

Síndrome del hombre rígido. Seguimiento de un caso

JOAN PLA BOSCH*, GEMMA USUA LAFUENTE, CRISTINA INORIZA NADAL, CRISTINA ESQUERRÉ HERNÁNDEZ
Y JAVIER MEDEL REBOLLO

RESUMEN

Presentamos el caso de un hombre de 54 años, diagnosticado de síndrome de la persona rígida (SPS). El SPS es una enfermedad extremadamente rara, con muy baja prevalencia e incidencia. Es una afectación del sistema neuroinmunológico donde se generan autoanticuerpos contra diferentes componentes del sistema gabaérgico provocando una alteración en la inhibición neuronal. Se han descrito varios anticuerpos involucrados en esta patología, los más frecuentes son los antidescarboxilasa del ácido glutámico (anti-GAD). Existe la forma clásica y se han descrito a lo largo de la historia diferentes variantes con distintos fenotipos, asociadas a otras patologías o conformando un síndrome paraneoplásico. La rareza de la enfermedad dificulta la sospecha diagnóstica y limita las opciones terapéuticas debido a la poca experiencia. En el caso que presentamos se le habían administrado varias posibilidades terapéuticas descritas en la bibliografía (medicamentos gabaérgicos, gabapentinoides, tratamiento inmunomodulador, corticoesteroides y diversos tipos de analgésicos y moduladores del dolor), con una respuesta incompleta. En la bibliografía se describe la posibilidad de administración de baclofeno intratecal cuando han fracasado otras estrategias y debido a la experiencia de nuestro centro en la colocación de bombas intratecales, consideramos este paciente un buen candidato para la colocación de una bomba de perfusión continua de baclofeno intratecal.

Palabras clave: Síndrome de la persona rígida. Baclofeno. Intratecal.

ABSTRACT

We present the case of a 54-year-old male patient, diagnosed with stiff person syndrome (SPS). The SPS is a very uncommon disease, with very low prevalence and incidence. It is an illness where the neuroimmune system is altered by the generation of antibodies against different components of the GABAergic system, causing an alteration of the neuronal inhibition. Several antibodies are involved in this syndrome, but the most frequently expressed are the anti-glutamic acid decarboxylase (GAD). The classic SPS is the most frequent presentation of the syndrome, but along the time different variants have been described based on the phenotypes, the associated disorders or taking part of a paraneoplastic syndrome. Due to the rareness of this disease, it is a very difficult diagnosis and the low experience minimize the possible therapeutic options. The case that we are presenting has already received different treatments with some of the therapeutic possibilities described in the bibliography. He has received GABA agonists, gabentinoids, immunomodulation therapy, corticosteroids, and different kinds of painkillers and pain modulators, with an incomplete response. It is described in the bibliography the possibility of intrathecal baclofen infusion when other strategies have failed. Due to our service experience in implantation and maintenance of intrathecal perfusions, we consider this patient as a great candidate to an implantation of a baclofen continuous infusion pump. (DOLOR. 2020;35:93-6)

Key words: Stiff syndrome person. Baclofen. Intrathecal.

Corresponding author: Joan Pla Bosch, plabosch.joan@gmail.com

HISTORIA CLÍNICA

Se trata de un paciente de 54 años en seguimiento por la clínica del dolor del Hospital Universitari Vall d'Hebron desde los 47 años. Como antecedentes personales no tiene alergias medicamentosas ni hábitos tóxicos. En cuanto a los antecedentes patológicos, presenta hipertensión arterial, diabetes *mellitus* tipo 2, síndrome de apnea del sueño catalogado como severo, en tratamiento con presión positiva continua de las vías respiratorias nocturna, hiperlipoproteinemia tipo IV, diverticulitis y obesidad mórbida, sometido en el 2017 a cirugía bariátrica.

Acude a la unidad especializada en el dolor de nuestro hospital en abril de 2011 derivado por el servicio de neurología por dolor continuo, predominantemente en extremidades inferiores (EEII), con crisis de agudización. Refiere características neuropáticas, con parestesias en extremidades superiores e inferiores de difícil control. Explica cierta mejoría con el decúbito y empeoramiento con la deambulación y la sedestación. En ese momento el paciente había sido diagnosticado de síndrome de Guillain-Barré y estaba en tratamiento con aceclofenaco, clonazepam, tramadol y paracetamol conjuntamente con su medicación habitual para la diabetes y la hipertensión.

Tras la primera visita se realizó una ampliación de las pruebas complementarias conjuntamente con el equipo de neurología, diagnosticándose en junio de 2011 de SPS (síndrome de la persona rígida, *stiff person syndrome*). Para llegar a este diagnóstico se realizó una biopsia muscular donde no se encontró ninguna anomalía juntamente con un electromiograma en el que describen signos miógenos en la musculatura de extremidades superiores e inferiores. Se realizó posteriormente un estudio de anticuerpos donde se encontraron autoanticuerpos anti-GAD65 (descarboxilasa del ácido glutámico isoforma 65).

En ese momento, con el diagnóstico de SPS y una exploración física donde se observa un empeoramiento del dolor en musculatura proximal, con un valor de 7-8 evaluado mediante la escala visual analógica (EVA) del dolor, que alteraba la calidad de vida, así como el descanso nocturno. Se inicia tratamiento con paracetamol (1 g/12 h), metamizol (575 mg/12 h), tramadol con paracetamol (75 mg/650 mg 12 h), (pregabalina 150 mg/12 h) y se mantiene el seguimiento por la unidad del dolor. En este momento el paciente deambulaba con ayuda de un bastón.

Tras estas modificaciones en el tratamiento, el paciente experimenta una mejoría del dolor muy im-

portante, tanto que en diciembre de 2012 se reduce la dosis de metamizol.

En 2013 empieza un empeoramiento sintomático que el servicio de neurología orienta como una progresión de su patología basal. En este momento el paciente experimenta un dolor basal continuo catalogado como 6-9 en la EVA. Aparecen parestesias en EEII que juntamente con el empeoramiento del dolor provocan una alteración cada vez más importante del descanso nocturno. Por todo esto se inicia tratamiento con prednisona (50 mg/día), carbamazepina (200 mg/12 h) y diazepam (10 mg/12 h), y la pregabalina se aumenta hasta 225 mg cada 12 h. Se sustituye el tramadol por oxicodona (10 mg/12 h).

A este tratamiento se añade, unos meses después de la visita en la clínica del dolor, la administración de gammaglobulinas intravenosas cada dos meses.

Con esto observamos una mejoría notoria en el dolor basal, las exacerbaciones y la calidad de vida del paciente.

En 2014 se mantiene con un buen control del dolor, aunque había requerido un aumento en la dosificación de oxicodona a 15 mg/12 h y la pregabalina a 300 mg/12 h. En este momento el paciente refiere buen descanso nocturno, así como un dolor basal mejor controlado, refiriendo un valor de 2-3 en la escala EVA, con una reducción en el número de exacerbaciones del dolor. Un año más tarde, tras no requerir nuevas modificaciones en el tratamiento ni la realización de ningún tipo de técnica invasiva en las últimas visitas, se decide dar de alta de la unidad del dolor.

En 2017, tras tres años con un control aceptable del dolor, se somete a cirugía bariátrica. Tras esta vuelve a empeorar sintomáticamente, con episodios de espasmos más frecuente, de predominio nocturno y con peor control analgésico. Los espasmos son desencadenados por estrés emocional. Presenta también un empeoramiento de la movilidad, precisando una muleta para la deambulación. Se decide iniciar tratamiento con baclofeno vía oral (20 mg/día).

En las visitas sucesivas el paciente explica un aumento en la frecuencia de los espasmos y empeoramiento de la rigidez en EEII. Estos episodios ocurren predominantemente por la noche. Requiere un aumento progresivo del baclofeno oral, hasta llegar, en 2020, a 60 mg. Debido al fenómeno de tolerancia, a pesar de la administración de tizanidina como coadyuvante, los incrementos de dosis son efectivos solo temporalmente.

DISCUSIÓN

El SPS es una enfermedad extremadamente rara que afecta al sistema nervioso central y que fue descrita por primera vez en 1956 por Moersch y Woltman.

En la bibliografía se describe una prevalencia de 1-2 casos por millón y una incidencia de 1 caso por millón de personas y año¹.

Esta afectación es un desorden neuroinmunológico caracterizado por rigidez muscular del tronco y las extremidades debido a la contracción muscular de grupos musculares antagonistas y espasmos en músculos axiales². La rigidez en la musculatura del tronco puede provocar hiperlordosis y contracturas de la musculatura paravertebral y abdominal, provocando una dificultad para la movilización. Las personas con este síndrome pueden llegar a requerir ayuda para la deambulación como bastones o sillas de ruedas³.

Los espasmos se caracterizan por ser desencadenados por fenómenos ambientales como el ruido, el tacto, estímulos visuales o emocionales⁴.

En la exploración física destaca la rigidez muscular de extremidades sin encontrar signos de afectación piramidal o extrapiramidal⁵.

Un 35% de los pacientes con SPS presentan otras enfermedades autoinmunes, como diabetes, tiroiditis o anemia perniciosa^{4,5}.

Se desconoce con certeza la fisiopatología de esta afección. En el momento actual se asocia con la mediación por anticuerpos que al unirse con antígenos generan un bloqueo funcional de la sinapsis de las neuronas en el cerebro y en la medula espinal, utilizando como neurotransmisor ácido amino gammabutírico (GABBA). Los anticuerpos más estudiados son los anticuerpos anti-GAD, anticuerpos antirreceptores de glicina (anti-GlyR) alfa 1, anti-anfifisina y los anticuerpos antirreceptores de GABBA^{4-6,7}. Esto produce un malfuncionamiento de la inhibición producida por el sistema gabaérgico, produciendo una sobreestimulación muscular. Genéticamente, en este síndrome, hay expresión de diferentes genes del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) en los alelos DQB*10201 y DRB1 del CMH II²⁻⁷.

En esta enfermedad se pueden diferenciar dos clasificaciones: según la sintomatología y fenotipo del paciente, donde encontramos la forma clásica, la variante focal y segmentaria y la variante con espasmos; y también existe una clasificación según las enfermedades asociadas al SPS. En esta clasificación existe la variante con encefalitis progresiva con rigidez y mio-

clonías, la variante asociada a ataxia y epilepsia y la forma paraneoplásica⁸ (Tabla1). Esta última se asocia con anticuerpos antianfifisina y antigierfirina. Se ha descrito en asociación a tumores de mama, ovario pulmonar, renal, tiroideo, colon, timo, linfoma de Hodgkin y no Hodgkin y colangiocarcinoma^{7,8}.

Para poder realizar un diagnóstico, en 1967, Gordon, et al. crearon unos criterios de sospecha clínica de SPS, basándose en criterios fenotípicos y en hallazgos electromiográficos⁹. Estos criterios fueron actualizados y ampliados por Dalakas⁵ (Tabla 2).

Tabla 1.

Tipo	Anticuerpos	Características
Según fenotipo		
SPS clásico	AC anti-GAD65	6 criterios diagnósticos
Focal o segmentario		Afectación de músculos aislados. EEII más frecuentemente
SPS con espasmos	AC Anti-GlyR	Desencadenado por estímulos auditivos
Según enfermedades asociadas		
Variante encefalomiелitis progresiva con rigidez y mioclonos	AC Anti-GlyR > anti-GAD65 (correlación con severidad de la enfermedad)	50-60 años. Patrón de remisión recaída. Disautonomía. Alteración conciencia. Hiperekplexia
SPS con ataxia	Anti-GAD65	Ataxia en EEII, disartria y nistagmos. Mujeres > hombres
Epilepsia	AC anti-GAD65 > antirreceptores GABBA	Epilepsia del lóbulo temporal, epilepsia refractaria
Variante paraneoplásica	Antianfifisina y antigierfirina	Cáncer de mama, ovario, pulmonar, renal, tiroides, colon, linfoma de Hodgkin y no Hodgkin

SPS: síndrome de la persona rígida; AC: anticuerpo; GAD65: descarboxilasa del ácido glutámico isoforma 65; GlyR: receptor de glicina; GABBA: ácido amino gammabutírico; EEII: extremidades inferiores.

Para el tratamiento de esta afección se han descrito diferentes enfoques: tratamiento con medicamentos gabaérgicos (como las benzodiazepinas, la toxina botulínica o el baclofeno), tratamiento con moduladores de los síntomas (como gabapentinoides o el levetiracetam) y tratamiento con medicamentos inmunomoduladores (como la prednisona, la plasmaféresis, las inmunoglobulinas intravenosas y anticuerpos monoclonales como el rituximab)⁸.

En nuestro caso nos encontrábamos ante un paciente que cumplía cinco de los seis criterios diagnósticos para SPS, incluyendo los anticuerpos anti-GAD65. A nivel terapéutico se realizó tratamiento con medicamentos gabaérgicos como las benzodiazepinas, baclofeno vía oral y gabapentinoides, así como tratamiento inmunomodulador con corticosteroides e inmunoglobulinas, conjuntamente con otros fármacos para el tratamiento del dolor como metamizol, paracetamol, mórnicos e inhibidores de la recaptación de serotonina.

Con este tratamiento no se ha logrado un control adecuado de los síntomas, el paciente permanece con espasmos dolorosos y rigidez de predominio en EEII, que se desencadenan por la noche y se asocian a momentos de estrés emocional.

En la bibliografía se describe la implantación de una bomba intratecal de baclofeno para el control de los espasmos y la rigidez, intentando así alcanzar dosis terapéuticas con dosis muy inferiores a las administradas vía oral, reduciendo los efectos indeseados^{2,8,10}. Se ha visto que la concentración alcanzable de baclofeno en el sistema nervioso central mediante la administración intratecal es 2-3 veces superior a cuando este se administra vía sistémica¹⁰. Aunque existe poca evidencia en esta patología, la administración de baclofeno vía intratecal está descrita desde 1980¹⁰.

Creemos que nuestro paciente es un buen candidato para este procedimiento, ya que ya se han administrado gran parte de las posibilidades terapéuticas descritas en la bibliografía, el paciente realiza un seguimiento correcto y escrupuloso en nuestro servicio y nos encontramos en una unidad del dolor con experiencia en la colocación y seguimiento de bombas intratecales.

CONCLUSIONES

El SPS es una enfermedad extremadamente rara, en la que se generan autoanticuerpos contra diferentes componentes del sistema gabaérgico, produciendo espasmos y rigidez en las personas afectadas.

Aunque la forma clásica es la presentación más frecuente, puede presentarse con otros fenotipos o aso-

Tabla 2. Criterios diagnósticos de Dalakas para el síndrome de la persona rígida (SPS)

Facies inexpressiva con rigidez en los músculos axiales y de extremidades, predominando en músculos abdominales y paravertebrales toracolumbares que generan una deformidad fija en hiperlordosis; con dificultad para respirar por el compromiso de músculos torácicos
Espasmos musculares dolorosos generados por estímulos ambientales como ruido, estrés emocional y táctiles. Son intermitentes y similares a los presentes en el tétano, duran varios minutos y pueden generar fracturas de huesos o luxaciones articulares
Debe descartarse el compromiso por otras enfermedades neurológicas
Anticuerpos anti-GAD65 o antianfifisina positivos evaluados en suero
Mejoría clínica con benzodiazepinas

GAD65: descarboxilasa del ácido glutámico isoforma 65

ciada a enfermedades como la encefalomielitis, la ataxia, la epilepsia o formando parte de un síndrome paraneoplásico.

El baclofeno intratecal es una opción terapéutica descrita en la bibliografía en la que debemos pensar cuando han fallado otras estrategias menos invasivas o cuando los efectos secundarios no nos permiten aumentar la dosis de los medicamentos.

BIBLIOGRAFÍA

- Bernardo F, Rebordao L, Rêgo A, Machado S, Passos J, Costa C, et al. Stiff person spectrum disorders: An illustrative case series of their phenotypic and antibody diversity. *J Neuroimmunol.* 2020;341:577192.
- Pérez Meléndez JE, Hernández Santos JR. Baclofeno intratecal para tratamiento de dolor y espasticidad en síndrome de persona rígida: reporte de un caso. Propuesta de algoritmo. *Rev Soc Esp Dolor.* 2019;26(6):368-71.
- Sanchez K, Ullah A, Waler AR, Chakfe Y. Improving ambulation and minimizing disability with therapeutic plasma exchange in a stiff-person syndrome patient with recurrent falls. *Cureus.* 2019;11(11):e6209.
- Balint B, Bhatia KP. Stiff Person Syndrome and other immune-mediated movement disorders – new insights. *Curr Opin Neurol.* 2016;29(4):496-506.
- Dalakas MC. Stiff Person Syndrome: Advances in pathogenesis and therapeutic interventions. *Curr Treat Options Neurol.* 2009;11(2):102-10.
- Ahmed SI, Bareeqa SB, Ahmad T, Samar SS, Humayun SH, Javed G. Molecular mechanisms responsible for Stiff-Person Syndrome. *J Neurol Sci.* 2020;409:116624.
- González Trujillo F, Parra Cortés K, Barrios Arrazola G, Zapata Jaramillo JG. Síndrome de persona rígida, presentación de un caso clínico y actualidad en el tratamiento. *Rev Colomb Reumatol.* 2019. DOI: 10.1016/j.rcreu.2019.02.006. Disponible online el 16 de junio de 2019.
- El-Abassi R, Soliman MY, Villemarette-Pittman N, England JD. SPS: Understanding the complexity. *J Neurol Sci.* 2019;404:137-49.
- Egwuonwu S, Chedebeau F. Stiff-Person Syndrome: A Case Report and Review of the Literature. *J Natl Med Assoc.* 2010;102(12):1261-3.
- Lake W, Shah H. Intrathecal baclofen infusion for the treatment of movement disorders. *Neurosurg Clin N Am.* 2019;30(2):203-9.