



Síndrome de persona rígida: presentación de caso clínico y abordaje terapéutico

William Fernando Cabarcas López¹, Freddy Andrés Barrios Arroyave², Esteban Arango-Jaramillo³,
Angélica María Laguna Proaños¹, Luisa Fernanda López Osorio¹

¹Médico General, Institución Universitaria Visión de las Américas, Pereira, Colombia. Grupo de investigación en salud y comunidad GISCO, Institución Universitaria Visión de las Américas, Pereira, Colombia, ²Médico Epidemiólogo, Docente. Facultad de Medicina. Institución Universitaria Visión de las Américas, Pereira, Colombia. Grupo de investigación en salud y comunidad GISCO, Institución Universitaria Visión de las Américas, Pereira, Colombia, ³Médico neurólogo, Docente. Universidad CES. Medellín, Colombia.

Autor de correspondencia: Freddy Andrés Barrios Arroyave. Cel: +57-3005374824 e-mail: fabarrios@utp.edu.co

ABSTRACT

Introduction: *Stiff man syndrome* represents a rare neuromuscular disease characterized by progressive muscle rigidity and painful muscle spasms that affects 1 person for every million habitants per year in the world. High levels of glutamic acid antibodies decarboxylase are found in most patients. In Colombia, only around 3 cases have been published, which motivates the presentation of a new report that contributes to the current discussion in the field of clinical neurology.

Clinical Case: 35-year-old female patient with a progressive clinical picture of several years, characterized by painful paroxysmal contractions, paresthesias and loss of strength. The presence of anti-GAD antibodies was documented, compatible with *Stiff man syndrome*. After comprehensive treatment, which included pharmacologically intrathecal infusion with baclofen, clinical improvement was obtained in the Barthel index.

Conclusions: *Stiff man syndrome* is an underdiagnosed condition which is associated with a deterioration in the quality of life for those who suffer from it.

Keywords: Gamma-Aminobutyric Acid. Muscular weakness. Autoimmune diseases

INTRODUCCIÓN.

El síndrome de la persona rígida (SPR) es una enfermedad autoinmune que afecta la producción de GABA, el principal neurotransmisor inhibitorio del sistema nervioso central, llevando a hiperactividad muscular manifestada por hipertonía, rigidez, espasmos musculares dolorosos, entre otros. Estos síntomas pueden presentarse tanto de forma espontánea como desencadenados por estímulos ambientales. ⁽¹⁻²⁾ Entre los principales marcadores de tipo clínico y electrofisiológico se encuentran la contracción simultánea e involuntaria de músculos agonistas y antagonistas, esto a causa de la actividad continua de las unidades motoras en reposo.

El SPR tiene una prevalencia estimada de 1 a 2 casos por millón de habitantes en el mundo, con una incidencia de 1 caso por millón de habitantes anual. ⁽³⁾ La mayoría de los pacientes se presentan

entre los 20 y 50 años. El SPR clásicamente afecta a mujeres de dos a tres veces más frecuentemente que a los hombres. Varias clasificaciones se han propuesto para SPR según la gravedad o distribución de la rigidez, síntomas neurológicos y asociación con neoplasia. ⁽⁴⁾

El objetivo de los autores es presentar el reporte de una paciente que consultó al servicio de neurología con un síndrome poco frecuente, dar a conocer su proceso diagnóstico y realizar una discusión frente al mismo.

CASO CLÍNICO.

Paciente femenina de 35 años, procedente de la ciudad de Pereira, Colombia, ama de casa, sin antecedentes médicos o quirúrgicos de importancia y con historial familiar de hipertensión arterial y diabetes mellitus, quien se presenta a la consulta con



cuadro clínico de aproximadamente 4 años de evolución, progresivo, consistente en mialgias en miembros inferiores, espasmos musculares, parestesias y pérdida de la fuerza inicialmente en miembro inferior derecho con progresión a miembro inferior izquierdo en alrededor de un año, con dolor tipo urente en miembros inferiores ante los estímulos ambientales (tacto, temperatura). Además, con posterior alteración en el patrón de la marcha, acompañada de importante limitación para la deambulacion y fatiga.

Durante los tres años posteriores al inicio de los síntomas, presentó deterioro progresivo de su capacidad de bipedestación y marcha. Concomitante a esto comenzó a presentar hiperlordosis lumbar y deformidad tipo pie equino varo rígido en ambos miembros inferiores, sin alteración de la sensibilidad y la motricidad de ellos.

Al examen físico se encontró con sus funciones mentales superiores conservadas. Respecto a la fuerza muscular, ésta se evaluó como: miembro superior derecho (MSD): 5/5 en la escala del Medical Research Council (MRC), miembro superior izquierdo (MSI): 5/5, miembro inferior derecho (MID): 4/5 y miembro inferior izquierdo (MII): 3/5. Se encontró hipertonia severa en miembros inferiores, de predominio en el MII. Igualmente se observó desplazamiento lateral de ambas rótulas y espasticidad deformante en ambos pies de tipo pie equino varo rígido; además de rigidez en ambos miembros inferiores que no le permitía realizar flexión de cadera, rodilla ni dorsiflexión o extensión de los pies. (Ver Figuras 1).

En el abordaje diagnóstico inicial de la paciente se le realizaron múltiples exámenes encaminados a esclarecer la etiología, sin lograr establecer un diagnóstico definitivo (ver tabla I).

Posteriormente, se enfocó como un síndrome miopático caracterizado por hipertonia muscular, rigidez, espasmos musculares, cambios posturales y alteración de la marcha, asociado a actividad muscular sostenida de músculos antagonistas en múltiples grupos musculares por electromiografía. Se descartó compromiso en sistema nervioso central o periférico, trastornos metabólicos sistémicos que lo explicaran. Dado lo anterior, se consideró la posibilidad de SPR, se realizaron entonces anti-GAD que salieron positivos, soportando el diagnóstico. Se hizo bús-

Figura 1. Desplazamiento lateral de ambas rótulas de la paciente.



Figura 2. Espasticidad deformante en ambos pies de tipo: pie equino varo.



queda de neoplasia oculta, que resultó negativa. Por lo tanto, se clasificó como un probable SPR autoinmune clásico.

En cuanto a la intervención terapéutica, inicialmente ésta se centró en un tratamiento analgésico con antiinflamatorios no esteroideos y relajantes musculares (*Metocarbamol*) y levodopa-carbidopa sin tener resultados. Posteriormente, teniendo el resultado positivo de los anti-GAD y una sospecha diagnóstica de SPR se decidió iniciar tratamiento con *Inmunoglobulina Humana* 10 Gr intravenosos cada día por 5 días, del cual recibió 2 ciclos en 2 años. Posterior a un año de aplicación del último ciclo de *Inmunoglobulina Humana*, se decide la administración de *rituximab* 1.000 mg intravenosos en dosis inicial. En vista que con el tratamiento previo no se logró una mejoría de la espasticidad, la cual, según la escala de *Ashworth* sólo tuvo una mejoría de grado 4 a 3; esta aplicación se repitió a los 15 días y

**Tabla 1.** Estudios de extensión.

Examen	Resultado	Valores de Referencia	Tiempo de realización
Electroforesis de proteínas en líquido cefalorraquídeo (LCR) bandas oligoclonales ^a	Negativa	Negativa	Realizado en segunda hospitalización
Coloración Gram en LCR	Negativa	Negativa	Realizado en segunda hospitalización
Coloración tinta china en LCR	Negativa	Negativa	Realizado en segunda hospitalización
Examen directo para hongos (KOH en LCR) ^b	Negativa	Negativa	Realizado en segunda hospitalización
Coloración para ácido alcohol resistente Ziehl Nielsen en LCR	Negativa	Negativa	Realizado en segunda hospitalización
Resonancia Magnética simple y contrastada de columna Dorsal y Cervical	Reportada como normal, sin hallazgos de patologías desmielinizantes, No hay lesiones medulares en ninguno de los segmentos. El canal tiene dimensiones normales.	Reportada como normal	Realizado en la primera hospitalización
Resonancia magnética cerebral	Reportada como normal	Reportado como normal	Realizado en la primera hospitalización
Ecocardiograma	Reportado como normal	Reportado como normal	Realizado en la primera hospitalización
Electromiografía	Actividad muscular involuntaria sostenida, irregular y paroxística de múltiples grupos musculares, sin reposo ni relajación absoluta, sin signos de inestabilidad de membrana o descargas neuromiotónicas.	Reportado como normal	Realizado en la primera hospitalización
Serología-prueba no treponémica en suero	No Reactiva	No Reactiva	Ingreso Hospitalario
Hemograma	Dentro de límites normales	Dentro de límites normales	Ingreso Hospitalario
Exámenes de función renal (creatinina sérica y nitrógeno ureico sanguíneo)	Nitrógeno Ureico: 13 mg/dl Creatinina: 0.7 mg/dl	Nitrógeno ureico: 7 -18 mg/dl Creatinina: 0.7 – 1.2 mg/dl	Ingreso Hospitalario
HBA1C ^c	4.6%	Hasta 5.6%	Ingreso Hospitalario
T4L ^d	1.37 ng/dl	0.78 - 2.19 ng/dl	Ingreso Hospitalario
Hormona estimulante de tiroides	4.06 mu/l	0.46-4.68 mu/l	Ingreso Hospitalario
Vitamina B12	187 pg/ml	239-931 pg/ml	Ingreso Hospitalario
Ácido Fólico	12 ng/ml	2.76 – 20 ng/ml	Ingreso Hospitalario
Proteína C reactiva	2.8 mg/dl	0 – 5 mg/dl	Ingreso Hospitalario
Calcio Iónico	1.25 mmol/l	0.9 -1.2 mmol/l	Ingreso Hospitalario
Albumina	3.6 gr/dl	3.5 – 5 gr/dl	Ingreso Hospitalario
Ferritina	8.6 ng/ml	6.24 -137 ng/ml	Ingreso Hospitalario
Fosforo inorgánico	4.2 mg/dl	2.5 -4.5 mg/dl	Ingreso Hospitalario
Sodio	142 mmol/l	137 – 145 mmol/l	Ingreso Hospitalario
Cloro	106 mmol/l	98 – 107 mmol/l	Ingreso Hospitalario
Potasio	4.20 mmol/l	3.6 – 5 mmol/l	Ingreso Hospitalario
Fosfatasa alcalina	67 U/l	38 – 126 U/l	Ingreso Hospitalario
Alanina aminotransferasa	17 U/l	14 – 36 U/l	Ingreso Hospitalario
Aspartato aminotransferasa	19 U/l	0 -66 U/l	Ingreso Hospitalario
Factor reumatoide	Negativo	Negativo menor a 14 U/ml	Ingreso Hospitalario
ANAs ^e	Negativo	Negativo	Ingreso Hospitalario
Anticuerpos anti –GAD ^f	75.1 UI/ml	0 - 5 U/mL	Realizado en segunda hospitalización
Anticuerpos anti-RO ^g	Negativo	Negativo menor a 12 U/ml	Realizado en segunda hospitalización
Anticuerpos anti-anfifisina	Negativo	Negativo	Realizado en segunda hospitalización

^alíquido céfalo-raquídeo, ^bhidróxido de potasio, ^chemoglobina glicada a1c, ^dtiroxina libre ^eanticuerpos antinucleares ^fanticuerpos contra la descarboxilasa de ácido glutámico ^ganticuerpos contra el antígeno celular ro

Síndrome de persona rígida: presentación de caso clínico y abordaje terapéutico



continuó con dosis de refuerzo cada 6 meses, junto a corticosteroides orales y *Toxina Botulínica*, obteniendo mejoría clínica de una clasificación de espasticidad por escala de *Ashworth* modificada de 3 a 2.

Continuó tratamiento con toxina botulínica y pregabalina por 4 meses, tiempo al cabo del cual fue hospitalizada nuevamente por una semana para iniciar una nueva administración de *rituximab* y *Toxina Botulínica*. En dicha hospitalización finalmente es derivada al servicio de neurocirugía y algesiología para la aplicación de una bomba de Baclofeno intratecal, dado que la paciente aun presentaba un índice de *Barthel* para actividades de la vida diaria de 35 (grave). Posterior a la aplicación de la bomba de baclofeno y de recibir una tercera dosis de *rituximab* 2 años después, la paciente logró una mejoría en su calidad de vida medida por índice de *Barthel* de 45 (moderado), reduciendo la intensidad de los espasmos musculares en miembros inferiores y la fatiga que estos producían, logrando una deambulación con caminador y algo de independencia.

DISCUSIÓN

El SPR es una patología que se caracteriza por una progresiva y marcada rigidez muscular, que se desarrolla en la musculatura axial. La mayoría de los pacientes experimentan espasmos musculares dolorosos y episodios desencadenados por estímulos repentinos.⁽⁵⁻⁶⁾

Un componente autoinmune es típico en los pacientes que desarrollan el síndrome.⁽⁶⁾ Hasta un 65% de los pacientes con SPR suelen tener anticuerpos contra la Descarboxilasa de Ácido Glutámico (GAD-65), enzima responsable de la conversión del GABA, principal neurotransmisor inhibitorio del sistema nervioso central. No se ha esclarecido completamente su mecanismo exacto, pero los anticuerpos circulantes y los bajos niveles de GABA, podrían explicar los síntomas de rigidez y espasmos musculares, además de justificar la mejoría clínica observada por los fármacos que incrementan la transmisión GABA-érgica.⁽⁷⁾

En la etiología del SPR se encuentran dos principales variantes: a) La forma clásica que in-

cluye la asociación con trastornos autoinmunes como por ejemplo la diabetes mellitus tipo 1, la dermatitis herpetiforme y la anemia perniciosa.

⁽¹⁾ Esta última, muy importante en el diagnóstico de la paciente, debido a que presentó en dos ocasiones consecutivas niveles bajos de vitamina B12, ocasionando anemia por deficiencia de esta, cuyo origen en adultos suele ser autoinmune y en un 90% puede asociarse a la presencia de anticuerpos anti-células parietales.⁽⁸⁻⁹⁾, y b) El otro factor etiológico importante es la variante paraneoplásica, donde los pacientes presentan anticuerpos anti-anfifisina, usualmente asociados a cáncer de mama y de pulmón.⁽¹⁾ Estos pacientes en sus manifestaciones clínicas pueden mostrar principalmente rigidez en cuello y extremidades superiores.⁽¹⁰⁾ En la paciente estos anticuerpos fueron negativos; además, en imágenes diagnósticas (ecografías y tomografías) no se encontraron alteraciones que sugirieran tumor primario de mama o de pulmón.

Para el diagnóstico se tienen en cuenta principalmente los signos clínicos, los cuales fueron planteados por Gordon et al en 1967, de los cuales la paciente cumplía con todos ellos:⁽¹⁰⁾

1. Rigidez de músculos axiales, con posterior progresión hasta afectar los músculos proximales de los miembros.
2. Postura axial anormal con aumento de la hiperlordosis lumbar.
3. Espasmos musculares dolorosos concomitantes.

En el abordaje de la paciente, se realizó un análisis sindromático, topográfico y etiológico, donde se fue delimitando el cuadro neurológico según la sintomatología y la etiología responsable del mismo que permitió una aproximación diagnóstica posteriormente corroborada con paraclínicos (presencia de anti-GAD).

El diagnóstico diferencial del SPR es amplio, las patologías más frecuentes para tener en cuenta son: 1. Las *miopatías*, caracterizadas por el compromiso de la fibra muscular, usualmente divididas en: distrofias musculares, miopatías congénitas, de membrana, inflamatorias



o metabólicas. Se caracterizan principalmente por la debilidad muscular y reflejos normales sin trastornos sensitivos.⁽⁴⁾ 2. El *síndrome de Isaac*, caracterizado por hiperexcitabilidad nerviosa periférica, que se presenta como actividad motora continua (calambres, fasciculaciones y mioclonías)⁽⁵⁻⁶⁾ y 3. La *paraparesia espástica*, caracterizada por la presencia de injuria en las neuronas responsables del control de la actividad muscular, principalmente de miembros inferiores, causando rigidez progresiva y debilidad en estos, similar al SPR.⁽¹⁰⁾

En cuanto al tratamiento, es importante tener claro que el objetivo de este es brindar alivio de la sintomatología, pero no se conseguirá disminución o resolución completa de la rigidez o de la discapacidad. Dado que es una enfermedad autoinmune, en general el manejo se basa en tres objetivos: 1. Manejo sintomático con agonistas GABA como benzodiazepinas o baclofeno, anti neuropáticos o antiepilépticos como pregabalina o levetiracetam. 2. Inmunomodulación: manejo del mecanismo fisiopatológico con esteroides a dosis altas, inmunoglobulina humana, recambios plasmáticos, entre otros, y 3. En el caso de la variante paraneoplásica: se debe considerar tratamiento oncoespecífico.⁽¹¹⁻¹²⁾

Según lo descrito anteriormente en la literatura, el tratamiento administrado a la paciente fue adecuado en su gran mayoría, ya que se le proporcionó un tratamiento inmunomodulador y de relajantes musculares inhibidores de GABA, con lo cual se obtuvo una mejoría importante en la funcionalidad de la paciente. Es importante resaltar que al ser esta una patología poco frecuente no se tuvo en cuenta como diagnóstico diferencial en los primeros años de aparición de los síntomas. Esta baja sospecha llevó a un retraso en el diagnóstico y a tratamientos inadecuados como fue la utilización de AINES (antiinflamatorios no esteroideos), los cuales no son recomendados en la literatura para el tratamiento de esta patología.

En el contexto nacional, recientemente Trujillo FG et al presentaron un caso similar, de una paciente femenina corroborando los datos previamente mencionados de un porcentaje más alto de mujeres con SPR que hombres,⁽¹¹⁾ la principal diferencia de la presentación de este

caso con el nuestro fue la presencia de movimientos involuntarios faciales, dificultad para articular palabras, síntomas que no se presentaron en la paciente, aunque si se presentaron síntomas similares como la debilidad en miembros inferiores, las contracturas musculares dolorosas las cuales aumentaban con estímulos ambientales, todos estos característicos de la patología.

Con respecto al abordaje diagnóstico, al igual que en la serie de casos publicada por Jung YJ et al, se practicaron en la paciente múltiples estudios para descartar diagnósticos diferenciales.⁽¹⁾

En cuanto al tratamiento de nuestra paciente, al igual que lo descrito por Bhatti AB et al, este se enfocó en función de los anticuerpos que se encontraron positivos (anti-GAD), por lo cual se consideró la utilización de inmunoglobulinas, benzodiazepinas, relajantes musculares inhibidores del GABA, obteniendo con ellos una buena respuesta.⁽⁹⁻¹³⁾

En otro reporte de caso publicado por Smith J y Storey H reportan una paciente con SPR la cual presentó, además de los síntomas de contracturas musculares en miembros inferiores, debilidad del musculo recto ocular inferior izquierdo que se convirtió en una desviación oblicua alternante lateralmente con nistagmo⁽¹⁴⁾ al igual que otras alteraciones en la visión, síntomas no encontrados en nuestra paciente. En este reporte, los autores concluyen la falta de información respecto a síntomas y tratamientos oftalmológicos, ya que para el 2019 solo se habían publicado tres reportes de caso de SPR con síntomas oftálmicos.

CONCLUSIONES

El SPR es una enfermedad poco frecuente, que tiene muchos diagnósticos diferenciales por su sintomatología neuro muscular, lo que conlleva al uso de múltiples estudios que usualmente no son concluyentes, lo que implica demora en el diagnóstico y altos costos en la atención, como las neuro imágenes, la electromiografía y principalmente las pruebas inmunológicas. A pesar de esto, este trastorno debe ser incluido como diagnóstico diferencial en pacientes que

consultan por dolores y contracciones musculares paroxísticas a repetición, para así poder realizar un diagnóstico oportuno para mejorar la calidad de vida de los pacientes.

Se consideró importante la publicación de este reporte debido a la baja tasa de publicaciones respecto a la patología y su tratamiento en el ámbito nacional.

Medios de financiación del trabajo realizado. No se obtuvo ninguna financiación para la publicación de este reporte de caso.

Conflictos de interés. Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de interés en la publicación de este manuscrito.

Aprobación del comité de ética del lugar de trabajo. Se estuvo aval de un comité de ética institucional. Este reporte se realiza con la autorización de la paciente y se tiene como soporte la firma del consentimiento informado.

REFERENCIAS

1. Stiff-Person Syndrome: Case Series. Yu Jing Jung, Han G Jeong, Ryul Kim, Han-Joon Kim, Beom S Jeon. *J Mov Disord* 7 (2014) 19–21.
2. Syndrome and Other Anti-GAD-Associated Neurologic Disorders Stiff Person. Praveen Dayalu, James W Teener. *Semin Neurol* 32 (2013) 544–549.
3. Association of Stiff-Person Syndrome with Autoimmune Endocrine Diseases. Yi-Yin Lee, I-Wen Chen, Szu-Tah Chen, Chih-Ching Wang. *World J Clin Cases* 7 (2019) 2942–2952.
4. Autoimmune stiff person syndrome and related myelopathies: Understanding of electrophysiological and immunological processes. Goran Rakocevic, Mary Kay Floeter. *Muscle Nerve* 45 (2012) 623–634.
5. Stiff-person syndrome: insights into a complex autoimmune disorder. José Fidel Baizabal-Carvallo, Joseph Jankovic. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 86 (2015) 840–848.
6. Progress and stiff challenges in understanding the role of GAD-antibodies in stiff-person syndrome. Marinos C Dalakas. *Exp Neurol* 247 (2013) 303–307.
7. Quantitative clinical and autoimmune assessments in stiff person syndrome: evidence for a progressive disorder. Goran Rakocevic, Harry Alexopoulos, Marino C Dalakas. *BMC Neurology* (2019) 19:1.
8. Stiff Person Syndrome: A Rare Neurological Disorder, Heterogeneous in Clinical Presentation and Not Easy to Treat. Susanne Buechner, Igor Florio, Loredana Capone. *Case Rep Neurol Med*. 2015 (2015) 1–5.
9. Recent advances and review on treatment of stiff person syndrome in adults and pediatric patients. Adnan Bashir Bhatti, Zarin Anwar Gazali. *Cureus*. 7 (2015) e427.
10. Clinical Spectrum of Stiff Person Syndrome: A Review of Recent Reports. Harini Sarva, Andres Deik, Aman Ullah, William L Severt. *Tremor Hyperkinetic Mov*. 6 (2016) 1–23.
11. Síndrome de persona rígida, presentación de un caso clínico y actualidad en el tratamiento. Fernando González Trujillo, Karen Parra Cortes, Guillermo Barrios Arrazola, Juan Guillermo Zapata Jaramillo. *Rev Colomb reumatol*. 27 (2020) 130–134.
12. Stiff-Person syndrome and generalized anxiety disorder. Ana Claudia Rodríguez de Cerqueira, José Marcelo Ferreira Bezerra, Márcia Rozenzthal, Antonio Egídio Nardi. *Arq Neuropsiquiatr*. 68 (2010) 659–661.
13. Síndrome de la persona rígida. Caso clínico y revisión de la literatura. Elsa Sofía Cabrera Espinosa, Guillermo Enríquez Coronel. *Rev Mex Neuroci*. 18 (2017) 86–94.
14. Stiff-Person Syndrome: A Case Report and Review of the Literature. Joe Smith, Hayley Storey. *British and Irish Orthoptic Journal*, 15 (2019) 64–71.



RESUMEN

Introducción: El síndrome del hombre rígido representa una rara enfermedad neuromuscular caracterizada por rigidez muscular progresiva y espasmos musculares dolorosos que afecta a 1 persona por cada millón de habitantes por año en el mundo. En la mayoría de los pacientes se encuentran niveles elevados de anticuerpos descarboxilasa del ácido glutámico. En Colombia solo se han publicado alrededor de 3 casos, lo que motiva la presentación de un nuevo informe que aporte a la discusión actual en el campo de la neurología clínica.

Caso clínico: Paciente de sexo femenino de 35 años con cuadro clínico progresivo de varios años, caracterizado por contracciones paroxísticas dolorosas, parestesias y pérdida de fuerza. Se documentó la presencia de anticuerpos anti-GAD compatibles con el síndrome del hombre rígido. Tras un tratamiento integral, que incluyó la infusión farmacológicamente intratecal con baclofeno, se obtuvo mejoría clínica en el índice de Barthel.

Conclusiones: El síndrome del hombre rígido es una condición infradiagnosticada que se asocia a un deterioro de la calidad de vida de quienes lo padecen.