

Merev ember tünetcsoport, diffúz agyi fehérállomány-károsodással – esetbemutatás

Szatmári Szabolcs^{1,2}, Para János Szabolcs², Fazakas Noémi³, Hojda Ancuța Laura⁴, Szász József Attila^{1,2}

¹Marosvásárhelyi Orvosi és Gyógyszerészeti Egyetem, ²Marosvásárhelyi Sürgősségi Kórház, II. sz. Neurológiai Klinika,

³Augustahospital Anholt GmbH - Klinik für Neurologie, Németország, ⁴Maroshévízi Városi Kórház, Neurológiai Szakrendelő

Sindromul omului rigid cu leziuni cerebrale subcorticale difuze – prezentare de caz

Pacientul observat acuza de 10 ani rigiditate musculară generalizată, cu hiperlordoză, mișcări și mers „robotizate”, fără o cauză decelabilă pe parcursul anilor. Ca particularitate i s-a asociat și un sindrom de neuron motor central constând în sindromul bipiramidal. Examenle de laborator au confirmat pozitivitatea anticorpilor antiGAD, examenul electromiografic a fost tipic, cu o activitate continuă a unității motorii, chiar și în timpul în care bolnavul a încercat să-și relaxeze musculatura. Examenul IRM cerebral a pus în evidență hipersemnal în T2 și FLAIR în substanța albă periventriculară bilateral. Tratamentul cu diazepam și medrol a fost eficient, dar pacientul a dezvoltat și un diabet zaharat, necesitând tratament antidiabetic cronic și sistarea corticoterapiei. La marginea acestui caz discutăm câteva aspecte legate de acest sindrom rar, inclusiv problemele de diagnostic și tratament.

Cuvinte cheie: stiff person, hipersemnal IRM cerebral.

Stiff person syndrome with diffuse white matter lesions – case presentation

We present the case of a 57 years old male patient with generalised muscle rigidity, hyperlordosis, robot like movements and gait. Only an autoimmune cause could be suspected as any demonstration of a malignant process failed during ten years of evolution. A high anti-GAD titre was found, the EMG examination revealed a continuous activity of the motor unit during the relaxation phase inclusively. The brain MRI showed T2 and FLAIR subcortical hyperintensity in the hemispheres. Corticotherapy and increasing doses of diazepam were efficient but the patient developed diabetes mellitus, so we stopped the treatment with medrol and peroral antidiabetic treatment was initiated. We discuss some aspects related to this rare syndrome considered nowadays as a heterogeneous group of autoimmune conditions and movement disorders.

Keywords: stiff person, MRI hyperintensity.

Orvostudományi Értesítő, 2010, 83 (3): 176-179

www.orvtudert.ro

A bemutatásra kerülő férfit 57 éves korában vizsgáltuk először. Ekkor már hét éve tartó panaszairól számolt be: kezdetben zajokra, érintésre később spontán módon is kialakuló fájdalmas izomösszehúzódásai jelentkeztek, a végtagok használata pedig egyre nehezebbé vált a merev izomzat miatt. A járása is megváltozott, és bármilyen mozgás végzése közben „robotnak” érezte magát. Korábbi vizsgálataiban során tinea corporis, vitiligo, pajzsmirigygöb, retroperitonealis nyirokcsomó-nagyobbodás derült ki – utóbbi hasnyálmirigy-daganatot utánozva sebészeti beavatkozáshoz vezetett, de a szövettani vizsgálat follicularis hyperplasia és sinus histiocytosison kívül nem talált más elváltozást, hasi panaszai pedig a továbbiakban nem voltak. A kórlefolyás harmadik évében neurológiai és EMG vizsgálattal már felvetették a stiff man szindróma lehetőségét, végül mégis primer axonalis polyneuropathia diagnózissal engedték haza.

Megtekintéskor látható volt a már említett bőrelváltozás, és szembevető volt a testépítőkéhez hasonló izomzat, de még az arcizomzat is túlzottan kirajzolódott risus sardonicushoz hasonlóan.

A deréktáji izmok hypertrophiája és tónusfokozódása miatt hyperlordosis alakult ki (1. és 2. ábra). A jól fejlett izmok ereje is megfelelő volt, de a fokozott tónus miatt a mozgásokat nehézkesen, lassított módon végezte, és jel-

legzetes „ólmakatona-járása” volt.

Élénk ínreflexeket és mindkét oldalon a piramispálya bántalmára utaló kóros reflexeket lehetett kiváltani (Babinski-jel, Rosner-jel stb.). Érzészavart nem találtunk. A kognitív teljesítmény az iskolázottságnak és életkornak megfelelő volt.

Vizsgálatok

Jelentősen emelkedett anti-GAD (glutamic acid decarboxylase) antitest titer: 213 kU/l, a normális <0,7 kU/l-hez viszonyítva.

Koponya MRI: T2-es és FLAIR súlyozásban a periventricularis fehérállományban diffúz jelfokozódás, ezenkívül kortikális atrófia látható, gerinc MRI: negatív. EMG: kimutatható a motoros egység folyamatos aktivitása nyugalomban, sőt, akkor is, ha a beteg lazítani próbál. Az agonista és az antagonisták izmokban egyidőben is megfigyelhető a jelenség. A folyamatos aktivitáson kívül semmilyen más eltérés nem észlelhető.

Mivel paraneoplasziás tünetcsoport is felmerült, malignus folyamatot kerestünk (tüdő, has, pajzsmirigy, prosztata), eredménytelenül. A szívizom érintettségét sem a kórtörténet sem az elvégzett vizsgálatok nem igazolták.

A kezelést diazepam és medrol adásával kezdtük, ezekre a beteg jól reagált, panaszai enyhültek. Két hét után viszont a vércukor az addig normális szintről jelentősen megemelkedett, ezért a kortikoterápiát leállítottuk. A vércukorszint további ellenőrzései diabetest igazoltak, és szükségessé vált ennek kezelése is. A diazepam adag-

Dr. Szatmári Szabolcs

540081 Marosvásárhely - Târgu Mureș

Grăd. Dumitracu 20A

E-mail: szabolcs.szatmari@gmail.com



1. ábra. Stiff person szindrómás beteg izmos testalkattal, az arcizmok fokozott tónusa risus sardoniacust eredményez



2. ábra. Hyperlordosis és a testépítőkéhez hasonló izomzat

jait fokozatosan emeltük, és napi 50 mg adásával jó klinikai állapotot értünk el. Az utolsó információk szerint az immár 10 éve tartó kórlefolyás során a beteg jelenlegi állapota kielégítő, a diabetes mellitus peroralis készítménnyel jól egyensúlyban tartható, annyira, hogy időszakonként újabb kortikoterápia is lehetséges volt, amitől a neurológiai status lényegesen javult.

Megbeszélés

A „merek ember” tünetcsoport több mint 50 éve ismert, a szakirodalomban először „stiff man”, majd, miután kiderült, hogy a nők legalább egyenlő mértékben érintettek, „stiff person syndrome (SPS)” néven emlegetik [27]. Rokon tünetcsoportnak tekintik a merev végtag szindrómát (stiff limb syndrome - SLS) és a progresszív encephalomyelitist rigiditással és myoclonussal (PERM) [1, 5, 10]. Ritka, nehezen besorolható, változatos etiológiájú kórkép. Az orvosok által is kevésbé ismert, lassan körvonalaázódó tünetek miatt a betegek jelentős része hosszú, kanyargós úton jut el a tünetcsoport azonosításáig.

A SPS leggyakrabban sporadikusan, 40-60 éves korban jelentkezik, de leírtak már gyermekkori és familiaris formát

is [25]. Csecsemőkorban stiff baby szindróma is jelentkezhet, veleszületett hyperekplexiával (startle disease) [31, 36]. A hyperekplexia (az eredeti leírás és az amerikai szakirodalom szerint hyperexplexia, de az európai szakirodalom szerint az előbbi változat helyes) túlzott meglepődést jelent, ami a hangra, érintésre adott túlméretezett megrezzenési (startle) reakcióval jár [31]. A kórtörténetből kiderül a különböző ingerekre jelentkező fokozott, körülírt (nyak, törzs) vagy generalizált izomösszehúzóadás. A jelenséget felnőtteknél a glabellareflex vizsgálatával ki is válthatjuk, a normális pislogási reakció helyett a fej erőteljes hátraszegése, esetleg görcsös szembehúnyás jelentkezik [18]. Csecsemőknél az orrhegy enyhe érintésére a fej retroflexója és a felső végtagok flexiója jelenti a kórosan fokozott megrezzenési reakciót, de náluk a hyperekplexia apnoét, syncopét is okozhat [9]. A gyermekkori formát kóreltani szempontból a glicinerg gátlás hiánya jellemzi, míg a felnőttkori SPS-ben a centrális GABA-erg gátlás elégtelen, és ez vezet a folyamatos izomtevékenységhez [18, 21, 22, 34].

A klasszikus SPS diagnosztikus kritériumai főleg a klinikai képet veszik alapul: jellemzőek a törzs izmainak merevsége, ami később a proximális végtagizmokra is áttérjed, a hyperlordosis, a fájdalmas izomösszehúzóadások, ezeken kívül EMG vizsgálattal folyamatos izomaktivitás észlelése

legalább egy axialis izomban, valamint a diazepam hatásszája [11, 13, 24]. Nem jellemzőek a sphincterzavarok, érzészavarok, krónikus fájdalom, kognitív hanyatlás, valamint azok a jelek amelyek az agytörzs, az extrapiramidális rendszer vagy a piramispálya bántalmára utalnak [5]. Mégis, az utóbbiak társulása a klasszikus SPS-sel előfordulhat, ezeket stiff person plus szindrómaként tartjuk nyilván [3]. Gyakori az anti-GAD antitestek magas titere a szérumban valamint ezek jelenléte a liquorban [8, 32, 33]. Diabetes mellitus, vitiligo, thymoma, myasthenia, thyroiditis társulását SPS-hez több esetben leírták [33].

A képpalkotó eljárások elsősorban a differenciáldiagnózist segítik, nincs SPS-re jellemző kóros elváltozás. Körülírt T2 jelfokozódást leírtak a temporális lebenyben, kisagyban, hídban paraneoplasziás és autoimmun eredetű SPS-ben is [12].

SPS-ben szenvedő betegek egy részét a kórlefolyás során sokáig pszichiátriai kezelésben részesítik, a triciklikus antidepresszánsok ronthatják a betegek állapotát, esetenként a neuroleptikus szindróma differenciáldiagnosztikai gondot jelenthet [4, 14, 15, 19, 23, 30].

A szindróma felismerése után a lehetséges okokat kell keresni, hiszen a kezelés hatékonysága és a prognózis ezen is múlik. A gyakorlatban két fő csapáson indulunk el: rosszindulatú daganat keresése, vagyis a paraneopláziás eredet bizonyítása, valamint az autoimmun folyamat igazolása. Immunológiai vizsgálatokkal az esetek nagy részénél két fontosabb forma különíthető el: antiGAD pozitív és antiGAD negatív [26]. Utóbbiaknál más antitestek előfordulhatnak, és köztük gyakoribb a paraneopláziás pathomechanizmus. Ezek egy része amphiphysin antitestekkel rendelkezhet, idősebb nőkre jellemző és rendszerint mellcarcinomához társulnak, a nyak izmainak érintettsége van előtérben, az EMG jellegzetes, elég jól reagál diazepam és kortizon kezelésre, sikeres onkológiai beavatkozás eredményeképpen pedig drámai javulás következik be, szemben a többi paraneopláziás esettel, melyek rosszabb prognózisúak [29].

Differenciáldiagnózis szempontjából szóba jöhetnek még más neuromuscularis betegségek (myotonia, tetanus), dystoniák, hereditær hyperekplexia, gerincvelői bántalmak (daganat, syringomyelia), sclerosis multiplex, mérgezők [37].

Kezelés: mivel nagyon ritka, ráadásul heterogen kórleírásról van szó, minden beteg esetében más és más megközelítés lehet hatásos. Tüneti kezelésként diazepam (nagy adagok szükségesek, hosszú ideig!), clonazepam, baclofen per os vagy intrathecalisan, levetiracetam, tiagabin jöhet számításba [7, 13, 16, 21, 35].

Etiológiai kezelésként GAD+ esetekben hatásosnak tűnik az intravénás immunglobulin, a plasmaferézis és

a kortikoterápia, néha viszont ez utóbbi teszi nyilvánvalóvá a diabetes mellitust [2, 6, 20, 28]. Javulást észleltek rituximab kezelést követően is [17]. Paraneoplasziás eseteknél a primer folyamat befolyásolása mellett a cyclophosphamid tűnik valamennyire hatásosnak [23].

Következtetés

A bemutatott autoimmun eredetű stiff person plus szindróma eltér az eddig leírt esetektől abban, hogy MRI vizsgálattal a fehérállomány kétoldali, diffúz jelfokozódása kimutatható volt, ami a klasszikus klinikai képhez társuló piramisleleteket is magyarázhatja. A kiterjedt izommerevség, a triggerekre jelentkező fájdalmas izomösszehúzódnások fel kell hívják a figyelmet SPS-re, és keresni kell ennek autoimmun vagy neoplasiás hátterét.

Irodalom

1. 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.
2. Brashear H.R., Phillips L.H. - *Autoantibodies to GABAergic neurons and response to plasmapheresis in stiff-man syndrome.* Neurology, 1991, 41:1588-1592.
3. Brown P., Marsden C.D. - *The stiff man and stiff man plus syndromes.* J Neurol, 1999, 246:648-652.
4. Cerqueira A.C., Bezerra J.M., Rozenenthal M. et al. - *Stiff-person syndrome and generalized anxiety disorder.* Arq Neuropsiquiatr, 2010, 68:659-661.
5. Csépany T., Illés Zs. - *Klinikai neuroimmunológia,* Matyus-Benten, Pécs, 2005, 318-321.
6. Dalakas M.C., Fujii M., Li M. et al. - *High-dose intravenous immune globulin for stiff-person syndrome.* N Engl J Med, 2001, 345:1870-1876.
7. 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.
8. Dalakas M.C., Li M., Fujii M. et al. - *Stiff person syndrome: quantification, specificity, and intrathecal synthesis of GAD65 antibodies.* Neurology, 2001, 57:780-784.
9. Davies J.S., Chung S.K., Thomas R.H. et al. - *The glycinergic system in human startle disease: a genetic screening approach.* Front Mol Neurosci, 2010, 3:1-10.
10. Folli F. - *Stiff man syndrome, 40 years later.* J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1998, 65:618.
11. Gordon E., Januszko D.M., Kaufman L. - *A critical survey of stiff-man syndrome.* Am J Med, 1967, 42:582-599.
12. Guardado Santervás P.L., Arjona Padillo A., Serrano Castro P. et al. - *Stiff person syndrome (SPS), a basal ganglia disease? Striatal MRI lesions in a patient with SPS.* J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2007, 78:657-659.
13. Helfgott S.M. - *Stiff-man syndrome: from the bedside to the bench.* Arthritis Rheum, 1999, 42:1312-1320

14. Henningsen P., Clement U., Küchenhoff J. et al. - *Psychological factors in the diagnosis and pathogenesis of stiff-man syndrome*. Neurology, 1996, 47:38-42.
15. Henningsen P., Meinck H.M. - *Specific phobia is a frequent non-motor feature in stiff man syndrome*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2003, 74:462-465.
16. Howard F.M. - *A new and effective drug in the treatment of stiff-man syndrome*. Preliminary report. Proc Staff Meet Mayo Clin, 1963, 38:203-212.
17. Katoh N., Matsuda M., Ishii W. et al. - *Successful treatment with rituximab in a patient with stiff-person syndrome complicated by dysthyroid ophthalmopathy*. Intern Med, 2010, 49:237-241.
18. Khasani S., Becker K., Meinck H.M. - *Hyperkplexia and stiff-man syndrome: abnormal brainstem reflexes suggest a physiological relationship*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2004, 75:1265-1269.
19. Kiriakos C.R., Franco K.N. - *Stiff-man syndrome: a case report and review of the literature*. Psychosomatics, 2002, 43:243-244.
20. Lengyel A., Lakos G., Sipka S. et al. - *Stiff-person szindróma. Két magyar eset bemutatása a szakirodalom áttekintésével* - Clin Neurosci/Ideggy Szle, 2005, 58:263-272.
21. Levy L.M., Dalakas M.C., Floeter M.K. - *The stiff-person syndrome: An autoimmune disorder affecting neurotransmission of g-aminobutyric acid*. Ann Intern Med, 1999, 131:522-530.
22. Levy L.M., Levy-Reis I., Fujii M. et al. - *Brain gamma-aminobutyric acid changes in stiff-person syndrome*. Arch Neurol, 2005, 62:970-974.
23. Lockman J., Burns T.M. - *Stiff-person syndrome*. Pract Neurol, 2007, 7:106-108.
24. Lorish T.R., Thorsteinsson G., Howard F.M. Jr. - *Stiff-man syndrome updated*. Mayo Clin Proc. 1989, 64:629-636.
25. Markandeyulu V., Joseph T.P., Solomon T. et al. - *Stiff-man syndrome in childhood*. J R Soc Med, 2001, 94:296-297.
26. Meinck H.M., Ricker K., Hulser P.J. et al. - *Stiff man syndrome: clinical and laboratory findings in eight patients*. J Neurol, 1994, 241:157-166.
27. Moersch F.P., Woltman W.H. - *Progressive and fluctuating muscular rigidity and spasm („stiff-man syndrome”): report of a case and some observations in 13 other cases*. Mayo Clin Proc, 1956, 31:421-427.
28. Molnár M.J. - *Az intravénás immunglobulin alkalmazása autoimmun neuromuscularis betegségekben*. Clin Neurosci/Ideggy Szle, 2006, 59:98-106.
29. Murinson B.B., Guarnaccia J.B. - *Stiff-person syndrome with amphiphysin antibodies: distinctive features of a rare disease*. Neurology, 2008, 71:1955-1958.
30. Ozer S., Ozcan H., Dinç G.S. et al. - *Two stiff person cases misdiagnosed as conversion disorder*. Turkish Journal of Psychiatry, 2009, 20:392-397.
31. Praveen V., Patole S.K., Whitehall J.S. - *Hyperkplexia in neonates*. Postgrad Med J, 2001, 77:570-572.
32. Rakocevic G., Raju R., Dalakas M.C. - *Anti-glutamic acid decarboxylase antibodies in the serum and cerebrospinal fluid of patients with stiff-person syndrome: correlation with clinical severity*. Arch Neurol, 2004, 61:902-904.
33. 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.
34. Sandbrink F., Syed N.A., Fujii M.D. et al. - *Motor cortex excitability in stiff-person syndrome*. Brain, 2000, 123:2231-2239.
35. Sechi G., Barrocu M., Piluzza M.G. et al. - *Levetiracetam in stiff-person syndrome*. J Neurol, 2008, 255:1721-1725.
36. Tijssen M.A., Voorkamp L.M., Padberg G.W. et al. - *Startle responses in hereditary hyperkplexia*. Arch Neurol, 1997, 54:388-393.
37. Wilson R.K., Murinson B.B. - *Sudden spasms following gradual lordosis - the stiff-person syndrome*. Nat Clin Pract Neurol, 2006, 2:455-459.