person syndrome. *Muscle Nerve* 2006;34:677-90.
35. Lorenzoni PJ, Scola RH, Kay CS, Teive HA, dos Santos LH, Werneck LC. Electrophysiological characteristics in four patients from Brazil with stiff person syndrome. *J Clin Neurosci* 2012;19(6):889-91.

36. Perani D, Garibotto V, Panzachi A, Moresco RM, Ortelli P, Corbo M, *et al.* PET evidence of central GABAergic changes in stiff-person syndrome. *Mov Disord* 2007, 22:1030–33.
37. Squintani G, Bovi T, Ferigo L, Musso AM, Ottaviani S, Moretto G, *et al.* Efficacy of pregabalin in a case of stiff-person syndrome: clinical and neurophysiological evidence. *J Neurol Sci* 2012; 314(1-2):166-8.
38. Vasconcelos OM, Dalakas MC. Stiff-person syndrome. *Curr treat options neurol* 2003;5(1):79-90
39. Sechi G, Barrocu M, Piluzza MG, Cocco GA, Deiana GA, Sau GF. Levetiracetam in stiff-person syndrome. *J Neurol* 2008;255(11):1721-5.
40. Baker MR, Das M, Isaacs J, Fawcett PR, Bates D. Treatment of stiff-person syndrome with rituximab. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:999–1001.
41. Qureshi A, Hennessy M. Stiff person syndrome (SPS) complicated by respiratory failure: successful treatment with rituximab. *J Neurol* 2012;259(1):180-1.

**Artículo sin conflicto
de interés**

©Archivos de Neurociencias