

SINDROM UKOČENE OSOBE I TORAKALNA HIDROMIJELIJA

DENIS ČERIMAGIĆ¹, ERVINA BILIĆ², VANJA BAŠIĆ KES³

¹Opća bolnica Dubrovnik, Odjel za neurologiju, Dubrovnik; ²Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet i Klinički bolnički centar Zagreb, Klinika za neurologiju, Zagreb; ³Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Klinika za neurologiju, Zagreb, Hrvatska

Prikazujemo prvi slučaj pacijentice sa sindromom ukočene osobe i pridruženom torakalnom hidromijelijom s pozitivnim antitijelima na glutamatdekarboksilazu. U literaturi je do sada opisan samo slučaj sindroma ukočenog psa s pozitivnim antitijelima na glutamatdekarboksilazu te cervikalnom siringomijelijom zbog Arnold-Chiarijeve malformacije. Glutamatdekarboksilaza je enzim nužan za sintezu gama-aminomaslačne kiseline, inhibicijskog neurotransmitera. Manjak gama-aminomaslačne kiseline dovodi do poremećaja ravnoteže ekscitacijskih i inhibicijskih utjecaja na alfa-motoneurone prednjih rogova kraljeznične moždine te posljedične kontinuirane stimulacije mišića što se klinički prezentira rigiditetom i nekontroliranim mišićnim spazmima. Hidromijelija hipotetski izaziva oštećenje i gubitak GABAergičkih neurona kraljeznične moždine što dovodi do imunološkog odgovora na antigene enzima glutamatdekarboksilaze. Možemo pretpostaviti da je značajan broj bolesnika s ovim sindromom neprepoznat, odnosno da im je utvrđena pogrešna dijagnoza te da nisu liječeni na adekvatan način.

Ključne riječi: sindrom ukočene osobe, hidromijelija, glutamatdekarboksilaza, gama-aminomaslačna kiselina

Adresa za dopisivanje: Doc. prim. dr. sc. Denis Čerimagić, dr. med.
Odjel za neurologiju
Opća bolnica Dubrovnik
Roka Mišetića 2
20 000 Dubrovnik, Hrvatska
E-pošta: deniscerimagic@yahoo.com

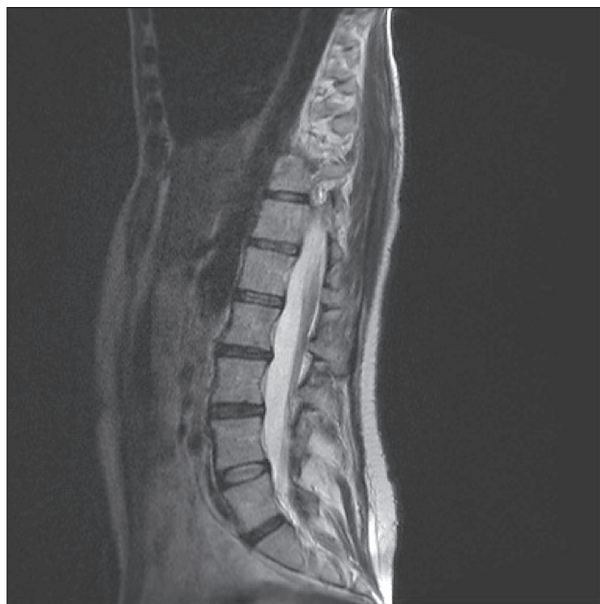
UVOD

Prikazujemo prvi slučaj pacijentice sa sindromom ukočene osobe („stiff person syndrome“; Moersch-Woltman; SPS) i pridruženom torakalnom hidromijelijom. SPS je rijedak neurološki entitet koji obuhvaća skupinu autoimunih poremećaja koji se prema kliničkoj slici klasificiraju na: klasični SPS, paraneoplastički SPS, SPS varijante (fokalna ili segmentna), SPS s mioklonizmima, SPS-plus i progresivni encefalomijelitis s rigiditetom i mioklonizmima (1,2). Kod pacijenata sa SPS-om utvrđene su sljedeće vrste antitijela: antitijela na glutamatdekarboksilazu (GAD), presinaptički protein amfifizin, postsinaptički protein gefirin, glicinski alfa-1 ili GABA receptor (2). Sindrom je rijetko povezan s drugim neurološkim poremećajima, ali se kao komorbiditeti mogu javiti brojne autoimune bolesti. Prvi opis SPS-a potječe iz 1956. godine, kada su Moersch i Woltman u Mayo klinici opisali 14 bolesnika (3).

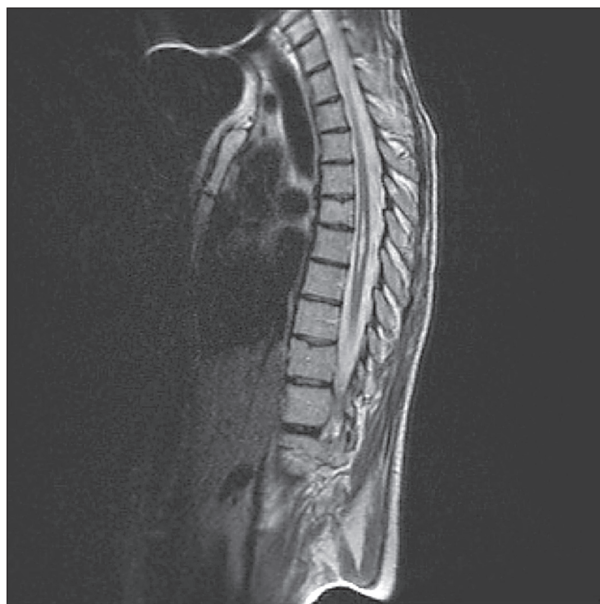
PRIKAZ BOLESNICE

Tridesetdevetgodišnja pacijentica hospitalizirana je na Odjelu neurologije zbog višemjesečnih smetnji u obliku bolova u donjem dijelu leđa s propagacijom u obje noge te zbog povremenih grčeva u mišićima potkoljenica i stopala. Ranije joj je dijagnosticiran Hashimotov tireoiditis. Pri prijmu se neurološkim pregledom utvrdi sljedeće: uredna funkcija kranijalnih živaca, meningalni znakovi su negativni, bez šumova nad karotidnim arterijama. Motorika, tonus i osjet na rukama su uredni. Miotatski refleksi na rukama su simetrični, srednjeg inteziteta. Noge osciliraju u položaju po Mingazziniju uz facilitirane miotatske reflekse i obostrano pozitivan Babinskijev refleks. Tonus na nogama je spastički povišen. Lasegueov znak je negativan. Koordinacija i kontrola sfinktera su uredni. Ne registrira se siringomijelički tip disocijacije osjeta na trupu i nogama. Hod pacijentice je spastičko-paraparetičan. Prisutna je lumbalna hiperlordoza i torakalna dek-

strokonveksna skoliza (sl. 1). Tijekom pregleda pacijentica signalizira povremene bolne spazme mišića stopala. S obzirom na tip kliničkih tegoba na početku dijagnostičke obrade napravi se elektromiografija (EMNG). Elektroneurografska obrada pokazala je uredne motorne i senzorne brzine provodljivosti. Elektromiografskom obradom registrirano je izbijanje akcijskih potencijala motoričke jedinice (MUAPs; engl. *motor unit action potentials*; potencijali motoričke jedinice) uredne morfologije, u mirovanju, u antagonističkim mišićnim skupinama, bez miotoničkih izbijanja, uz pozitivan odgovor na i. v. aplikaciju diazepama (pozitivan diazepamski test, odnosno prestanak izbijanja MUAPs nakon aplikacije). Nalaz je osobito izražen u torakalnoj paravertebralnoj muskulaturi. S obzirom da su navedene anamnestičke tegobe, klinička slika i nalaz EMNG obrade ponajprije suspekti na SPS, napravi se dodatna ekstenzivna obrada s ciljem dijagnosticiranja SPS-a te isključenja ev. paraneoplastičke varijante ovog poremećaja. Nalazi laboratorijske obrade (hematologija, koagulogram, reumatski testovi, imunologija) su uredni. Uredna je i većina biokemijskih testova osim CK 210 U/L (<177). Uredni su i nalazi hematološke i biokemijske obrade likvora. Oligoklonske IgG vrpce u likvoru su negativne. Analiza seruma i likvora na neurotropne uzročnike je negativna. Uredni su nalazi hormona štitnjače i tumorskih biljega (CEA, CA 125, CA 19-9, CA 15-3, CYFRA 21-1, AFP). Antitijela na amfifizin su negativna. Nalazi EEG-a, MSCT-a toraksa, abdomena i zdjelice, MR-a mozga, vratne i lumbosakralne kralježnice, te nalazi ginekologa, mamografije i ultrazvuka dojki su u granicama normale. Pozitivan je nalaz anti-GAD antitijela u serumu, a MR torakalne kralježnice pokazuje hidromijeliju od visine trupa kralješka Th5 do gornjeg ruba trupa kralješka Th8, centralnog položaja i maksimalnog promjera od 3,5 mm (sl. 2). Praćenje vrijednosti anti-GAD antitijela pokazalo je sljedeće rezultate: anti-GAD 3283 IU/mL (11/2017.), >2000 IU/mL (02/2018.), >2000 IU/mL (09/2018.), 2929 IU/mL (02/2019.), 2929 IU/mL (08/2019.), 2345 IU/mL (02/2020.), >2000 IU/mL (02/2021.). Tijekom razdoblja 2017.-2021. kod pacijentice kontrolnim pretragama nismo dokazali postojanje malignog tumora. U navedenom razdoblju liječena je u dva navrata plazmaferezom, i.v. imunoglobulinima (svakih 6 mjeseci) te simptomatskom terapijom diazepamom, baklofenom i nesteroidnim antireumaticima uz gastroprotekciju. Uz ovu terapiju u navedenom se razdoblju ne registrira značajnije pogoršanje neurološkog statusa. Pacijentica trenutno uzima 40 mg diazepama (20 mg + 10 mg + 10 mg) i 15 mg baklofena (3x5 mg) i terapiju dobro podnosi.



Sl. 1. MR lumbosakralne kralježnice – sagitalni presjek na T2 mjerenoj slici – lumbalna hiperlordoza



Sl. 2. MR torakalne kralježnice – sagitalni presjek na T2 mjerenoj slici – hidromijelija

RASPRAVA

Opisani slučaj je klasični oblik SPS-a s pozitivnim anti-GAD antitijelima (pozitivna su u 60–90 % slučajeva klasičnog oblika SPS-a) te ujedno prvi slučaj SPS s pridruženom torakalnom hidromijelijom. U literaturi je do sada opisan samo slučaj anti-GAD pozitivnog sindroma ukočenog psa s pridruženom vratnom siringomijelijom zbog Arnold-Chiarijeve malformacije (4). SPS se najčešće javlja u 3. do 5. desetljeću života

i kao većina autoimunih bolesti dva je puta češći kod žena što se može vidjeti i u ovom slučaju. Često dolazi u kombinaciji s drugim autoimunim bolestima – u ovom slučaju to je Hashimotov tireoiditis. GAD je enzim nužan za sintezu GABA-e, inhibicijskog neurotransmitera. Manjak GABA-e dovodi do poremećaja ravnoteže ekscitacijskih i inhibicijskih utjecaja na alfa-motoneurone prednjih rogova kralježnične moždine. Kada je funkcija GAD značajno reducirana, snižena je razina GABA-e, a mišići su kontinuirano stimulirani impulsima iz motoneurona što rezultira rigiditetom i nekontroliranim mišićnim spazmima (1). Moguće je da hidromijelija izaziva oštećenje i gubitak GABA-ergičkih neurona kralježnične moždine što dovodi do imunološkog odgovora na antigene enzima GAD smještenog u sinaptičkim završecima (4). Dijagnostički kriteriji za SPS uključuju: 1. rigiditet aksijalne muskulature (rana faza), 2. rigiditet proksimalne muskulature ekstremiteta (kasna faza), 3. lumbalnu hiperlordozu, 4. „startle“ fenomene – mišićni spazmi provocirani pokretom, stresom, taktilnim, zvučnim ili svjetlosnim podražajima, 5. izostanak znakova i simptoma lezije gornjeg i donjeg motornog neurona, ekstrapiramidnog sustava, uredna kontrola sfinktera, uredna kognicija i osjet, 6. karakterističan nalaz EMNG obrade (opisan u prikazu slučaja), 7. visok titar antitijela na GAD ili amfifizin (5). Naša pacijentica zadovoljava sve dijagnostičke kriterije osim 5. kriterija jer su zbog torakalne hidromijelije prisutni znakovni lezije gornjeg motoričkog neurona. Diferencijalno dijagnostički pri sumnji na SPS potrebno je isključiti sljedeće bolesti: latentni autoimuni dijabetes odraslih, „spinalnu“ multiplu sklerozu, hiperekpleksiju, tetanus, konverzivnu neurozu i histeriju, mioklonu epilepsiju, distoniju, neuromiotoniju (Isaacov sindrom), Schwartz-Jampelov sindrom, otrovanje strihninom, paraneoplastički mijelitis i spinalnu arterio-vensku malformaciju (6). Inicijalno liječenje uključuje primjenu benzodiazepina (diazepam ili klonazepam) ili baklofena zbog njihovog agonističkog djelovanja na GABA-A, odnosno GABA-B receptore (7,8). U liječenju se koriste i.v. imunoglobulini (u ukupnoj dozi od 2 g/kg, i to na dva načina: 0,4 g/kg i. v. tijekom 5 dana ili 1 g/kg tijekom dva dana), plazmafereza (obično 5 plazmafereza svaki drugi dan, ali se mogu rabiti i kraći, kao i duži protokoli, ovisno o kliničkoj slici), kortikosteroidi (prednizon u dozi 0,75-1,5 mg/kg/dan tijekom 2 tjedna, potom jednaka doza svaki drugi dan 2-4 mjeseca), azatioprin, ciklofosfamid, rituksimab, tiazid, gabapentin, botulinus toksin tip A, dantrolen, vigabatrin, propofol, natrijev valproat, levetiracetam, tiagabin, analgetici, fizikalna terapija, psihijatrijsko liječenje (9).

ZAKLJUČAK

Zaključno, može se reći da iako rijedak, SPS je klinički važan, osobito uzevši u obzir postojanje paraneoplastičke varijante bolesti. Dijagnosticiranje ovog sindroma često je dugotrajan proces pri kojemu je potrebno isključiti brojne kliničke entitete koji diferencijalno-dijagnostički dolaze u obzir. Možemo pretpostaviti da je značajan broj bolesnika s ovim sindromom neprepoznat, odnosno da im je utvrđena pogrešna dijagnoza te da nisu liječeni na adekvatan način.

L I T E R A T U R A

1. Blum P, Jankovic J. Stiff-person syndrome: An autoimmune disease. *MovDisord* 1991;6: 12-20.
2. Buechner S, Florio I, Capone L. Stiff person syndrome: a rare neurological disorder, heterogeneous in clinica presentation and not easy to treat. *Case Rep Neurol Med* 2015; 2015: 27805.
3. Moersch FP, Woltman HW. Progressive fluctuating muscular rigidity and spasm („stiffperson“ syndrome): a report of a case and some observations in 13 other cases. *Proc Staff Meet MayoClin* 1956; 31: 421-7.
4. Pancotto TE, Rossmeisl JHJr. A case of stiff dog syndrome associated with anti-glutamic acid decarboxylase antibodies. *J Clin Mov Disord* 2017; 4: 5.
5. Lorish TR, Thorsteinsson G, Howard FM. Stiff-man syndrome updated. *Mayo Clin Proc* 1989; 64: 629-36.
6. Murinson BB. Stiff-person syndrome. *Neurologist* 2004; 10: 131-7.
7. Howard FMJr. A new and effective drug in the treatment of stiff-man syndrome: preliminary report. *Proc Staff Meet Mayo Clin* 1963; 38: 203-12.
8. Miller F, Korsvik H. Baclofen in the treatment of stiff-man syndrome. *Ann Neurol* 1981; 9: 511-2.
9. Čerimagić D, Bilić E. Sindrom ukočene osobe (Moersch-Woltman). *Lijec Vjesn* 2010; 132: 110-4.

SUMMARY

STIFF PERSON SYNDROME AND THORACIC HYDROMYELIA

D. ČERIMAGIĆ¹, E. BILIĆ², V. BAŠIĆ KES³

¹Dubrovnik General Hospital, Department of Neurology, Dubrovnik; ²Department of Neurology, Zagreb University Hospital Centre, School of Medicine, University of Zagreb, Zagreb; ³Sestre milosrdnice University Hospital Centre, Department of Neurology, Zagreb, Croatia

Here we present for the first time a case of a patient with stiff person syndrome and associated thoracic hydromyelia and positive antibodies to glutamate decarboxylase. To our knowledge, only one case of antiglutamate decarboxylase positive stiff dog syndrome with associated cervical syringomyelia due to Arnold-Chiari malformation has been described in the literature so far. Glutamate decarboxylase is an enzyme necessary for the synthesis of gamma-aminobutyric acid, an inhibitory neurotransmitter. Gamma-aminobutyric acid deficiency leads to disturbance of the equilibrium of excitatory and inhibitory effects on the anterior horn alpha-motoneurons at the level of spinal cord and consequent continuous muscle stimulation, which is clinically presented by rigidity and uncontrolled muscle spasms. Hydromyelia hypothetically may cause damage to and loss of GABA-ergic neurons of the spinal cord leading to an immune response to the newly exposed glutamate decarboxylase antigens. We can assume that a number of patients with stiff person syndrome have not received complete diagnosis and therefore are not optimally treated.

Key words: stiff person syndrome, hydromyelia, glutamic acid decarboxylase, gamma aminobutyric acid