

Síndrome de persona rígida confundido por trastorno conversivo: un error común. Caso clínico

GONZALO GUAJARDO¹, GABRIEL CEA^{2,3}

Stiff-person syndrome mistaken for conversive disorder: a common error

Stiff-person syndrome is characterized by persistent muscle spasms, involving agonist and antagonist muscles simultaneously, starting in the lower limbs and trunk. It tends to occur in the fourth to sixth decade of life, presenting with intermittent spasms that later become continuous and usually painful. Minor sensory stimuli, such as noise or light touch, precipitate severe spasms. Spasms do not occur during sleep and only rarely involve cranial muscles. We present a case that for two years was diagnosed and treated as a conversion disorder associated with depression. After two years she was admitted to another hospital with an unmistakable picture of stiff-person syndrome with hypertrophy and rigidity of lower limb muscles, compatible electrophysiology and positive anti-GAD antibodies. She had autoimmune hypothyroidism, that should have raised the suspicion of stiff-person syndrome earlier. She responded to intravenous immunoglobulin and mycophenolate mofetil and to tranquilizers that have muscle relaxant properties.

(Rev Med Chile 2019; 147: 799-802)

Key words: Autoimmune Diseases; Conversion Disorders; Glutamate Decarboxylase; Stiff-Person Syndrome.

¹Hospital San Camilo. San Felipe, Chile.

²Departamento de Ciencias Neurológicas, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Santiago, Chile.

³Servicio de Neurología, Hospital del Salvador. Santiago, Chile.

Trabajo no recibió financiamiento.

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Paciente autorizó publicación de su caso.

Recibido el 21 de febrero de 2019, aceptado el 19 de junio de 2019.

Correspondencia a:

Dr. Gabriel Cea
jcea@med.uchile.cl

El síndrome de persona rígida (SPS en su acrónimo inglés) es un trastorno poco frecuente que se presenta en la cuarta a sexta década de la vida. Se caracteriza por la presencia de espasmos musculares dolorosos persistentes que compromete, tanto agonistas como antagonistas de manera simultánea, lo que se traduce en actividad motora continua registrable en la electromiografía¹⁻³. Inicialmente el cuadro es intermitente y con el tiempo se hace continuo, afectando principalmente las piernas y el tronco, pero puede llegar a comprometer brazos y cuello, raramente afecta la cara o los ojos. Estímulos táctiles menores, ruidos o emociones pueden precipitar espasmos intensos. Típicamente los espasmos ocurren en vigilia y desaparecen durante el sueño, lo que indica que se trata de un

fenómeno que compromete el sistema nervioso central y no al nervio, unión neuromuscular o músculo². No es infrecuente que el cuadro se presente como parte de un trastorno depresivo ansioso, situación que retarda el diagnóstico y el tratamiento^{1,4}. De un punto de vista etiopatogénico, es una enfermedad autoinmune pre-sináptica debido a la producción de anticuerpos contra la descarboxilasa del ácido glutámico (GAD en su acrónimo inglés), una enzima responsable de la síntesis del ácido gama-aminobutírico (GABA en su acrónimo inglés), un neurotransmisor inhibitorio que se encuentra en las neuronas de sistema nervioso central y en las células beta pancreáticas⁵, aunque no parecen ser los únicos causantes de este cuadro⁶. Se presenta caso clínico, se discuten diagnósticos diferenciales y terapia.

Caso clínico

Profesora de 46 años, con antecedentes de hipotiroidismo en tratamiento desde hace 10 años que, el primer trimestre de 2013 inició cuadro depresivo y dolor lumbar periódico. Durante estos episodios dolorosos, notó que sus piernas se ponían tiesas o rígidas cuando caminaba. Inicialmente estos episodios ocurrían cada dos meses y duraban alrededor de 2 semanas, pero con el tiempo se hicieron más frecuentes y prolongados. Un año más tarde, encontrándose en tratamiento por depresión por varios meses, con sertralina 100 mg diarios, fue hospitalizada por 2 semanas de dificultad para caminar, bajo la sospecha de un cuadro conversivo. La evaluación neurológica no mostró signos motores. La resonancia nuclear magnética (RNM) de columna torácica y lumbosacra fue normal, así como también el estudio electrofisiológico de las extremidades inferiores. Debido al carácter cambiante del trastorno de la marcha, la normalidad de las imágenes, la buena respuesta a los ansiolíticos y en opinión del psiquiatra, el cuadro fue interpretado como somatización (componente conversivo) y parte de su trastorno depresivo. Fue dada de alta, agregándose a su tratamiento clonazepam 2 mg y zolpidem 10 mg diarios.

La paciente presentó una mejoría parcial de su cuadro motor pero, después de un par de meses, nuevamente presentó dificultad en la marcha, con episodios de rigidez de extremidades inferiores y columna lumbar, que se hicieron prolongados e incapacitantes. Durante ese año fue hospitalizada en dos oportunidades, en una institución psiquiátrica, con el diagnóstico de trastorno depresivo mayor y somatización, recibiendo tratamiento sin resultados favorables.

Durante ese año presentó baja de peso progresiva y su estado de ánimo no mejoró. La rigidez motora progresó sin experimentar remisiones llegando a la postración por casi dos meses. Fue hospitalizada en el Hospital San Camilo de San Felipe, a dos años del inicio de su cuadro, muy enflaquecida, decaída y con excesiva somnolencia producto del tratamiento psiquiátrico. Se observó leve hipertrofia y rigidez de los músculos cuádriceps, gemelos, flexores de rodilla y paravertebrales lumbares, lo que producía postura muy dolorosa de columna lumbar y extremidades inferiores. La flexión de cadera y rodilla estaba disminuida, lo

que le impedía caminar. Durante el sueño la rigidez muscular desaparecía, pero al despertar, reaparecía progresivamente, al movilizar pasivamente las piernas o con estímulos táctiles, con el calor o el frío, llegando a una posición tipo opistótono muy dolorosa que podía durar varios minutos.

El electroencefalograma (EEG) mostró leve lentitud basal, una mamografía y un scanner de tórax, abdomen y pelvis fueron normales. El estudio de conducción nerviosa motora y sensitiva, de las extremidades inferiores, fue normal. La electromiografía (EMG) de reposo reveló actividad motora espontánea persistente en músculos de extremidades inferiores y en paravertebrales, tanto en agonistas como antagonista en forma simultánea. Presentó una creatinquinasa levemente elevada de 432 UI/litro, glicemia en 101 mg/dl. La detección de anticuerpos anti-GAD en sangre, por método cualitativo (con punto de corte en 10 UI/ml y más), de ELISA fue positiva.

Se inició tratamiento con diazepam y baclofeno hasta alcanzar dosis de 100 mg por día en ambos a las 2 semanas, con discreta mejoría. Se agregó inmunoglobulina endovenosa (IgEV) 2 g/kg en 5 días, lográndose más movilidad de piernas y tronco, efecto que siguió incrementándose en las semanas posteriores. Posteriormente, se inició micofenolato mofetil 1 g cada 12 h, kinesioterapia motora intensiva y alimentación hipercalórica. Con estas medidas mejoró su estado general y condición motora pero no logró caminar, especialmente por rigidez de pierna izquierda. Fue dada de alta después de dos meses, con micofenolato mofetil 1 g c/12 h, diazepam 100 mg/día, baclofeno 100 mg/día, prednisona 5 mg/día y con indicación de mantener rehabilitación kinésica intensiva.

Al mes del alta logró caminar con andador y realizar algunas actividades de la vida diaria, como bañarse y vestirse. Se suspendió el diazepam y el baclofeno y continuó con clonazepam 4 mg/día con el que permanece hasta la fecha. Durante 2016 recuperó peso y su ánimo mejoró notoriamente, pero mantuvo rigidez de músculos paravertebrales, columna lumbar y cadera izquierda que, limitaban la flexión de cadera y rodilla izquierda, esto le impedía sentarse con comodidad. Las piernas tenían un compromiso asimétrico, manteniendo una dorso-extensión forzada del pie izquierdo, que sumado a la escasa flexión de rodilla y cadera producían una marcha en cegador (Figura 1). Con La pierna derecha, lograba flexo-extensión volun-



Figura 1. Muestra la postura de las piernas con hiperextensión de las rodillas. A izquierda se observa inversión del pie y una combinación de hiperextensión y flexión de los dedos. A derecha se observa la extroversión del pie derecho. Note la clara asimetría entre ambas piernas y la postura forzada producto de la activación de agonista y antagonista en forma simultánea.

taria de cadera, rodilla y pie (Figura 2). Esto hizo que, a pesar de la persistencia de la rigidez en la pierna izquierda, pudiera caminar con la ayuda de andador. Fue capaz de salir sola de su casa y asistir a controles médico. Por razones previsionales no ha podido continuar con pulsos de IgEV como fue planeado y durante el 2017 se acoge a pensión por incapacidad total. Actualmente la paciente está estable con micofenolato 1 g cada 12 h, prednisona 20 mg día por medio y clonazepam 4 mg día, más terapia de sustitución hormonal tiroidea.

Discusión

El diagnóstico de SPS es con frecuencia difícil y la demora entre el inicio de los síntomas es de 1 a 18 años¹. El diagnóstico por 2 años de depresión asociada a cuadro conversivo en nuestra paciente ilustra una situación que no es infrecuente en este síndrome^{4,7}. El inicio fue insidioso e inespecífico,



Figura 2. Vista posterior de las piernas con la misma postura, aquí se aprecia el mal apoyo de los pies que, a su turno es un factor que aumenta la contracción forzada de músculos agonistas y antagonistas.

acompañado principalmente de síntomas mentales con examen neurológico normal o signos sutiles y cambiantes gatillados por las emociones. La respuesta inicial a los ansiolíticos y antidepresivos reafirmó la idea que se estaba frente a un cuadro psiquiátrico. Igual efecto tuvo el estudio electrofisiológico y de imagen, como el *scanner* de tórax, abdomen y pelvis, mamografía y la RNM de columna lumbosacra que, fueron todos normales. Así nuestra paciente fue tratada por casi dos años como un cuadro depresivo mayor con síntomas conversivos. La progresión del cuadro motor hasta la dependencia completa y la escasa respuesta a los diferentes esquemas antidepresivos hizo necesaria una reevaluación neurológica después de dos años. Alrededor de 65% de los pacientes con SPS no pueden funcionar de manera independiente como es el caso presentado y la mayoría de los autores postulan que los síntomas psiquiátricos son parte del mismo cuadro^{4,8,9}.

El SPS ha sido asociado con otras enfermedades autoinmunes tanto neurológicas, como miastenia gravis y mielopatía^{3,10} y no neurológicas, como diabetes mellitus tipo 1, tiroiditis y anemia perniciosa^{6,8,11}. En el caso de la diabetes mellitus tipo

1 también se encuentran anticuerpos anti-GAD, pero en menor concentración que en SPS. Existe una asociación entre ambas patologías que puede llegar hasta 35%^{12,13}. Sin embargo, nuestra paciente durante toda su evolución no mostró signos compatibles con una diabetes mellitus. Por lo tanto, en este caso la existencia de anticuerpos anti-GAD apoyó el diagnóstico de SPS. El SPS también, ha sido descrito como síndrome paraneoplásico, principalmente asociado a cáncer de mama que en nuestro caso fue razonablemente descartado^{6,14}. La existencia de otra enfermedad autoinmune en nuestra paciente fue una clave que debería haber advertido sobre el diagnóstico de SPS.

Tanto la plasmaféresis como la IgEV están recomendadas como tratamiento, pudiendo repetirse periódicamente de acuerdo a la respuesta del paciente^{12,15,16}. En nuestra paciente la IgEV tuvo un efecto significativo, permitiendo una kinesiterapia mas efectiva y la deambulacion con un andador. Igualmente, aunque existe menos evidencia, la asociación de prednisona e inmunosupresores es útil y en nuestro caso, contribuyó a la mejoría de la paciente, lográndose su deambulacion e independencia en la mayoría de sus actividades¹⁷.

En suma, este caso revela varios aspectos que deben tenerse en cuenta para un diagnostico oportuno y mejorar el pronóstico de estos pacientes. Los cuadros psiquiátricos son parte del síndrome en muchos pacientes y la presencia de otras enfermedades inmunológicas, como el hipertiroidismo, debe alertar sobre el diagnóstico.

Esta publicación cuenta con la aprobación del Comité de Ética Científico del SSMO y la autorización del paciente.

Referencias

- Dalakas MC, Fujii M, Li M, McElroy B. The clinical spectrum of anti-GAD antibody-positive patients with stiff-person syndrome. *Neurology* 2000; 55 (10): 1531-5.
- Duddy ME, Baker MR. Stiff Person Syndrome. In: *Immune-Mediated Neuromuscular Diseases*. Basel: KARGER; 2009; 26: 147-65.
- Rakocevic G, Floeter MK. Autoimmune stiff person syndrome and related myelopathies: Understanding of electrophysiological and immunological processes. *Muscle and Nerve* 2012; 45: 623-34.
- Culav-Sumić J, Bosnjak I, Pastar Z, Jukić V. Anxious depression and the stiff-person plus syndrome. *Cogn Behav Neurol* 2008; 21 (4): 242-5.
- Alexopoulos H, Dalakas MC. Stiff Person Syndrome. In: *Encyclopedia of the Neurological Sciences*. BMJ Publishing Group Ltd 2014; 11 (5): 312-4.
- Sommer C, Weishaupt A, Brinkhoff J, Biko L, Wessig C, Gold R, et al. Paraneoplastic stiff-person syndrome: Passive transfer to rats by means of IgG antibodies to amphiphysin. *Lancet* 2005; 365 (9468): 1406-11.
- Levy LM, Dalakas MC, Floeter MK. The stiff-person syndrome: An autoimmune disorder affecting neurotransmission of γ -aminobutyric acid. In: *Annals of Internal Medicine* 1999; 131 (7): 522-30.
- O'Sullivan EP, Behan L-A, King TFJ, 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.
- Hadavi S, Noyce AJ, Leslie RD, Giovannoni G. Stiff person syndrome. *Pract Neurol* 2011; 11 (5): 272-82.
- Aso Y, Sato A, Narimatsu M, Takiguchi Y, Yamaguchi Y, Inukai T, et al. Stiff-Man Syndrome Associated with Antecedent Myasthenia Gravis and Organ-Specific Autoimmunopathy. *Internal Medicine* 1997; 36 (4): 308-11.
- Göppert D, Gardill K, Beischer W, Wiethölter H. [The stiff-man syndrome with diabetes mellitus type 1 and autoimmune thyroiditis]. *Dtsch Med Wochenschr* 2000; 125 (27): 826-9.
- Dalakas MC. Stiff person syndrome: advances in pathogenesis and therapeutic interventions. *Curr Treat Options Neurol* 2009; 11 (2): 102-10.
- Chang T, Alexopoulos H, McMenamin M, Carvajal-González A, Alexander SK, Deacon R, et al. Neuronal Surface and Glutamic Acid Decarboxylase Autoantibodies in Nonparaneoplastic Stiff Person Syndrome. *JAMA Neurol* 2013; 70 (9): 1140.
- Floyd S, Butler MH, Cremona O, David C, Freyberg Z, Zhang X, et al. Molecular Medicine Expression of Amphiphysin I, an Autoantigen of Paraneoplastic Neurological Syndromes, in Breast Cancer. *Mol Med* 1998; 4 (1): 29-39.
- Hayashi A, Nakamagoe K, Ohkoshi N, Hoshino S, Shoji S. Double filtration plasma exchange and immunoadsorption therapy in a case of stiff-man syndrome with negative anti-GAD antibody. *J Med* 1999; 30 (5-6): 321-7.
- Shariatmadar S, Noto TA. Plasma exchange in stiff-man syndrome. *Ther Apher* 2001; 5 (1): 64-7.
- Rossi S, Ulivelli M, Malentacchi M, Greco G, Bartalini S, Borgogni P, et al. Effects of immunotherapy on motor cortex excitability in Stiff Person Syndrome. *J Neurol* 2010; 257 (2): 281-5.