

A stiff-person-szindrómáról két eset kapcsán

Kemény Zsuzsanna dr.¹ ■ Pálfi Patrícia dr.² ■ Demeter Judit dr.³
Poór Gyula dr.² ■ Kiss Emese dr.² ■ Bálint Péter dr.²

¹Batthyány Kázmér Szakkórház, Kisbér

²Országos Reumatológiai és Fizioterápiás Intézet, Budapest

³Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, I. Belgyógyászati Klinika, Budapest

A stiff-person-szindróma ritka, progresszív, immunpatológiai eltéréseken alapuló, neuromuscularis megbetegedés, amely fájdalmas myoclonusokkal és elsősorban a törzs, illetve a törzs közeli izmok rigiditásával jár. A pontos patomechanizmus még tisztázatlan, de kimutattak a gamma-amino-vajsavhoz kapcsolt gátló szinapszisban szerepet játszó különböző fehérjék ellen termelődő antitesteket. A szerzők a dolgozat első részében az általuk kezelt két beteg esetét ismertetik, majd a stiff-person-szindrómáról, e nagyon ritka betegségről nyújtanak átfogó és aktuális ismereteket. *Orv. Hetil.*, 2013, 154(50), 1984–1990.

Kulcsszavak: stiff-person-szindróma, GAD, amphiphysin, gephyrin, GABARAP

The stiff-person syndrome: a brief review and report of two cases

The stiff-person syndrome is a rare and progressive neuromuscular disease which appears to have an immunopathological basis. It is characterised by painful muscle spasms and stiffness in the proximal muscles, especially those attached to the axial skeleton. The precise pathophysiology is still unknown, but several antibodies have been shown to be present in patients and these antibodies are directed against proteins which play a role in the inhibitor synapse linked to gamma-amino-butyrate. In the first part of the article the authors present two cases. In the second part they present a comprehensive review of our current knowledge about this rare disease.

Keywords: stiff-person syndrome, GAD, amphiphysin, gephyrin, GABARAP

Kemény, Zs., Pálfi, P., Demeter, J., Poór, Gy., Kiss, E., Bálint, P. (2013). [The stiff-person syndrome: a brief review and report of two cases]. *Orv.Hetil.*, 154(50), 1984–1990.

(Beérkezett: 2013. október 13.; elfogadva: 2013. november 7.)

Rövidítések

APS I = autoimmun polyglandularis szindróma I.; CK = kreatin-kináz; DM = diabetes mellitus; GABA = (gamma-amino-butyrate-acid) gamma-amino-vajsav; GABARAP = (gamma-amino-butyrate-acid receptor-associated protein) gamma-amino-vajsav receptor asszociált protein; GAD = glutamát-dekarboxiláz; HLA = humán leukocita antigén; IVIG = intravénás immunglobulin; SM = sclerosis multiplex; SPA = spondylitis ankylopoetica; SPS = stiff-person syndrome

Esetismertetések

Első eset

A beteg 2001-ben fertőzőosztályra került felvételre 3 hete tartó, fejfájással, szédüléssel járó lázas állapot miatt. Felső légúti infekcióra, gastrointestinalis, neurológiai fertőzésre utaló jel, tünet nem volt. Rutin laboratóriumi vizsgálatok során jelentősen emelkedett gyulladási pa-

ramétereken (We: 90 mm/h, CRP: 245 mg/l) kívül kórosat nem találtak. Koponya-CT, szemészeti konzílium, liquorvizsgálat, EEG, aerob haemocultura, EKG-vizsgálat eltérést nem mutatott, hasi ultrahangvizsgálat során mérsékelt splenomegalia látszott. Ismeretlen eredetű láz szindrómának (FUO) véleményezték, annak ellenére, hogy teljes körű kivizsgálása ilyen irányban (szerológia, hasi-kismedencei CT, echocardiographia, csontvelő-biopszia) nem történt meg. Láza szteroid adása mellett szűnt, CRP 45 mg/l-re csökkent 1 hét alatt. 2002-ben contusio colli, C. V. csigolya anterolisthesis miatt kezelték.

2005-ben jelentkeztek a jobb alsó végtagról törzsre terjedően myoclonusok a jobb felső végtag és mindkét alsó végtag merevségével, kétoldali, felső végtagi tremorral. Az előzmények ismeretében postencephalitis Parkinson-szindrómát diagnosztizáltak, antiparkinson terápiát kezdtek, amelynek hatására tremora csökkent, merevsége azonban nem oldódott.

2006-ban koponya- és nyaki MR-vizsgálatot végeztek demyelinisatiós betegség gyanúja miatt: intramedullaris folyamat, demyelinisatiós góccok nem igazolódtak. Újabb, Parkinson-szindrómára utaló tünetek (hypomimia, bradykinesis, a karok együttmozgásának elmaradása) megjelenése mellett a felső végtagokban kifejezett, az alsó végtagokban enyhe, jobb dominanciájú merevsége fokozódott. EEG, liquorvizsgálat, laborvizsgálat (rutinlabor, CK, folsav, B₁₂, TSH) kórosat nem mutatott. Immunszerológiai vizsgálat az a-GAD at igen magas titerét (2000 U/ml, normális: <10 U/ml), és pancreasellenes at pozitivitást mutatott. Ennek alapján stiff-person-szindrómát diagnosztizáltak és nagy dózisú szteroidot, diazepamot, valproátot, azathioprint kezdtek, valamint félévente plasmapheresist végeztek. 2009-től állapota fokozatosan progrediált: mozgása meglassult, tartása görnyedtté vált, járása csoszogós lett, tartási instabilitás alakult ki, éjszakai insomnia, alsó és felső végtagi fájdalmas görcsök jelentkeztek. Kognitív zavar, agyidegtünet, autonóm funkciózavar, depresszió nem alakult ki. A Parkinson-szindróma megerősítése érdekében DaT scan vizsgálatot végeztek, az antiparkinson terápia hatékonyságát videódokumentációval támasztották alá. A kortikoszteroidkezelés, plasmapheresis, diazepam fokozatosan hatástalanná vált.

2010-től több alkalommal kezelték változó oldaliságú lumboischialgia miatt, amelynek hátterében MR-vizsgálattal kimutatott LII–LIII discus herniát véleményeztek. Az Országos Reumatológiai és Fizioterápiás Intézetben is emiatt kezeltük 2012 októberében. Fizikális státuszában a Parkinson-szindrómára jellemző hypomimiát, bradykinesist, jobb felső végtagi dominanciájú rigort, dysdiadochokinesist, nyugalmi, jobb dominanciájú tremort, jelentős tartási instabilitást találtunk. Emellett élénk mélyreflexei és merev csípő-, illetve vállizmai voltak. Myoclonust, a törzsimokban rigiditást, kognitív, illetve hangulatzavart és autonóm funkciózavart nem észleltünk. Felmerült bennünk a kérdés, hogy ebben az esetben valóban egy közös patomechanizmuson alapuló két betegség (autoimmun eredetű encephalitis asszo-

ciált Parkinson- és stiff-person-szindróma) együttes előfordulását látjuk (amit a leírt myoclonusok és a rigiditás, a kezdeti jó terápiás válasz és az a-GAD at kimutatása támaszt alá), vagy egy a-GAD at pozitív Parkinson-kór-ról van-e inkább szó (amire a törzsre lokalizálódó, típusos SPS-tünetek hiányában és a vizsgálatokkal korábban nem igazolt, csupán a feltételezett encephalitis diagnózis miatt gondolhatunk). Vizsgálatunk idején a beállított terápia (azathioprin, valproát, baclofen, levodopa, pramipexol) mellett a Parkinson-tünetek dominanciája és progressziója látszott.

Második eset

Az 1969-ben született nőbeteg anamnézisében egy spontán vetélésen, egy koraszülésen, 2010 nyarán a bal VIII, IX bordák, majd a IX–X bordák partialis pneumothoraxszal járó traumás törésén kívül jelentős megbetegedés nem szerepelt. Panaszai 2010 októberében kezdődtek a bal alsó végtagról a has és a hát izmaira terjedő fájdalmas görcsökkel és az izomtónus fokozódásával. Státuszában fokozott lumbalis lordosist és paravertebralis spasmust írtak le. Alsó végtagi ENG- és koponya-CT-vizsgálat készült, negatív eredménnyel. A lumbalis gerinc-MRI a bal S1 gyököt irritáló LV/SI discus protrusiót mutatott, amely panaszait nem magyarázta. Gabapentin (3×1200 mg), diazepam (napi 20 mg) és baclofen (3×25 mg) terápiát állítottak be.

2011 áprilisában panaszai fokozódtak: mindkét alsó végtagi zsibbadás mellett a hát- és hasizmok fájdalma erősödött, járászavar alakult ki. Az öt alkalommal kapott plasmapheresis ellenére állapota progrediált. Váratlan hangingerre, emocionális stresszre, és gyorsabb tempójú járásra eszméletvesztéssel nem járó myoclonusok és fokozott spaszticitás jelentkezett, mindez járásbizonytalansághoz, pszichés labilitáshoz, szuicid gondolatokhoz vezetett. A 2011 novemberében elvégzett immunszerológiai vizsgálat során emelkedett a-GAD at (>2000 U/ml) titer és pancreas elleni antitest pozitivitást észleltek. A nyaki és hasi CT kórosat nem ábrázolt, a mellkas-CT mindkét tüdőcsúcs kötegezetttségét, az S1- és S4-szegmentumban apró, subpleuralis nodulust mutatott. Quantiferonvizsgálat negatív volt, pulmonológiai konzílium az eltéréseket reziduális góccoknak véleményezte, a kontroll-CT-n progresszió nem látszott. Az FDG PET vizsgálat sem mutatott malignitást. A kismedencei CT inhomogén cervixet, jobb ovarialis cystát és sigmoidealis polyposist ábrázolt. A laboratóriumi eredményekben a polyclonalis gamma-globulin-szaporulaton kívül érdemi eltérés nem volt. A gynecológiai vizsgálat (HPV-szűrés is történt) és a mammográfiai vizsgálat sem utalt tumoros megbetegedésre. Onkohematológiai betegséget kizártak, egyéb malignus betegség irányában végzett tumormarker-vizsgálatok (CA 125, CA 19-9, CA 15-3, Cyfra, CEA) is negatívak lettek. Immunszerológiai vizsgálattal, TSH, PTH, B₁₂-szint-méréssel szisztémás autoimmun betegség, autoimmun thyreoiditis, anaemia perniciosa kizárható volt, diabetes mellitus sem igazolódtott. Me-

thylprednisolont (12 mg) kapott, pszichiátriai javaslatra citalopramot kezdtek.

2012 szeptemberében további progresszió (fokozódó járásbizonytalanság, spazmus) miatt immunszuppresszív terápiáját azathioprinrel (2×50 mg) egészítették ki. Átmeneti javulást követően 2013 márciusában állapota tovább progrediált, alsó végtagi spazmusa fokozódott, intrathecalis baclofenpumpa beültetése vagy rituximabkezelés lehetősége merült fel. Ez utóbbi adminisztratív okok miatt még folyamatban van [1].

A stiff-person-szindróma

Történeti áttekintés

A szindrómát első leírói után Moersch–Woltman-szindrómának is nevezték. A Mayo Klinika két neurológusa 1956-ban publikált 14 olyan esetet, amelynek közös ismertetőjegye a tisztázatlan eredet, a hát, a has és a comb izmaiban jelentkező merevség és fájdalmas izomgörcs volt, és az esetek egy részében e tünetcsoporthoz diabetes mellitus is társult [2]. A betegség progrediálásával jellegzetes „fabábu” vagy „ólmakatona” megjelenés alakult ki, ezért stiff-man- (merev ember) szindrómának nevezték el. 1967-ben *Gordon és mtsai* dolgoztak ki először egy diagnosztikai kritériumrendszert, amit 1989-ben *Lorish és mtsai*, majd 2009-ben *Dalakas* módosított. A pathogenesis leírásában 1988-ban *Solimena és mtsai* voltak az úttörők, akik autoimmun kapcsolatot feltételeztek a SPS és az 1-es típusú DM között. Ebben szerepet a központi idegrendszerben és a pancreas Langerhans-szigeteiben is megtalálható anti-glutamát-dekarboxiláz (anti-GAD) antitestnek tulajdonítottak. A GAD enzim szerepe a központi idegrendszer egyik legfontosabb gátló neurotranszmittere, a gamma-amino-vaajsav (GABA) szintézisében már ismert volt. A későbbi évek során újabb antitesteket (amphiphysin, gephyrin és GABA receptor asszociált protein [GABARAP] ellenes antitesteket) sikerült kimutatni [3]. Magyarországon 1974-ben ismertették először a kórképet az *Orvosi Hetilapban*, és ugyanitt jelent meg a második közlés is 1980-ban [4, 5].

Epidemiológia

A szindróma prevalenciája 1–1,25/1 000 000 fő körüli, Magyarországon felmérés nem történt. Etnikai diszpozíció nem ismert, a nők kétszer gyakrabban érintettek, többek között ezért is az elnevezését stiff-man-szindrómáról stiff-person-szindrómára változtatták. Típusos esetben a betegség 20–60 éves kor között kezdődik [6].

Autoantitestek

a-GAD at

A klasszikus esetek 90%-ában, az összes SPS 50–65%-ában mutatható ki [6]. A központi idegrendszeren kívül a panc-

reas Langerhans-szigeteiben is termelődik. A két izoforma közül a GAD 65 az antitest fő célpontja SPS-ben és DM-ben is. A különbség az, hogy SPS-ben az antitestek a GAD 65 C-N terminális domain lineáris epitópjait és a C-terminális domain konformációs epitópjait is felismerik, míg 1-es típusú cukorbetegségben csak a C-terminális domain konformációs epitópjaihoz kötődnek [7]. Az a-GAD antitest titer nem korrelál a betegség súlyosságával, így monitorozása is szükségtelen.

Az a-GAD antitest titer megemelkedhet más betegségek, cerebellaris ataxia, terápiarezisztens epilepszia, lágy-szájpad myoclonus, APS I (autoimmun polyglandularis szindróma I.), limbicus encephalitis, myasthenia gravis, Batten-betegség esetén is [8, 9, 10, 11].

Egyéb antitestek

Amphiphysin, gephyrin ellenes antitestek paraneoplasziás SPS-ben termelődnek, tehát emelkedett szintjük esetén tumorkeresés az elsődleges [12, 13]. Ezekben az esetekben gyakoribb az atípusos SPS megjelenése.

A 2006 óta ismert a-GABARAP antitest az összes SPS-beteg 70%-ában mutatható ki, de rutinvizsgálata még nem terjedt el [14].

Patomechanizmus

Az autoantigének a GABA-hoz kapcsolt gátló szinapszisban játszanak szerepet: preszinaptikusan a GAD (GAD 65 és 67) és az amphiphysin, posztszinaptikusan a GABA receptor asszociált protein és a gephyrin. A glutamát dekarboxilálását a GAD 65 és a GAD 67 végzi el. Az így keletkezett GABA a preszinaptikus vezikulában halmozódik fel. A vezikulum és a preszinaptikus membrán fúziója és a GABA szinapszisba történő ürítése után az amphiphysin a vezikulum membrán endocytosisában vesz részt. A szinapszisba ürült GABA a saját receptorához kötődik. A gephyrin és a GABARAP feltételezhetően a GABA receptorok posztszinaptikus membránon való elhelyezkedéséért felelősek. A betegségben leírt négy antitest pontos patofiziológiai szerepe azonban még nem ismert [3].

Klinikai megjelenés

Kórlefolyás

A betegség alattomosan kezdődik a törzs izmainak merevségérzetével, fájdalmával, ami a törzs közeli izmok, elsősorban az alsó végtagok izmaira terjed, szimmetrikus vagy aszimmetrikus eloszlásban. A hasizmok spaszticitása enyhébb esetben állandó teltségérzetet, súlyosabb esetben akut has képét is utánozhatja. A lumbalis *rigiditás* pedig a kórképre igen jellemző lumbalis hyperlordosist hozza létre, amely fekvő helyzetben is megmarad, alvás során általában oldódik. A csípő körüli izmok és a combizmok rigiditása miatt járásnehezítettség, az egyensúly megtartása érdekében lassú és széles alapú járás ala-

1. táblázat | Kibővített Dalakas-féle kritériumrendszer

1. Merevség az axiális, kifejezetten a hasi és a thoracolumbalis izomzatban, amely hyperlordosis kialakulását eredményezi.
2. Emocionális hatásra, váratlan zajra, taktilis stimulusra létrejövő, a merevséget áttörő görcsök.
3. Merevséget magyarázó neurológiai vagy kognitív eltérések kizárása.
4. EMG: agonista és antagonisták izmokban folyamatos motoros aktivitás bizonyítása.
5. GAD 65 antitest (vagy amphiphysin antitest) pozitívítás (immuncitokémia, western blot vagy radioimmúnassay vizsgálattal).
+ Terápiás válasz diazepamra.

EMG = elektromyographia; GAD = glutamát-dekarboxiláz.

kul ki. Kezeletlen esetben a beteg ágyhoz kötötté, önellátásra képtelenné válhat.

Egyéb izmok érintettsége ritka. Az arcizmok rigiditása a Parkinson-szindrómára is jellemző hypomimiás arckifejezést alakíthatja ki. A mellkas izmainak spaszticitása pedig a mellkaskiterés csökkenésével légzési nehézséghez vezethet. A kezek, lábak 25%-ban érintettek, típusosan a GAD-negatív, illetve a paraneoplasziás esetekben [15].

A kórképre jellemző az intermittálóan jelentkező, izommerevséget áttörő, fájdalmas *izomspazmus*, amelyet váratlan zaj vagy taktilis inger, emocionális stressz, akár mozgásindítás, a járás tempójának gyorsítása is provokálhat. Általában rövid ideig tart és a kiváltó tényező megszűnésével elmúlik. Ez rendkívüli fájdalommal járó, mozgáskorlátozottságot okozó tünet lehet, amely mozgás közben fellépve, eleséshez, így csonttöréshez is vezethet. A páciensben ennek hatására olyan fokú félelem alakulhat ki a járással szemben, hogy kerekesszékhez kötötté válhat a panaszok csökkenése, görcsök megszűnése ellenére is. Súlyosabb esetben egy-egy roham sokszerű klinikai képet mutathat tachycardiával, nyugtalansággal, verejtékezéssel [16].

Fizikális vizsgálat

Fizikális vizsgálat során az axiális izmokban, illetve az alsó végtagokban látható szimmetrikusan vagy akár aszimmetrikusan fokozott izomtónus, lumbalis hyperlordosis („fata pintatú” izmok), hyperreflexia, Achilles-clonus, fejnyújtási reflex, lassú, széles alapú járás a vezető tünet.

Ritkán szemmozgászavar, agyidegeltérés, tekintészavar, nystagmus fordulhat elő főleg SPS-variánsban (progresszív encephalitis rigiditással) vagy társuló betegségben (Graves–Basedow-kór).

Típusos esetben izomerő-csökkenést (kivéve előrehaladott stádiumban), érzészavart, koordinációs zavart, kognitív funkciózavart, spinchterzavart nem észlelünk.

Pszichológiai eltérések

A betegek többségére nem jellemző a premorbid pszichiátriai zavar. A betegség során azonban szorongás (bizonyos tevékenységekkel kapcsolatban elkerülő magatartás, fóbia), a krónikus kórállapotokat gyakran kísérő depresszió alakulhat ki. Ha a pszichiátriai tünetek dominálnak, pszichogén mozgászavarnak vélelmezve

előbb pszichiáterhez kerülhet a beteg. Ezt erősíti az is, hogy benzodiazepinre jó terápiás válasz jelentkezik. Emiatt a diagnózis felállítása éveket késleltethet. *Dalakas és mtsai* átlagosan 6,2 évnek találta a tünetek kezdete és a diagnózis megállapítása között eltelt időt [17].

Szociális vonatkozások

Az SPS-betegek a mozgáskorlátozottságot okozó merevség, kiszámíthatatlan és veszélyes izomspazmusok, gyakori esések miatt önellátásukban nagyfokú segítséget igényelhetnek. Az életminőséget a merevség súlyossága jelentősen befolyásolja. Elég, ha arra gondolunk, hogy a nyakizmok spaszticitása miatt korlátozott rotációs mozgás mennyire megnehezíti az autózást.

Diagnózis

A diagnózis nagyrészt a klinikumon alapul, amit a tünetek variabilitása, a különböző SPS-variánsok megnevezésének. *Dalakas és mtsai* kidolgozták a típusos SPS kritériumrendszerét, amely a diazepamra adott terápiás választ nem tartalmazza, de a klinikusok által széles körben elfogadott [3] (1. táblázat).

Osztályozás

Típusos SPS

Atípusos SPS (SPS-variánsok vagy SPS-plusz-szindrómák) [18]

Krónikus stiffvariánsok

- *Stiff-limb-szindróma*: A tünetek az egyik alsó végtag kezdődnek, a törzsre kevésbé terjednek. A betegek felének lehet spinchterzavara, harmadának agytörzsi tünete. Jellemző az anti-GAD antitest negativitás, és a diazepamra adott rossz terápiás válasz.
- *Jerking-stiff-man*: Generalizált myoclonusok jellemzők.

Szubakut stiffvariáns

- *Progresszív encephalitis rigiditással*: Progresszív, gyors lefolyású kórkép, 3 éven belül halálhoz vezethet. Hirtelen kezdett (fájdalmas izomgörcsök a végtagban, törzsben), agytörzsi tünettől (nystagmus, opsoclonus, ophtalmoparesis), hallásvesztéssel, dysarthriával, dysphagiával és autonóm funkciózavarral járó kórkép.

2. táblázat | Differenciáldiagnosztika

Idegrendszeri tünetegyüttesek	myelopathia: ischaemiás, haemorrhagiás, gyulladós (SM, infekció, AV malform.) myopathia: ioncsatorna-eltérések (congenitalis, szerzett), gyulladós, izomdisztrofia, paramyotonia neuropathia: neuromyotonia degeneratív: primer lateral sclerosis, Parkinson-szindróma örökletes: hereditær spasztikus paraparesis
Pszichiátria tünetegyüttesek	pszichoszomatikus
Reumatológiai kórképek	spondylitis ankylopoetica fibromyalgia
Toxikus etiológia	sztrichninmérgezés gyógyszerek (MAO-bénítók, phenotiazinok) drogok (pl. amfetamin) CO
Egyéb állapotok	tetanus toxoid leukodystrophiák neuroleptikus malignus szindróma malignus hyperthermia

SM = sclerosis multiplex; AV malform. = arteriovenosus malformatio; MAO = monoamino-oxidáz; CO = szén-monoxid.

A liquorban lymphocytás pleiocytosis, emelkedett fehérjeszint és oligoklonális gammopathia található. MRI-felvétel a gerincvelő és az agytörzs területén fokozott jelintenzitás látható. Diazepamra mérsékelten reagál, szteroidra a tünetek gyorsan visszafejlődhetnek.

- *Stiff baby*: 3 éves kor alatt jelentkező formája is ismert a kórképnek.
- *Paraneoplasziás SPS*: Jellemző a rigiditás atípusos megjelenése a nyakon és a felső végtagon. A háttérben tüdő-, bél-, mellkas-, thymustumor vagy Hodgkin-lymphoma állhat. Az esetek egy részében amphiphysin és gephyrin ellen termelődő antitestek mutathatóak ki.

Komorbiditás

Az SPS gyakran társul egyéb autoimmun betegségekkel. Leggyakrabban 1-es típusú diabetes mellitusszal, amely az összes beteg kb. 30%-ában fordul elő [19]. A betegek 5–10%-ának van Hashimoto-thyreoiditise, Graves-Basedow-kórja, anaemia perniciosája, vitiligója vagy ataxiája [20].

Vizsgálatok

A laboratóriumi vizsgálatokban specifikus eltérés nincs. Jellemző lehet az emelkedett kreatin-kináz (CK) -érték. Paraneoplasia gyanúja esetén a vérkép, májfunkciók, süllyedés, CRP, HTLV-1, társbetegségek keresésére pedig az elektrolitok (APS I), pajzsmirigyhormonok, éhomi glükóz, B₁₂ vizsgálatát kell elvégezni. Fehérjeelektroforézissel oligoklonális gammopathiát igazolhatunk.

Immunszerológia elsősorban az anti-GAD at kimutatására irányul, viszonylag új, specifikusabb antitest az a-GABARAP (vizsgálata Magyarországon még nem elérhető). Ezek hiánya esetén felmerül paraneoplasia gya-

núja, ezt az antigephyrin, antiampiphysin vizsgálata erősítheti meg. Társuló autoimmun betegség gyanúja esetén pancreasellenes antitest, gyomor parietalis sejt ellenes antitest, pajzsmirigy mikroszóma ellenes antitest, thyreoglobulin ellenes antitest vizsgálata lehet szükséges.

Liquorvizsgálattal a sejtszám, a fehérje és a glükóz tekintetében eltérés nincs, lokálisan szintetizált oligoklonális gammopathiát találhatunk.

A képkötő vizsgálatoknak a differenciáldiagnosztikában van szerepük: koponya- és gerinc-MRI a spaszticitás háttérben álló patológiás elváltozások kimutatására, malignus folyamat gyanúja esetén pedig ultrahang-, röntgen-, CT-, MR-, izotóp- vagy akár PET-CT vizsgálat elvégzésére lehet szükség.

Az elektrodiagnosztikai vizsgálatok közül az elektro-myographiával regisztrálható törzs- és végtagizmok folyamatos motoros aktivitása jellemző.

Genetikai vizsgálat nem terjedt el, SPS-hez asszociált antigének a HLA-DRB1, HLA-DQB1. Differenciáldiagnosztikai szempontból hereditær spasztikus paraparesis (SPG11 gén) és primer dystonia (DYT1 gén) esetén lehet vizsgálatot végezni.

Szövetteni vizsgálattal SPS-ben eltérést az izomból vett biopsziás mintákban nem sikerült kimutatni, azonban postmortem vizsgált gerincvelőmintában nem specifikus neuronszám-csökkenést találtak [21].

Differenciáldiagnosztika

Differenciáldiagnosztikájában számos kórképtől kell elkülöníteni, amelyet a kezdetben nehezen objektivizálható tünetek és a számos, esetleges társbetegség nehezít. Eleinte a pszichoszomatikus kórképek elkülönítése, a későbbiekben neuromuscularis betegségek, sclerosis multiplex, Parkinson-szindróma, gyulladós gerincbetegségek, kábítószerhatás, tetanusz lehetősége merülhet fel számos egyéb kórkép mellett (2. táblázat).

Kezelés

A terápia célja egyrészt a tünetek enyhítése, másrészt a háttérben álló immunfolyamat befolyásolása. A betegség ritka volta miatt nagyszámú klinikai gyógyszerkutatás nem történt, kezelési protokoll nincs, főleg az elmúlt 30 év tapasztalatai adhatnak terápiás útmutatást.

Tüneti szerek

Benzodiazepinek: A GABA A agonista benzodiazepinek antikonvulzív és anxiolitikus hatással is bírnak. Első vonalbeli szerek az SPS kezelésében már 1963 óta [22]. A diazepam átlagos dózisa 5–100 mg, a clonazepamé 1–6 mg több részletben elosztva, de ennél magasabb dózisa is szükség lehet. A későbbiekben gyakran kerül sor dózismelésre, amit természetesen a mellékhatások (álmosság, szédülés, légzésdepresszió) miatt fokozatosan szabad megtenni. Amennyiben intolerancia lép fel, más GABA-erg szerrel kombinálhatjuk vagy helyettesíthetjük.

Baclofen: Diazepamintolerancia, -ineffektivitás esetén lehet a GABA B agonista, spaszticitáscsökkentésre gyakran használt szert alkalmazni. Per os dózisa napi 40–60 mg, de akár 90 mg-ra is szükség lehet a megfelelő hatás eléréséhez. *Silbert és mtsai* végeztek kettős vak placebo-kontrollált vizsgálatot az intrathecalis baclofenpumpa hatásosságáról 3 SPS-betegben. Mindhárom páciens esetében elektrofiziológiai vizsgálattal szignifikáns javulást mutattak ki, azonban egynél számoltak csak be érdemi klinikai változásról [23]. Nagyon óvatosan kell alkalmazni, mert a gyógyszer megvonásával súlyos, halálhoz vezető autonóm zavart is leírtak [24].

Egyéb lehetőségek: Dantrolene és tizanidine alkalmazható más izomrelaxánsokkal kombinációban. Tiagabin, gabapentin, valproát és carbamazepin szintén szóba jöhet alternatívaként. Levetiracetam hatásosságát írták még le [25]. Egy stiff-limb-szindrómás esetben bizonyult hatásosnak a propofol [26]. Terápiarezisztens esetekben lokális kezelésként botulinum toxin A injektálását lehet fontolóra venni [27].

Immunmodulátorok/immunszuppresszánsok

Intravénás immunglobulin: másodvonalbeli szerként használatos súlyos, terápiarezisztens esetben. Randomizált, kettős vak, placebo-kontrollált kísérletben havonta adott IVIG az izommerevség szignifikáns csökkenését és a funkcióképesség szignifikáns javulását eredményezte, amely 6 héttől 1 évig tartott [28]. A mellékhatásokra itt is oda kell figyelni: főleg IgA immundeficiens betegekben anaphylaxiás reakció, sokkos állapot alakulhat ki, ezért esetükben relatív kontraindikáció áll fenn. Ezenkívül súlyosabb mellékhatásként aszeptikus meningitis, renalis tubularis acidosis is előfordulhat. Növeli a thrombemboliás kockázatot, így immobilizáció esetén különösen fokozódik a mélyvénás trombózis kockázata. Használatát jelentősen korlátozza a magas költség, ezért a European Federation of Neurological Sciences ajánlása

szerint IVIG annak az SPS-betegnek javasolt, aki a diazepam-, illetve baclofenkezelésre nem jól reagál, és az izommerevség, gyakori esések okozta mozgáskorlátozottság miatt bot vagy járókeret használatára szorul [29]. Ajánlott dózis: 2 g/ttkg 2–5 napig havonta.

Plazmaapheresis: hatékonyságát több esetben leírták, de randomizált placebo-kontrollált vizsgálat nem történt.

Rituximab: több esetben is beszámoltak az anti-CD20 monoklonális antitest hatásosságáról SPS-ben [30, 31].

Egyéb kezelési lehetőségek

Kortikoszteroidokat gyakran alkalmaznak monoterápiában vagy kombinált terápia formájában, de alkalmazását illetően klinikai vizsgálat ez idáig nem történt, leginkább tüneti szerekre adott gyenge válasz esetén jön szóba. Alternatívaként megkísérelhető még egyéb immunmoduláló szer: mycophenolat mofetil, azathioprin, cyclophosphamid, cyclosporin, tacrolimus, sirolimus.

Fizioterápia

A kialakuló funkciókárosodás miatt fontos a fizioterápiás kezelés, amelynek középpontjában az izommerevség következtében kialakuló törzs és a törzs közeli ízületek mozgástartományának beszűkülése, következményes hyperlordosis, derékfájdalom, mozgási nehezítettség, járászavar célzott kezelése áll.

Prognózis

A betegség progresszióját több tényező befolyásolja. A diagnózis sok esetben késik, kezeletlen esetben pedig a betegség súlyos mozgáskorlátozottsághoz vezet, akkor pedig az immobilizáció és az esések összes szövődményével számolni kell. A klasszikus SPS tünetei kezelésre jól reagálnak, míg az SPS-plusz-szindrómák kevésbé. A progresszív encephalomyelitis rigiditással súlyos, rapid lefolyású kórkép. Spazmusrohamok vagy gyógyszermegvonás után a kialakuló paroxizmális autonóm dysfunctióhoz társuló hirtelen halálról is beszámoltak [32]. Fontos figyelembe venni a társuló betegségeket, atípusos és a-GAD-antitest negatív esetekben paraneoplasiára kell gondolnunk.

Következtetések

Dolgozatunk célja egy ritka, kezelés nélkül korán súlyos rokkantsághoz vezető kórkép bemutatása volt. Ahogy az esetekből is láthattuk, a diagnózist nem csak a betegség ritka volta miatt nehéz felállítani. Az első beteget – egy középkorú férfit – lumbalis panaszok miatt kezeltünk. Az eset érdekességét az adta, hogy a stiff-person-szindróma mellett postencephalitises Parkinson-szindrómát is diagnosztizáltak. A két betegség elkülönítése egymástól a klinikum alapján nem könnyű, ebben az esetben az immunserológiai vizsgálat és a terápiára adott válasz nyújtott segítséget. A második beteget – egy középkorú nőt – további kezelés céljából irányították az intézetbe. Ebben

az esetben a betegségre jellemző klinikumot az immun-szerológiai vizsgálat megerősítette, így 1 év múlva sikerült diagnosztizálni a stiff-person-szindrómát.

Jelen ismereteink szerint a körlefolyást nem tudjuk befolyásolni, de korai kezeléssel a tünetek enyhíthetőek, és a betegek életminősége javítható, ezért fontos a korai felismerés. Keresni és kezelni kell továbbá a prognózist befolyásoló autoimmun és nem autoimmun társbetegségeket, illetve atípusos esetben a malignus eredetet.

Irodalom

- [1] Pálfi, P., Demeter, J., Poór, Gy., et al.: Stiff person syndrome – a case study. [Stiff-person-szindróma bemutatása egy betegünk kapcsán.] Magyar Reum., 2013, 54, 100–102. [Hungarian]
- [2] Moersch, F. P., Woltman H. W.: 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.
- [3] Hadavi, S., Noyce, A. J., Leslie, R. D., et al.: Stiff person syndrome. Pract. Neurol., 2011, 11, 272–282.
- [4] Bekény, G., Szirtes G.: “Stiff man” syndrome. [Stiff man szindróma.] Orv. Hetil., 1974, 115, 2795–2799. [Hungarian]
- [5] Kómár, J., Szegvári, M., Varga, D., et al.: Stiff man syndrome. [Stiff man szindróma.] Orv. Hetil., 1980, 121, 2587–2590. [Hungarian]
- [6] Lengyel, A., Lakos, G., Sipka, S., et al.: Stiff-person syndrome – two Hungarian cases and review of the literature. [Stiff-person szindróma. Két magyar eset bemutatása a szakirodalom áttekintésével.] Ideggyógy. Szle, 2005, 58, 263–267. [Hungarian]
- [7] Fernandes, M., Munhoz, R. P., Carrilho, P. E., et al.: Neurological disorders associated with glutamic acid decarboxylase antibodies: a Brazilian series. Arq. Neuropsiquiatr., 2012, 70, 657–661.
- [8] Seissler, J., Bieg, S., Yassin, N., et al.: Association between antibodies to the MR 67,000 isoform of glutamate decarboxylase (GAD) and type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus with coexisting autoimmune polyendocrine syndrome type II. Autoimmunity, 1994, 19, 231–238.
- [9] Lancaster, E., Lai, M., Peng, X., et al.: Antibodies to the GABA(B) receptor in limbic encephalitis with seizures: case series and characterisation of the antigen. Lancet Neurol., 2010, 9, 67–76.
- [10] Saiz, A., Blanco, Y., Sabater, L., et al.: Spectrum of neurological syndromes associated with glutamic acid decarboxylase antibodies: diagnostic clues for this association. Brain, 2008, 131, 2553–2563.
- [11] Oswald, M. J., Kay, G. W., Palmer, D. N.: Changes in GABAergic neuron distribution in situ and in neuron cultures in ovine (OCL6) Batten disease. Eur. J. Paediatr. Neurol., 2001, 5(Suppl. A), 135–142.
- [12] Krishna, V. R., Knievel, K., Ladha, S., et al.: Lower extremity predominant stiff-person syndrome and limbic encephalitis with amphiphysin antibodies in breast cancer. J. Clin. Neuromuscul. Dis., 2012, 14, 72–74.
- [13] Butler, M. H., Hayashi, A., Ohkoshi, N., et al.: Autoimmunity to gephyrin in Stiff-Man syndrome. Neuron, 2000, 26, 307–312.
- [14] Alexopoulos, H., Dalakas, M. C.: A critical update on the immunopathogenesis of stiff person syndrome. Eur. J. Clin. Invest., 2010, 40, 1018–1025.
- [15] Meinck, H. M.: Stiff man syndrome. CNS Drugs, 2001, 15, 515–526.
- [16] Gordon, E. E., Januszko, D. M., Kaufman, L.: A critical survey of stiff-man syndrome. Am. J. Med., 1967, 42, 582–599.
- [17] Dalakas, M. C., Fujii, M., Li, M., et al.: The clinical spectrum of anti-GAD antibody-positive patients with stiff-person syndrome. Neurology, 2000, 55, 1531–1535.
- [18] Brown, P., Marsden, C. D.: The stiff man and stiff man plus syndromes. J. Neurol., 1999, 246, 648–652.
- [19] Barker, R. A., 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. Psychiatry, 1998, 65, 633–640.
- [20] 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.
- [21] Ishizaya, K., Komori, T., Okayama, K.: Large motor neuron involvement in stiff-man syndrome: a qualitative and quantitative study. Acta Neuropathol., 1999, 97, 63–70.
- [22] Howard, F. M. Jr.: A new and effective drug in the treatment of the stiff-man syndrome: preliminary report. Proc. Staff Meet Mayo Clin., 1963, 38, 203–212.
- [23] Silbert, P. L., Matsumoto, J. Y., Mcmanis, P. G., et al.: Intrathecal baclofen therapy in stiff-man syndrome: a double-blind, placebo-controlled trial. Neurology, 1995, 45, 1893–1897.
- [24] Bardutzky, J., Tronnier, V., Schwab, S.: Intrathecal baclofen for stiff-person syndrome: life threatening intermittent catheter leakage. Neurology, 2003, 60, 1976–1978.
- [25] Sechi, G. P., Barrocu, M., Piluzza, M. G.: Levetiracetam in stiff-person syndrome. J. Neurol., 2008, 255, 1721–1725.
- [26] Vernino, S., McEvoy, K.: Propofol for stiff-person syndrome: learning new tricks from an old dog. Neurology, 2008, 70, 1584–1585.
- [27] Davis, D., Jabbari, B.: Significant improvement of stiff-person syndrome after paraspinal injection of botulinum toxin A. Mov. Disord., 1993, 8, 371–373.
- [28] Dalakas, M. C., Fujii, M., Li, M.: High-dose intravenous immune globulin for stiff-person syndrome. N. Engl. J. Med., 2001, 345, 1870–1876.
- [29] 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.
- [30] Baker, M. R., Das, M., Isaacs, J., et al.: Treatment of stiff person syndrome with rituximab. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, 2005, 76, 999–1001.
- [31] Sevy, A., Franques, J., Chiche, L., et al.: Successful treatment with rituximab in a refractory Stiff-person syndrome. Rev. Neurol. (Paris), 2012, 168, 375–378.
- [32] Mitsumoto, H., Schwartzman, M. J., Estes, M. L.: Sudden death and paroxysmal autonomic dysfunction in stiff-man syndrome. J. Neurol., 1991, 238, 91–96.

(Kemény Zsuzsanna dr.,
Kisbér, Iskola u. 11., 2870
e-mail: pipus80@gmail.com)