

Stiff person syndróm

Petra Došeková, Georgi Krastev, Jozef Haring, Rastislav Lackovič

FN Neurologické oddelenie, Trnava

Ciele: v článku publikujeme 2 kazuistiky Stiff person syndrómu (SPS) a jeho variant – Stiff limb syndrómu (SLS).

Pozadie: Stiff person syndróm je zriedkavé autoimunitné ochorenie centrálného nervového systému, ktoré je charakterizované progresívnou rigiditou najmä axiálneho svalstva a svalov končatín a epizodickými bolestivými krampami. SPS sa rozdeľuje na klasickú formu SPS, paraneoplastickú formu a jeho variant, napr. Stiff limb syndróm. Diagnostika je založená na typickom klinickom obraze ochorenia spolu s EMG korelátom, pri ktorom je nález kontinuálnej aktivity motorických jednotiek. Vo väčšine prípadov sú prítomné protilátky proti glutamátdekarboxyláze (GAD). Liečba je symptomatická s využitím GABA-ergným analógom a imunomodulačná.

Metódy: v rámci liečby sme vychádzali z odporúčaných štandardov na liečbu SPS s využitím symptomatickej a imunomodulačnej terapie.

Výsledky: kazuistiky: V prvej kazuistike ide o 40-ročného muža s klasickým SPS, u ktorého bola vylúčená paraneoplastická etiológia ochorenia, rovnako nebola preukázaná asociácia s iným autoimunitným ochorením. Primárne sme začali so symptomatickou liečbou baklofénom (3x25 mg), s následným zrealizovaním 5 veľkoobjemových plazmaferéz bez efektu. Následne sme začali terapiu IVIG (0,4 g/kg/d počas 5 dní) so významným benefitom v trvaní 7 mesiacov, keď bola liečba IVIG zopakovaná. Tento benefit pretrával 2 mesiace, po ktorých boli IVIG opätovne nasadené. Ďalej sme pristúpili ku chronickej imunosupresívnej liečbe s azathioprínom (100 mg/d) a methylprednizolónom (16 mg/d), s pokračovaním v symptomatickej liečbe GABA-ergnými analógmi. Liečba je dobre tolerovaná, pacient je bez významných ťažkostí. Druhá pacientka je 52-ročná žena s m.Hashimoto, diagnostikovaná s variantom SPS- stiff limb syndróm postihujúci jej pravú hornú končatinu. Symptomatická liečba baklofénom (30 mg/d) a diazepamom (3 x 5 mg) nebola tolerovaná, plazmaferéza bola bez efektu. U pacientky sme zahájili podávanie IVIG (0,4 g/kg/d počas 5 dní) so významným benefitom. Následne sme začali chronickú imunosupresívnu liečbu azathioprínom (100 mg/d) a methylprednizolónom (16 mg/d), pokračujeme v symptomatickej liečbe GABA-ergnými analógmi. Liečba je dobre tolerovaná, zatiaľ bez ďalšej potreby opakovania terapie pomocou IVIG.

Záver: SPS je zriedkavou, často chybne diagnostikovanou entitou s vysoko heterogénnou manifestáciou. Pokiaľ sa nelieči, môže viesť k významnému zneschopneniu pacienta, prípadne až k smrti. Liečba je komplikovaná a vysoko individuálna.

Kľúčové slová: Stiff person syndróm, antiGAD protilátky, syndróm Moersch- Woltmann, IVIG

Stiff person syndrome

Objective: Two case reports of Stiff person syndrome (SPS) and SPS variant- Stiff limb syndrome.

Background: Stiff person syndrome is a rare autoimmune disorder of central nervous system characterized by progressive rigidity of axial and limb muscles and episodic painful spasms. SPS can be classified into classic SPS, paraneoplastic SPS and its variants- e.g. Stiff limb syndrome. Diagnostic criteria are based on typical clinical signs and EMG findings showing continuous motor unit activity at rest. In most cases antibodies against acid decarboxylase (GAD) are observed. Treatment is symptomatic using drugs that enhance GABA transmission and immunomodulatory therapy.

Methods: Recommended guidelines for SPS therapy with use of symptomatic treatment and immunomodulatory therapy.

Results: Two case report: Patient 1 is a 41 year old patient with classic SPS. The paraneoplastic etiology in this patient was ruled out, also there was no evidence for any autoimmune disorder. Symptomatic therapy with baclofen (3 x 25 mg) and diazepam (3 x 5 mg), following with 5 sessions of plasma exchange showed no benefit. Afterwards he was treated with IVIG (0,4 g/kg/day given over 5 days) with significant improvement lasting 7 months when treatment with IVIG was repeated. After 2 months the treatment with IVIG was repeated. Eventually we started chronic immunosuppressive treatment with azathioprine (100 mg/d) and methylprednisolone (16 mg/d). We continue symptomatic treatment using GABA-analogs. Treatment is well tolerated, patient is with no significant disability. Patient 2 is a 52 year old woman treated for Hashimoto's thyroiditis, diagnosed with SPS variant- Stiff limb syndrome affected her right upper limb. The symptomatic therapy with baclofen (30 mg/d) and diazepam (3 x 5 mg) was not tolerated, plasma exchange showed no benefit. We started treatment with IVIG (0,4 g/kg/day given over 5 days) with significant benefit. Afterwards we started chronic treatment with azathioprine (100 mg/d) and methylprednisolone (16 mg/d), symptomatic treatment using GABA-analogs is continued. Treatment is well tolerated with good clinical benefit with no need to repeat IVIG therapy.

Conclusions: SPS is a rare disorder, often misdiagnosed, highly heterogeneous in its manifestation. If left untreated it could lead to serious disability or eventually to death. Treatment is difficult and change from case to case.

Keywords: stiff person syndrome, anti-GAD antibodies, Moersch-Woltmann syndrome, IVIG

Neurologia 2016; 11 (2): 95-100

Úvod

Stiff person syndróm (SPS) je zriedkavé autiominutné ochorenie, ktoré je charakterizované progresívnou svalovou stuhnutosťou axiálnych a proximálnych svalových skupín, na ktorú epizodicky nasadajú bolestivé spazmy indukované zvukovým, či taktílnym trigerom, prípadne emočným stresom. Svalová stuhnutosť môže viesť až ku deformujúcim spondylózam s typickou lumbárnou hyperlordózou a narušením chôdze, ktorá sa môže stať až bizarnou^(1,2,3,4).

Diagnostické kritériá podľa Duddyho a Bakera uvádzame v **tabuľke 1**.

V rámci SPS rozoznávame klasickú formu, paraneoplastickú formu a jeho varianty (Fokálny a Segmentálny SPS, tiež nazývaný ako stiff limb syndróm, PERM– progresívna encefalomyelitída s rigiditou a SPS plus syndróm, tiež známy ako „Jerky SPS“). V našich kazuistikách ide o pacientov s typickým SPS a jeho varianty – stiff limb syndróm^(8,9,10).

Prevalencia tohto ochorenia sa odhaduje na 1–2 prípady na milión obyvateľov s miernym predominantným postihnutím žien, aj keď presná štatistika pri tomto ochorení nie je dostupná. Jeho diagnostika je vzhľadom na širokú škálu symptómov ako aj nedostatočne známy klinický obraz medzi zdravotnou verejnosťou problematická, preto nie je vylúčené, že býva poddiagnostikované. Priemerný vek nástupu ochorenia sa udáva ako 45 rokov, s postupným rozvojom symptómov v priebehu niekoľkých mesiacov až rokov.

Symptómy tohto ochorenia varujú od miernych po ťažké, a ak sa SPS nelieči, môže pacientovi spôsobiť významné znechopenie až smrť.

Kazuistika 1

41-ročný pacient, prvohospitalizovaný na našom oddelení v roku 2011 pre 3 týždne trvajúce tuhnutie, „ťahanie“ v oblasti stehenného svalstva dolných končatín so začiatkom vpravo, ktoré v priebehu niekoľkých dní postupne progredovalo až ku križovej oblasti. Jeho ťažkosti sa zhoršovali pohybom, pri snahe vykročiť častokrát spadol, preto začal používať barlu.

Tabuľka 1. Diagnostické kritériá SPS podľa Duddyho a Bakera 2009 (voľne)

| Hlavné diagnostické kritériá |
|---|
| 1. Spazmy vyvolávané stimuláciou (ako odpoveď na pohyb, emočný, taktílny či sluchový podnet) |
| 2. Stuhnutosť a rigidita axiálnych svalov |
| 3. Abnormálna postúra (lumbálna hyperlordóza) |
| 4. Dôkaz kontinuálnej aktivity motorických jednotiek pomocou EMG |
| 5. Chýba porucha kmeňa, pyramídových, extrapyramídových dráh a poruchy dolného motoneurónu |
| 6. Chýbanie sfinkterových porúch |
| 7. Chýbanie poruchy citlivosti |
| 8. Nejde o chronický bolestivý syndróm |
| Pomocné diagnostické kritériá |
| • Prítomnosť anti GAD65 protilátok v sére |
| • Prítomnosť anti GAD protilátok v CSF |
| • Stuhnutosť a rigidita proximálnych končatinových svalov |
| • Dobrá odpoveď na benzodiazepíny (zmiernenie stuhnutosť) |
| • Chýba habituácia startle resonance |
| Združené príznaky |
| Paroxyzmálna dysautonómia (hyperpyrexia, diaphoréza, tachypnoe, tachykardia, hypertenzia, pupilomotorika) |

Pacient dovtedy zdravý, pracuje ako skladník (bez stretnutia s toxickými látkami), bez rodinnej záťaže, má zdravého syna. Pred začiatkom vlastných problémov neudával stret s infekčným ochorením.

Objektívne neurologicky pacient výrazne anxiózný, amenin-geálny, hlavové nervy v norme, citlivosť v norme, taxia na HKK symetrická v norme, na dolných končatinách horšie vyšetriteľná pre prítomný hypertonus, bez známkov iritačných alebo záni-kových javov, ršo symetrické v norme, brušné reflexy symetric-ky znížené. Na dolných končatinách je nápadný hypertonus viac vľavo, v stoji je zrejmalá lumbálna hyperlordóza s kyfotickou postu-rou, chôdza o širokej báze, pri chôdzi len mierne elevovuje nohy nad podlahu. U pacienta sú prítomné spazmy na dolných končati- nách ako aj v distálnej lumbálnej oblasti. Ambulantne mal pa- cient zrealizované MRI ischpubických oblastí a proximálnych stehien bilaterálne s nálezom tendinopatie musculus adductor magnus femoris vpravo, v.s. sekundárne v rámci zvýšeného to- nu dolných končatín. Základný krvný obraz, hemokoagulačné, ako aj biochemické parametre spolu so svalovými enzýmami boli v norme.

Pacient odmietal diagnostickú LP.

U pacienta sme realizovali EMG vyšetrenie s normálnou mo- torickou aj senzitivnou neurografiou, v natívnom EMG bol nález kontinuálnej motorickej aktivity v oblasti m.quadriceps bilaterál- ne a parspinálne v úrovni L4 vpravo, bez známkov spontánnej ak- tivity. Táto aktivita pretrvávala aj napriek pokusu o svalovú rela- xáciu (**obrázok 1**).

Následne sme pristúpili k onkoscríngu (CT hrudník, brucho, malá panva, urologické vyšetrenie, ORL vyšetrenie a onkomar- kery s normálnymi nálezmi), čím sme vylúčili prípadnú paraneo- plastickú príčinu ťažkostí.

Obrázok 1. 1. Kazuistika: nález kont. aktivity motorických jednotiek z m. quadriceps vpravo a parspinálne v úrovni L4 vpravo



Vzhľadom na klinický obraz ako aj pozitívny EMG nález sme realizovali vyšetrenie na prítomnosť anti-GAD 65 v sére, s vysokou pozitivitou (252j, norma do 10j – Medirex). Vyšetrenie protilátok proti hladkej svalovine, antimitochondriálnych a antinukleárných protilátok bolo negatívne. Zahájili sme pátranie po možnom endokrinologickom ochorení, bol vylúčený DM. U pacienta boli vyšetrené hladiny hormónov štítnej žľazy s nálezom v rámci referenčných hodnôt (Medirex) (TSH – 1,149 mU/l; ref. hodnoty – 0,55-4,78 mU/l, FT3 4,87 pmol/l; ref. hodnoty 3,5-6,5 pmol/l, FT4 15,1pmol/l; ref. hodnoty 11,5-22,70 mU/l), vyšetrenie protilátok proti štítnej žľazy bolo pozitívne – antiTG 87 kIU/l (norma \leq 4,11 kIU/l.) a antiTPO 125,3 (norma \leq 5,61 kIU/l.). Endokrinológom nebola stanovená diagnóza thyreopatie, pacient nebol nastavený na substitučnú liečbu.

U pacienta sme stanovili diagnózu SPS s prítomnosťou protilátok.

V rámci terapie sme iniciálne pristúpili k symptomatickej liečbe baklofénom (3 x 25mg) a myolastanom (3 x 50 mg) len s minimálnym efektom. V rámci patogenetickej liečby sme pristúpili k sérii piatich veľkoobjemových plazmaferéz (celkovo odseparovaných 7,8 l plazmy). Následne pacient udával zmiernenie tuhnutia dolných končatín ako aj mierne zlepšenie krčv. Približne po 3 týždňoch bol pacient pre opätovné zhoršenie rehospitalizovaný. Pacientovi boli podané IVIg v celkovej dávke 2 g/kg rozdelenej v podávaní v 5 po sebe idúcich dňoch (t.j. 0,4 g/kg/deň), po ktorých pacient udával výrazné zlepšenie stavu, prestal cítiť tuhnutie na nohách, začal bicyklovať. Symptomaticky sme pacienta nastavili na liečbu clonazepam (1,5 mg denne), myolastan (25 mg večer). O 7 mesiacov po podaní IVIg došlo opätovne k zhoršeniu stavu, pacient opätovne začal pociťovať intenzívne krampy, pre kontúziu ľavého hemithoraxu po páde pri pokuse o vykročenie podstúpil traumatologické vyšetrenie. Zahájili sme liečbu 5x VOP (celkovo odseparovaných cca 8l plazmy), symptomaticky bol nastavený na terapiu pregabalín (2 x 75 mg), rivotril (3 x 0,5 mg), myolastan (3 x 25 mg) s dobrým, avšak len dočasným efektom. Pre opätovné zhoršenie ťažkostí v priebehu 2 mesiacov sme nasadili IVIg v c.d. 2 g/kg rozdelenej v podávaní počas 5 dní. Symptomaticky sme menili liečbu myolastanom za baklofén (3 x 10 mg).

Ďalej sme sa rozhodli pre chronickú imunosupresívnu liečbu v zložení Imuran (100 mg), Medrol (16 mg) T.č. je pacient ponechaný na liečbe Imuran 50 mg, Medrol 16 mg, rivotril 2 x 2 mg, baklofén 3 x 10 mg, pregabalín 2 x 150 mg. Liečbu toleruje dobre, bez NÚ, subjektívne sa cíti dobre, občasne udáva svalové kŕče dolných končatín. Inak je plne mobilný, samostatný.

Kazuistika 2

52-ročná pacientka, prvohospitalizovaná na našom oddelení na jar roku 2015, banková úradníčka, v osobnej anamnéze primárna hypotyreóza (v liečbe Euthyrox 112 mg), s pozitívnou rodinnou anamnézou na DM 2. typu a bližšie nešpecifikované ochorenie štítnej žľazy. Pacientka pri prijatí udáva asi 2 týždne ťažkosti v zmysle ťahania, zvierania v oblasti krku a pravej hornej končatiny, ruka je stiahnutá, pokrčená v lakti. Tieto ťažkosti sa postupne zhoršujú, t.č. ruku už nedokáže poriadne vystrieť. Udáva, že jej ťažkosti sa zhoršujú pri „úľaku“, napríklad keď „silno buchnú dvere“, alebo „zabreše pes“. Ambulantne bola riešená neurológom, analgetiká (voltaren, natrium salicylicum, novalgin) a rehabilitácia boli bez efektu. Nevedela udať vyvolávajúcu príčinu ťažkostí, úrazovú príčinu negovala. Objektívne pri vyšetrení

pôsobila pacientka anxióznym dojmom, hlavové nervy bez poškodenia, citlivosť v norme, taxia na LHK a DKK bez poškodenia, pravá horná končatina bola v semiflexii v oblasti lakťa, pacientka si ruku pridržala druhostrannou končatinou, prítomný pseudohypertonus, bez známkov iritačných a paretických javov, prítomná kvadruhyperreflexia (**obrázok 1**). V krvných odberoch bol nález až na hypercholesterolémiu (Medirex) (7,24 mmol/l; norma do 5,2 mmol/l) a zvýšený LDL (4,3 mmol/l; norma do 3,8 mmol/l bez pozoruhodností). Hodnoty hormónov štítnej žľazy boli v norme (Medirex) (TSH – 0,957 mU/l; ref. hodnoty – 0,55-4,78 mU/l, FT4 – 22,08; ref. hodnoty 11,5-22,70 mU/l). U pacientky však bola prítomná pozitivita proti protilátkam proti štítnej žľaze (Medirex) (antiTPO- 64,9 U/ml; ref. hodnoty \leq 5,61 kIU/l, anti-TG 15 kIU/l (norma \leq 4,11. kIU/l).

Pre podozrenie na cervikálnu myelopatiu bola pacientka odoslaná na MRI vyšetrenie, kde boli prítomné len drobné protrúzie diskov C2-C6, bez známkov myelopatie. Doplnené bolo MRI vyšetrenie mozgu, ktoré bolo bez ložiskových zmien, prítomná bola len nešpecifická leukoencefalopatia vaskulárneho pôvodu. Na MRI vyšetrení plexua brachialis bol popísaný normálny nález, ako vedľajší nález bola prítomná reaktívna cervikálna LAP a kostný edém glenoidu.

U pacientky sme pokračovali v podávaní analgeticko-myorelaxačnej infúznej liečby (novalgin, ketonal, guajacuran, apaurin). Po tejto infúzii pacientka udávala mierne zmiernenie ťahania ako aj krčv, ruku si bola schopná na niekoľko minút čiastočne vystrieť. Vzhľadom na referované zhoršenie ťažkostí u pacientky vplyvom psychickej záťaže, ako aj na terapeutický efekt infúznej liečby sme predpokladali možný psychogénny podiel na ochorení, preto bolo realizované psychologické vyšetrenie, pri ktorom pacienta referovala zhoršenie ťažkostí tiež pri psychickej záťaži, konkrétne pri „riešení vecí v súvislosti s prácou“, vtedy u nej údajne dochádza k výrazným krčom pravej ruky, „ruka sa jej skrčí až k hrudníku“, pre tieto ťažkosti odišla na PN.

Následne sme požiadali aj o psychiatrické konzílium, podľa ktorého bol stav zhodnotený ako sekundárny depresívny syndróm ľahkého stupňa, ako reakcia na vyvolávajúce faktory (pacientka okrem iného pripúšťa zvýšený stres vzhľadom na vážne ochorenie jedného z rodičov). Z psychiatrického hľadiska nebola indikovaná liečba, pacientka bola odporúčaná na dlhodobú psychologickú intervenciu, ktorú odmietla.

Vzhľadom na krátkodobý efekt myorelaxancií sme za účelom ďalšej dif.dg. pristúpili k EMG vyšetreniu, pri ktorom bol normálny nález v motorickom aj senzitivnom neurograme z HKK aj DKK, latencie F vln v norme, v natívnom obraze bola prítomná kontinuálna aktivita motorických jednotiek z m.biceps vpravo, normálneho tvaru a veľkosti, napriek pokusu o relaxáciu. Nebola prítomná spontánna aktivita. (**obrázok 2**).

Následne sme vzhľadom na pozitívny EMG nález a klinické kritériá spĺňajúce vyššie uvedené kritériá podľa Duddyho a Bakera pristúpili k vyšetreniu anti-GAD protilátok v sére, s pozitívnou odpoveďou (207 j, norma do 10 j) (Medirex). Za účelom vylúčenia prípadnej paraneoplastickej etiológie sme u pacientky realizovali celotelové PET CT, bez známkov tumorózneho procesu.

U pacientky sme stanovili diagnózu variantu SPS- variant stiff limb syndróm asociovanú s thyreopatiou. Vzhľadom na pozitivitu protilátok proti štítnej žľaze ako aj vyššie spomínanú hypercholesterolémiu sme uvažovali o nedostatočnom substituovaní štítnej žľazy, endokrinológom však zmena liečby nebola indikovaná.

Obrázok 2. 2. Kazuistika: nález kont. aktivity motorických jednotiek z m biceps vpravo



Vzhľadom na predpokladanú diagnózu SLS sme u pacientky iniciálne zahájili symptomatickú liečbu baklofénom, v celkovej dávke 30 mg denne len s miernym efektom. Diazepam, ktorý mal u pacientky vyšší efekt, sme vzhľadom na jeho intoleranciu (únavu) neindikovali. V rámci patogenetickej liečby sme pristúpili k sérii 5 veľkoobjemových plazmaferéz, počas ktorých bolo celkovo odseparovaných 7,4 l plazmy.

Pre neuspokojivý stav sme 6 týždňov po poslednej VOP pristúpili k liečbe IVIg v dávke 0,4 g/kg 5 dní po sebe, po ktorom došlo ku klinickému zlepšeniu, pacientka si dokázala čiastočne vôľovo narovnať PHK, udávala zmiernenie ťahania, ako aj krčív PHK. Zahájená bola rehabilitácia.

Následne sme pacientku postupne nastavili na imunosupresívnu liečbu v zložení Medrol 16 mg a Imuran 100 mg. Baklofén bol ponechaný v pôvodnej dávke s dobrým účinkom. Pacientka počas tejto liečby začala udávať poruchy s hlasom – zachrípnutie, čo dávala do súvislosti s užívaním Medrolu. Preto bol Medrol postupne vysadený, pacientka podstúpila ORL vyšetrenie s nálezom chronickej laryngitídy. Počas vysadenia liečby Medrolom došlo k zhoršeniu stavu, začalo tuhnutie v PHK, najmä v oblasti pleca a krčnej chrčtice, pacientka bola v tom čase len na liečbe Imuranom, pri ktorom udávala gastrointestinálne ťažkosti – bolesti brucha, nauzeu, preto sme opätovne pristúpili k nasadeniu Medrolu v dávke 16 mg/d, Imuran bol vysadený. Napriek pokusom o zavedenie Imuranu do liečby sa u pacientky opätovne objavili GIT ťažkosti, preto sme ďalej pokračovali len v liečbe Medrolom 16 mg (aktuálne 6. mesiac). Subjektívne udáva zlepšenie hybnosti pravej hornej končatiny, ruku si dokáže takmer úplne vystrieť. Pokračuje v rehabilitácii a ďalšom sledovaní v našej ambulancii.

Diskusia

Prvýkrát bolo toto ochorenie popísané Moerschom a Woltmannom v roku 1956, ktorí počas 32-ročného sledovania postupne u 14 pacientov popísali symptómy charakterizované fluktuujúcou svalovou rigiditou a bolestivými spazmami vedúcimi k charakteristickému vzhľadu „drevenej bábky“, s posturálnou instabilitou a pádmi⁽¹¹⁾.

Diagnóza SPS u našich pacientov bola založená na klinickom obraze stuhnutosti a intenzívnych svalových spazmov spustených triggerom, spolu s dôkazom kontinuálnej aktivity motorických jednotiek pri EMG vyšetrení. Pomocným kritériom bol dôkaz prítomnosti anti-GAD65 protilátok v sére.

Patofyziologickým mechanizmom pri SPS je zvýšená excitabilita alfa-motoneurónov netlmenou aktivitou mozgovej kôry. Pri

SPS dochádza k poruche syntézy glutamátdekarboxylázy (GAD), enzýmu, ktorý katalyzuje dekarboxyláciu glutamátu na kyselinu gama-aminomaslovú (GABA). To vedie k zníženiu celkového množstva GABA, ako hlavného inhibičného mediátora centrálného nervového systému, čo má za následok nedostatočný útlm miešnych motoneurónov. Výsledkom poruchy gabaergného systému je následná trvalá ko-kontrakcia agonistov a antagonistov neinhibovaných alfa-motoneurónom^(6,7).

Stiff person syndróm je ochorenie s autoimunitnou etiopatogenézou, ktorá sa v najčastejších prípadoch spája so vznikom autoprotilátok proti pre- a postsynaptickým nervovosvalovým štruktúram gabaergného systému, ako sú (v najčastejšom prípade) anti-GAD, anti-GABARAP a gephyrín. Niektoré protilátky sa spájajú s paraneoplastickou etiológiou (anti ampiphysin), táto etiológia má však rovnako autoimunitný základ. Zaujímavé je, že titre protilátok nesúvisia s priebehom ochorenia⁽¹²⁾. Tu treba uviesť, že prítomnosť anti-GAD protilátok je prítomná pri rôznych autoimunitných ochoreniach, najčastejšie pri thyreoopatiách a DM, a preto by sa na ich samotnej pozitívite, pri chýbaní ostatných klinických a paraklinických korelátov, nemala stanovovať diagnóza SPS.

Prvé klinické príznaky sú zvyčajne veľmi netypické, pacienti sa môžu sťažovať na intermitentné fluktuujúce ťahanie, tuhnutie svalov najmä v lumbálnej oblasti a na proximálnych svaloch končatín⁽¹⁶⁾. Táto „rigidita“ ďalej pomaly postupuje z oblasti trupu najskôr na oblasť proximálnych svalov končatín a môže spôsobovať problémy s chôdzou. S postupnou progresiou SPS dochádza k vytvoreniu fixovanej postúry, tzv. „lumbárnej hyperlordózy“, ktorá perzistuje u pacienta aj v ľahu, ale zvyčajne nie je prítomná počas spánku^(1,16), ako je aj zrejme u nášho pacienta. Neliečení pacienti s ťažkou formou SPS zostávajú upútaní na lôžko pre progresívnu svalovú stuhlosť. Ak sa stuhnutosť prejaví na hrudnom svalstve, môže dojsť k zníženiu dychových exkurzií, potenciálne fatálnymi následkami pri odloženej liečbe⁽¹⁷⁾.

Tvárové svaly bývajú zriedkakedy postihnuté, ak sú, tvár nadobudne „bez emócií“, podobne ako pri Parkinsonovej chorobe.

Izolované postihnutie končatín býva v približne 25 % a zvyčajne ide o antiGAD negatívne nálezy. Ak je prítomné postihnutie horných končatín, typicky dochádza k flekčnému postaveniu. Tento variant SPS s fokálnym postihnutím končatiny sa nazýva „Stiff limb“ syndróm, tak ako u našej pacientky v kazuistike č. 2, avšak častokrát progreduje do konečnej generalizovanej formy⁽¹⁰⁾.

Ďalším z typických príznakov, okrem progredujúcej svalovej stuhnutosti, je vznik svalových spazmov, teda náhleho sťahu agonistov a antagonistov. Tieto môžu byť spustené tzv. startle reaction (neprimeraná reakcia zvyčajne na zvukový alebo taktálny podnet), psychickými faktormi alebo pasívnym či aktívnym pohybom postihnutých alebo nepostihnutých svalov. Tieto spazmy môžu byť extrémne bolestivé a zneschopňujúce. Zhoršenie trvá len krátko (zvyčajne niekoľko minút) a zmierni sa po odznení vyvolávajúceho stimulu. Typicky pri tomto ochorení nedochádza k habituácii k *startle response*. Práve psychické faktory ako mechanizmus *startle reaction* viedli k zhoršeniu symptómov a vytvoreniu extrémnych spazmov u pacientky z kazuistiky č. 2. Spazmy môžu vzniknúť aj v salvách, čo napodobňuje tetanus, alebo môžu viesť k stavu, pripomínajúceho šok s tachykardiou, potením a nepokojom^(16,18). Pády zapríčiné krčmi sú veľmi časté, niekedy spojené s fraktúrami. Strach z pádov môže viesť až k invalidizácii pacienta a príputania na invalidný vozík, aj keď miera postihnutia by to nevyžadovala^(1,19).

Mnoho pacientov s SPS má častú koexistujúcu psychiatrickú komorbiditu, ako napríklad depresiu, či generalizovanú úzkostnú poruchu. Hlavné psychiatrické príznaky u týchto pacientov môžu pri vyšetrení dominovať, a tak môže dôjsť k chybnému diagnostikovaniu psychogénnej poruchy hybnosti. Avšak, pacienti s SPS typicke premorbidne nedisponujú týmito fóbiami a často bývajú len následkom ich stuhnutosti, bolestivých spazmov a pádov^(19,20). Tieto skutočnosti môžu komplikovať diagnózu ochorenia, ktoré tak môže byť dávané do súvislosti s primárne psychogénne podmienenou poruchou, čo môže byť ďalej podporované dobrou odpoveďou na podanie benzodiazepínov^(19,20). Rovnako toto hralo rolu aj u našej pacientky s SLS, kde sme práve pre výrazné anxiózne prejavy, spolu s prítomnými psychickými vyvolávajúcimi faktormi primárne uvažovali o psychickej podmienenej príčine stavu.

Ďalším, častokrát iniciálnym príznakom ochorenia, býva bolesť, ktorá je zvyčajne perzistujúca, lokalizovaná v oblasti rigidity. Táto bolesť máva chronický charakter, zhoršuje sa svalovými spazmami^(19,20). Bolesť, ktorú popisovali naši pacienti, bola popisovaná ako ťahanie, zvieranie v postihnutých svaloch, s výrazne bolestivými svalovými spazmami.

Na stanovenie diagnózy SPS sú využívané diagnostické kritériá podľa Duddyho a Bakera (2009), príp. zjednodušené diagnostické kritériá podľa Dalakasa z r.2009, uvedené v **tabuľke 1 a 2**.

SPS je klinickou diagnózou, pri ktorej je potrebné myslieť na toto ochorenie, pretože pri ňom nie sú žiadne špecifické neurologické znaky alebo laboratórne testy⁽¹⁾. V rámci klinického vyšetrenia typicky nachádzame rigiditu chápanú skôr ako „stuhnutosť svalstva“. Nenachádzame príznaky poškodenia pyramídového alebo extrapyramídového systému, ani iné neurologické znaky, ktoré by mohli vysvetľovať stuhnosť a rigiditu^(1,5).

Z elektrofyziológických vyšetrení sa ako kľúčová uplatňuje diagnostika pomocou EMG vyšetrenia, kde u pacientov nájdeme netlmené výboje MUP normálnej konfigurácie, bez známk akútnej denervácie aktivity. Tieto výboje môžu byť spontánne, alebo ako následok triggeru a pretrvávajú napriek pokusu o svalovú relaxáciu. Typicky sa zmierňujú po podaní diazepam. Ostatný EMG nález je v norme.

Mnoho pacientov pred stanovením konečnej diagnózy navštívi niekoľkých lekárov, ich symptómy bývajú považované za prejavy rôznych iných ochorení, ako napríklad chronických vertebrogénnych ochorení, či anxiety. Nezriedka sa uvažuje aj nad diagnózou Parkinsonovej choroby, či myelopatie. V podstate sa dá uvažovať nad akýmkoľvek ochorením, ktoré sa manifestuje abnormálnymi svalovými pohybmi, či zvýšenou stuhnutosťou svalstva. Ak je prítomná genetická záťaž, je potrebné uvažovať nad familiárnou hyperekplexiou, či primárnou dystóniou, pri typickej anamnéze sa dá uvažovať nad tetanom. Tieto ochorenia sme však na negatívnu rodinnú ako aj epidemiologickú anamnézu u našich pacientov vylúčili. Azda najpodobnejším ochorením

SPS je Isaacsov syndróm (neuromyotónia), v rámci rozlíšenia od SPS pri Isaacsovom syndróme typicky nedochádza k ústupu ťažkostí pri celkovej či lokálnej anestéze, alebo v spánku^(1,5).

SPS je asociovaný s autoimunitnými ochoreniami. Približne 35 % pacientov s SPS má DM 1. typu. V koincidencii sa môže vyskytnúť thyreopatia, perniciozna anémia a vitiligo. Preto by diagnóza ďalšieho autoimunitného ochorenia mala byť to byť varovným príznakom pre možný SPS⁽¹³⁾. U nášho pacienta boli prítomné protilátky proti antigénom štítnej žľazy, preto sme uvažovali nad autoimunitnou thyreoiditou pri možnej autoimunitnej asociácii. Pozitívne protilátky proti štítnej žľaze sme hodnotili v rámci skríženej autoimunitnej reakcie – ako molekulové mimicy. Opakovaným endokrinologickým vyšetrením sa však diagnóza thyreopatie nepotvrdila, pacient však ostáva naďalej v sledovaní endokrinologickej ambulancie. U druhej pacientky je asociácia s autoimunitným ochorením pri diagnóze autoimunitnej thyreoidity potvrdená.

Približne v 5 % percentách prípadov sa SPS asociuje s paraneoplastickou etiológiou, a to najčastejšie s malobunkovým Ca pľúc a Ca prsníka. Tu sú typicky prítomné protilátky proti ampifyzínu a gephyrinu, ale môže sa združovať aj s anti-GAD protilátkami^(14,15).

U našich pacientov sme podrobným onkoskríningom túto asociáciu vylúčili a prikláňame sa k autoimunitnej etiológii.

V terapii sa u pacientov používa symptomatická a patogenetická liečba. Liečba je však komplikovaná, ako je aj vidieť na našich kazuistikách.

V rámci symptomatickej liečby sa tu uplatňujú inhibítory gabaergného systému a ďalšie antispazmofilné lieky na utíšenie symptómov. Primárne sa používajú benzodiazepíny (napr. diazepam, clonazepam) s priamym účinkom na gabaergný systém. Diazepam nielenže zmierňuje ťažkosti u týchto pacientov, ale jeho účinnosť často podporuje diagnózu SPS. Účinok diazepamu je zvyčajne veľmi dobrý, ale potrebné dávky sú zvyčajne tak vysoké, že pacientom vzhľadom na vysoký sedatívny účinok nebyvajú tolerované, rovnako ako u pacientky s SLS.

Celková denná dávka varíruje dľa stupňa postihnutosť a môže byť od 5 do 100 mg denne rozdelená v 4 až 8 dávkach⁽¹⁾. Z ďalších podobne pôsobiacich liekov sa používajú antiepileptiká, ktoré zvyšujú mozgovú gabaergnú transmisu. Najefektívnejšími sú GABA-analógy, ako je vigabatín, v c.d. 2-3 mg príp. gabapentín v dennej dávke do 3600 mg. Antiepileptiká sa používajú v monoterapii, prípadne konkomitantne s benzodiazepínmi⁽²¹⁾.

Druhým najčastejšie používaným liekom po diazepame pri symptomatickej liečbe SPS je baklofén, ktorý je agonistom GABA_B receptora. Iniciálna denná dávka je 5 – 10 mg denne, ktorú možno postupne zvýšiť na celkovú dennú dávku 40 – 60 mg. Rovnako ako antiepileptiká sa používa v kombinácii s diazepamom, aj keď tu hrozí vyššie riziko nežiaducich účinkov, ako je sedácia, či vertigo⁽¹⁾.

Tabuľka 2. Diagnostické kritériá typického Stiff person syndrómu podľa Dalakasa (voľne)

- Stuhnutosť axiálneho svalstva, predominantne v abdominálnej a thorakolumbárnej paraspínálnej oblasti vedúcej k fixovanej deformite (hyperlordóze)
- Bolestivé spazmy vzniknuté následkom neočakávaného sluchového podnetu, emočného stresu, či taktiného stimulu
- Potvrdenie pretrvávajúcej aktivity motorických jednotiek agonistických a antagonistických svalov pomocou EMG
- Nepřítomnosť neurologického a kognitívneho poškodenia, ktoré by mohlo vysvetľovať stuhnutosť svalov
- Pozitívna sérológia pre anti-GAD65 (alebo ampiphysínové) protilátky stanovené pomocou imunocytochémie, western blot alebo rádioimunoanalýzy
- Dobrá odpoveď na diazepam (* variabilné)

Vzhľadom na fakt, že SPS je raritným ochorením, sa liečba u pacientov mení od prípadu k prípadu. V posledných rokoch bolo v literatúre uverejnených niekoľko aktualizácií ohľadom liečby.

Bez ohľadu na to, či sú u SPS patogénnymi protilátkami GAD alebo GABARAP, ich titre zvyčajne bývajú vysoké. Tento fakt a taktiež asociácia SPS s inými autoimunitnými ochoreniami poskytuje racionálne zdôvodnenie pre podávanie imunoterapie v rámci patogenetickú liečbu SPS. Tu sa využívajú kortikoidy, imunosupresíva (cyklofosfamid, azathioprin, cyklosporín, mykofenolát mofetil), plazmaferéza, rituximab, čiIVIg. Táto liečba by mala byť indikovaná u všetkých pacientov, ktorí majú progredujúci charakter ochorenia, avšak vzhľadom na fakt, že SPS podobne ako iné autoimunitné ochorenia v čase progreduje, je potrebné zvažovať indikáciu k imunoterapii hneď po stanovení diagnózy.

U našich pacientov viedlo podanie imunosupresívnej liečby jednoznačne k trvalejšiemu zlepšeniu príznakov.

Pomocou doposiaľ prebehnutých štúdií sa povrdil efekt u liečbu jedine pomocouIVIg.^(1,5,22) Podľa odporúčaní EFNS z roku 2008 je indikovaná liečbaIVIg u pacientov, ktorí nedostatočne odpovedajú na diazepam a/alebo baklofén a u tých, u ktorých je prítomná významná disabilita vyžadujúca si chodúľku/rolátor. Odporúčaná dávka je 2 g/kg počas 2 – 5 dní^(23,25,26). Táto liečebná schéma mala veľmi dobrý terapeutický efekt u pacientky s SLS a už po jednom cykle došlo k výrazným ústupom ťažkostí. U pacienta s SPS bolo nutné pristúpiť k opätovnej liečbeIVIg, aj keď terapeutický efekt prvého cyklu vydržal až 7 mesiacov. Dĺžka trvania benefitu podanýchIVIg je u pacientov rozdielna.

Podľa dostupných zdrojov je použitie plazmaferézy účinné u asi 40 % pacientov a používa sa u non-responderov symptomatickej liečby v 4–5 cykloch za sebou^(23,24). Vzhľadom na vyššiu

dostupnosť VOP nežIVIg v našich podmienkach sme s touto liečbou začali u oboch našich pacientov v rámci patognomické liečby, avšak u pacienta SPS bol terapeutický efekt len prechodný, u pacienta s SLS takpovediac nulový.

V prípade, že ide o paraneoplastickú formu SPS, je esenciálnou liečbou terapia nádorového ochorenia.

Počas patognomické liečby SPS je naďalej indikovaná primárna liečba potláčajúca symptómy ochorenia. Taktiež je nutná liečba sprievodných psychiatrických symptómov, spolu s intenzívnou rehabilitáciou pacientov. Prognóza u SPS je nepredvídateľná, vzhľadom na to, že progresia ochorenia závisí od rôznych faktorov, ako napríklad sprievodné autoimunitné či onkologické ochorenie.

Záver

Stiff person syndróm je zriedkavé ochorenie s ťažkým prirodzeným priebehom, ktoré môže mať závažné komplikácie a potenciálne viesť ku smrti pacienta. Vzhľadom na to, že sú príznaky ochorenia v úvode nešpecifické, je potrebné naň myslieť, aby sa predišlo týmto potenciálne fatálnym následkom.

Pri tomto ochorení je stále potrebné ďalšie pátranie po príčine ako aj v určení presných mechanizmov, ktoré vedú k jeho vzniku, aby tak bolo možné liečbu presnejšie zacieliť.

Adresa pre korešpondenciu:

MUDr. Petra Došeková
FN Neurologické oddelenie
A. Žarnova 11, 917 01 Trnava
e-mail: petradosekova@gmail.com

Literatúra

- Dalakas MC, Fujii M, Li M, McElroy B. The clinical spectrum of anti-GAD antibody-positive patients with stiff-person syndrome. *Neurology* 2000; 55: 1531-1535.
- Levey LM, Dalakas MC, Floeter MK. The stiff-person syndrome: an autoimmune disorder affecting neurotransmission of gamma-aminobutyric acid. *Ann Intern Med* 1999; 131: 522-530.
- Spay AJ, Chen R. Rigidity and spasms from autoimmune encephalomyelopathies: stiff-person syndrome. *Muscle Nerve* 2006; 34: 677-690.
- Dalakas MC, Li M, Fujii M, Jacobowitz DM. Stiff-person syndrome: quantification, specificity and intrathecal synthesis of GAD65 antibodies. *Neurology* 2001; 57: 780-785.
- Dalakas MC. Stiff person syndrome: advances in pathogenesis and therapeutic interventions. *Curr Treat Options Neurol* 2009; 11: 102-110.
- 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: 1012-1020.
- Raju R, Rakocevic G, Chen Z, et al. Autoimmunity to GABA_A-receptor-associated protein in stiff-person syndrome. *Brain* 2006; 129: 3270-3276.
- Brown P, Marsden CD. The stiff man and stiff man plus syndromes. *J Neurol* 1999; 246: 648-652.
- Gouider-Khouja N, Mekaouer A, Larnaout A, et al. Progressive encephalomyelitis with rigidity presenting as a stiff-person syndrome. *Parkinsonism Relat Disord* 2002; 8: 285-288.
- Barker RA, Revesz T, Thom M, et al. Review of 23 patients affected by the stiff man syndrome: clinical subdivision into stiff trunk (man) syndrome, stiff limb syndrome, and progressive encephalomyelitis with rigidity. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1998; 65: 633-634.
- Moersch FP, Woltman HW. Progressive fluctuating muscular rigidity and spasm ("stiff-man" syndrome); report of a case and some observations in 13 other cases. *Proc Staff Meet Mayo Clin* 1956; 31: 421-427.
- Levy LM, Dalakas MC, Floeter MK. The stiff-person syndrome: an autoimmune disorder affecting neurotransmission of gamma-aminobutyric acid. *Ann Intern Med* 1999; 131: 522-530.
- Solimena M, Folli F, Aparisi R, et al. Autoantibodies to GABA-ergic neurons and pancreatic beta cells in stiff-man syndrome. *N Engl J Med* 1990; 322: 1555-1560.
- De Camilli P, Thomas A, Cofield R, et al. The synaptic vesicle-associated protein amphiphysin is the 128-kD autoantigen of stiff-man syndrome with breast cancer. *J Exp Med* 1993; 178: 2219-2223.
- Butler MH, Hayashi A, Ohkoshi N, et al. Autoimmunity to gephyrin in stiff-man syndrome. *Neuron* 2000; 26: 307-312.
- Gershanik OS. Stiff-person syndrome. *Parkinsonism Relat Disord* 2009; 15(Suppl 3): S130-134.
- Mitsumoto H, Schwartzman MJ, Estes ML, et al. Sudden death and paroxysmal autonomic dysfunction in stiff-man syndrome. *J Neurol* 1991; 238: 91-96.
- Gordon EE, Januszko DM, Kaufman L. A critical survey of stiff-man syndrome. *Am J Med* 1967; 42: 582-599.
- Gerschlag W, Schrag A, Brown P. Quality of life in stiff-person syndrome. *Mov Disord* 2002; 17: 1064-1067.
- Ameli R, Snow J, Rakocevic G, et al. A neuropsychological assessment of phobias in patients with stiff person syndrome. *Neurology* 2005; 64: 1961-1963.
- Sechi G, Barrocu M, Piluzza MG, et al. Levetiracetam in stiff-person syndrome. *J Neurol* 2008; 255: 17215.
- Baker MR, Das M, Isaacs J, et al. Treatment of stiff person syndrome with rituximab. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2005; 76: 999-1001.
- Dalakas MC, Fujii M, Li M, et al. High-dose intravenous immune globulin for stiff-person syndrome. *N Engl J Med* 2001; 345: 1870-1876.
- Vicari AM, Folli F, Pozza G, et al. Plasmapheresis in the treatment of stiff-man syndrome. *N Engl J Med* 1989; 320: 1499.
- Elovaara I, Apostolski S, van Doorn P, et al. EFNS guidelines for the use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological diseases: EFNS task force on the use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological diseases. *Eur J Neurol* 2008; 15: 893-908.
- Amato AA, Cornman EW, Kissel JT. Treatment of stiff-man syndrome with intravenous immunoglobulin. *Neurology* 1994; 44: 1652-1654.