

ARTIGO DE REVISÃO/REVIEW ARTICLE

Síndrome de Stiff-Person: Revisão

Stiff-Person Syndrome: A Review

 Ana Azevedo ^{1,*},  Rita Rodrigues ²,  Joana Damásio ³,  Ernestina Santos ¹

1-Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar / Universidade do Porto, Porto, Portugal

2-Escola de Medicina da Universidade do Minho / Universidade do Minho, Braga, Portugal

3-Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra / Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal

DOI: <https://doi.org/10.46531/sinapse/AR/220033/2022>

Informações/Informations:

Artigo de Revisão, publicado em Sinapse, Volume 22, Número 3, julho-setembro 2022. Versão eletrónica em www.sinapse.pt; Review Article, published in Sinapse, Volume 22, Number 3, July-September 2022. Electronic version in www.sinapse.pt

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Sinapse 2022. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial. © Author(s) (or their employer(s)) and Sinapse 2022. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

Palavras-chave:

Síndrome da Pessoa Rígida/ diagnóstico;
Síndrome da Pessoa Rígida/ etiologia;
Síndrome da Pessoa Rígida/ tratamento.

Keywords:

Stiff-Person Syndrome/ diagnosis;
Stiff-Person Syndrome/ etiology;
Stiff-Person Syndrome/therapy.

***Autor Correspondente / Corresponding Author:**

Ana do Carmo Ramalho Moreira Azevedo
Centro Hospitalar de Entre o Douro e Vouga
Rua Dr. Cândido Pinho 5,
4520-211, Santa Maria da Feira, Portugal
ana.m.azevedo@chedv.min-saude.pt

Recebido / Received: 2022-04-01

Aceite / Accepted: 2022-09-21

Publicado / Published: 2022-10-20

Resumo

A síndrome de *stiff-person* é uma doença autoimune neurológica rara, que se manifesta por rigidez muscular progressiva e espasmos dolorosos, com envolvimento predominante dos músculos axiais e proximais dos membros. A maioria dos doentes apresenta anticorpos dirigidos à descarboxilase do ácido glutâmico, o passo limitante na produção do neurotransmissor inibitório ácido gama-aminobutírico. A síndrome de *stiff-person* paraneoplásica associa-se frequentemente a anticorpos anti-anfifisina e a carcinoma da mama. O tratamento com fármacos que aumentam o tónus GABAérgico, incluindo a classe das benzodiazepinas, combinado com imunoterapia pode melhorar os sintomas neurológicos, no entanto, o prognóstico é imprevisível e a recuperação espontânea é rara.

A literatura relativa a este assunto ainda é escassa e, por se tratar de uma entidade rara, é pouco reconhecida e provavelmente subdiagnosticada. Este artigo de revisão descreve as principais atualizações e sistematiza a informação existente acerca deste tema.

Abstract

Stiff-person syndrome is a rare autoimmune neurologic disorder characterized by progressive muscular rigidity and painful muscle spasms predominantly affecting the axial and the proximal limb muscles. Most patients with stiff-person syndrome have antibodies directed against the glutamic acid decarboxylase, the rate-limiting enzyme for the production of inhibitory neurotransmitter gamma-aminobutyric acid. Paraneoplastic stiff-person syndrome is commonly associated with anti-amphiphysin antibodies and breast cancer. Treatment of stiff-person syndrome with drugs that increase the GABAergic tone, including the benzodiazepines, combined with immunotherapy can improve the neurological manifestations of these patients. However, the prognosis is unpredictable and spontaneous remissions are unlikely.

The literature on this topic is still scarce and, as it is a rare entity, it is poorly recognized and probably underdiagnosed. This review article will describe important updates and organize the existing information about this topic.

Introdução

A síndrome de *stiff-person* (*stiff-person syndrome* - SPS) é uma doença neurológica autoimune rara descrita pela primeira vez por Moersch e Woltman em 1956.¹ Manifesta-se clinicamente por rigidez muscular e espasmos dolorosos, com envolvimento predominantemente axial, dos músculos paravertebrais, mas também dos músculos proximais dos membros, resultando em alterações da marcha e perda progressiva de autonomia. É uma doença imunomediada, na maioria dos casos associada a anticorpos contra a descarboxilase do ácido glutâmico (*glutamic acid decarboxylase* - GAD). Existem, contudo, variantes clínicas de início mais precoce, de origem primariamente genética.²

A literatura relativa a este assunto ainda é escassa e, por se tratar de uma entidade rara, é pouco reconhecida e provavelmente subdiagnosticada. Este artigo tem como objetivo sistematizar o tema, para uma maior conscientização da síndrome de *stiff-person*, possibilitando um diagnóstico e tratamento mais precoces.

Epidemiologia

Estima-se que a SPS afete cerca de um em cada milhão de habitantes; contudo, os estudos epidemiológicos são escassos e as suas prevalência e incidência imprecisas. Na maioria dos doentes surge entre os 20 e os 50 anos, e é duas a três vezes mais comum no sexo feminino.³⁻⁵ Não existe predomínio de raça ou etnia. Está descrita uma associação entre diabetes *mellitus* tipo I (DM I) e SPS.⁶

Etiologia e fisiopatologia

A SPS está associada a auto-anticorpos anti-GAD, uma enzima responsável pela conversão do glutamato em ácido gama-aminobutírico (*gamma-aminobutyric acid* – GABA) que existe em duas isoformas nos neurónios: GAD65 (65 kDa) e GAD67 (67 kDa). Enquanto a GAD67, a isoforma presente no citoplasma dos neurónios, está constitutivamente ativa, e produz os níveis basais de GABA, a GAD65, isoforma associada aos terminais axonais, tem um papel na produção de pulsos de GABA quando é necessária uma rápida inibição pós-sináptica.^{7,8} Ao contrário da GAD67, a GAD65 tem uma estrutura mais flexível e um campo eletrostático fortemente negativo no domínio C-terminal, o que aumenta a sua antigenicidade.⁹ Os auto-anticorpos anti-GAD65 estão presentes

em 80% dos casos de SPS.⁹ Estes auto-anticorpos inibem a atividade da GAD e, assim, a síntese de GABA. Sendo este o principal neurotransmissor inibitório do SNC, a redução dos níveis de GABA resulta na perda de inibição da contração dos músculos esqueléticos e, por fim, na contração muscular involuntária e excessiva.^{10,11} Os auto-anticorpos encontram-se no líquido cefalorraquidiano (LCR) e no soro, com sensibilidade similar, variando entre os 80%-85%, de acordo com os estudos.^{5,10,11} O grau de especificidade é mais variável, dependendo, do contexto clínico típico e dos títulos de anticorpos. Está bem descrito um vasto espectro de outras doenças neurológicas associadas aos anticorpos anti-GAD65, incluindo a ataxia cerebelosa, mioclonias do palato, encefalite límbica, epilepsia e doença de Batten, assim como fenótipos de sobreposição.^{5,12,13} Um estudo recente demonstrou que os anticorpos anti-GAD65 em títulos altos (> 10000 UI/mL) são altamente específicos de uma doença associada aos anticorpos anti-GAD, e como tal, no contexto clínico correto, da SPS. Por outro lado, títulos baixos de anticorpos (<2000 UI/mL) têm significado clínico incerto.^{5,13} Além disso, os títulos não se correlacionam com a gravidade da doença nem com a resposta ao tratamento.¹¹ A enzima GAD está também presente noutros tecidos não neuronais, daí que seja frequente a associação entre a SPS e outras doenças autoimunes – DM I (30%), tireoidite de Hashimoto, vitiligo, anemia perniciosa e doença de Graves.¹¹

Estão descritos outros auto-anticorpos associados à SPS: contra a anifisina (nas SPS paraneoplásicas associadas maioritariamente ao carcinoma da mama e ao carcinoma de pequenas células do pulmão), contra o recetor da glicina α 1, contra a proteína associada ao recetor do GABA, e, mais recentemente identificado, contra a gefirina, uma proteína pós-sináptica essencial nas sinapses inibitórias. A SPS paraneoplásica constitui cerca de 10% dos casos.¹⁴⁻¹⁶

A SPS é considerada como um espectro de doenças que inclui a forma clássica e as suas variantes. Permanece por esclarecer o fator desencadeador da autoimunidade, mas a hipótese mais aceite é que resulte de uma combinação de fatores genéticos e ambientais.¹¹

Manifestações clínicas

SPS clássica

A SPS é uma doença caracterizada por rigidez muscular e espasmos episódicos, por vezes com início insidioso.¹

A rigidez é inicialmente de predomínio tóraco-lombar, com envolvimento dos músculos paravertebrais e abdominais, e atingimento progressivo dos músculos proximais dos membros. Em estádios iniciais, decorrente desta rigidez, os doentes podem apresentar-se com uma postura verticalizada e referir apenas desconforto lombar.^{3,17,18}

Apesar de os doentes poderem apresentar um alívio parcial da rigidez durante o sono, na transição do sono REM para o estágio 1 ou 2 do sono não-REM, podem surgir espasmos dolorosos, despertando-os e provocando insónia.^{3,17,18}

Em estádios precoces, os espasmos musculares são breves, episódicos e reversíveis. Com a evolução da doença, os espasmos acontecem também nos músculos proximais dos membros, em resposta a estímulos externos, nomeadamente visuais, tácteis ou auditivos, ou movimentos rápidos, e são mais prolongados e dolorosos.^{3,17,18}

Nos estádios avançados, os doentes podem apresentar mialgias crónicas, lordose lombar fixa, contração dolorosa dos músculos abdominais, e eventualmente as extremidades dos membros acabam por ser atingidas. Os espasmos e a rigidez tornam-se estáticos, pode haver envolvimento faríngeo e facial, surgir deformidades osteoarticulares e ruturas musculares. Decorrente da rigidez, o doente pode apresentar também dispneia, por redução da expansibilidade torácica, e saciedade precoce, por redução da expansibilidade abdominal. Esta evolução resulta em incapacidade funcional, com perda de autonomia para as atividades de vida diária e necessidade de apoio na marcha.^{17,18}

Alguns doentes podem apresentar outras alterações neurológicas, nomeadamente oculomotoras, como desconjugação do olhar, parésia supranuclear vertical e horizontal, sacadas lentas e hipométricas, lentificação dos movimentos de perseguição, nistagmo e défice de abdução.¹⁹ Em alguns casos, em simultâneo com os espasmos, podem ocorrer crises disautonómicas paroxísticas, caracterizadas por hipertensão, taquicardia, hipertermia e diaforese.^{18,20}

Ao exame neurológico, além da hipertonía axial e hiperlordose, pode estar presente hiperreflexia, porém a

resposta cutaneoplantar é geralmente normal.^{3,17} A força muscular e as várias modalidades sensitivas estão habitualmente preservadas.^{3,17}

Além dos sintomas neurológicos, as comorbilidades psiquiátricas são frequentes, nomeadamente depressão, ansiedade, insónia, abuso de álcool e fobias.²¹ A ansiedade associada à imprevisibilidade de exacerbações resulta em fobia social e síndromes depressivas, pelo que, inicialmente, o diagnóstico pode ser erradamente atribuído a patologia funcional.²²

Variantes de SPS

Síndrome de stiff-limb

Distingue-se da variante clássica por apresentar uma distribuição mais focal, com rigidez e espasmos restritos a um membro, mais frequentemente um dos membros inferiores. Mesmo com a evolução da doença, e a possível progressão, a rigidez é habitualmente mais proeminente no membro onde os sintomas se iniciaram.^{3,23} Num estudo que incluiu treze doentes com síndrome de *stiff-limb*, cerca de metade destes doentes apresentou disfunção esfíncteriana vesical, e quase 40% apresentou sintomas/sinais de envolvimento do tronco cerebral. Neste estudo, a maioria dos casos não apresentou anticorpos anti-GAD65.²³

Encefalomielite progressiva com rigidez e mioclonias

A encefalomielite progressiva com rigidez e mioclonias (*progressive encephalomyelitis with rigidity and myoclonus* - PERM) é uma doença com início insidioso, com períodos de exacerbação, que se inicia habitualmente entre a quinta e sexta décadas de vida, embora seja bem reconhecida a forma de início na infância.²⁴ Manifesta-se, além da SPS, com disfunção do tronco cerebral (nistagmo, oftalmoparésias, surdez, disfagia e disartria) e disautonomia (por hiperatividade do sistema nervoso simpático), geralmente com rápida progressão.^{3,20} Nesta variante os anticorpos mais frequentemente identificados são os anticorpos contra o recetor da glicina α I, embora alguns doentes também possam apresentar anticorpos anti-GAD. É documentada neoplasia em cerca de 20% dos casos.²⁶ A maioria dos doentes responde à imunoterapia, no entanto a recorrência é frequente, especialmente quando o tratamento é suspenso ou a dose reduzida. Aproximadamente 25% dos doentes acabam por necessitar de ventilação mecânica e a taxa de mortalidade pode atingir os 40%.²⁷

Síndrome de stiff-baby

Manifesta-se ao nascimento ou durante a infância precoce e está associada a variantes patogénicas nos genes GLRA1 (*glycine receptor α 1*), GLRB1 (*glycine receptor β 1*) e SLC6A5 (*solute carrier family 6 member 5*), maioritariamente de hereditariedade autossómica recessiva (85%), mas também autossómica dominante (15%). Estas variantes desregulam a transmissão inibitória mediada pela glicina α 1, explicando o fenómeno de hiperexcitabilidade.²⁸ Caracteriza-se clinicamente por rigidez muscular generalizada predominantemente ao acordar, com envolvimento distal dos membros, episódios de apneia e hiperecplexia. A rigidez axial, torácica e lombar, pode resultar numa postura em opistótono. Durante o sono assiste-se, paradoxalmente, a uma hipotonia e redução da rigidez muscular. Na maioria dos casos ocorre remissão pelos três anos, no entanto, não é incomum a recorrência de episódios de rigidez durante a adolescência e idade adulta, que podem ser induzidos pela exposição a estímulos externos e por alterações hormonais como as que ocorrem durante a gestação.^{28,29}

Estes doentes podem durante a vida adulta apresentar mioclonias hipnagógicas e síndrome das pernas inquietas, e manter uma resposta de startle exagerada.³⁰

Outras variantes clínicas

Existem ainda outras variantes de SPS mais raras, nomeadamente um subtipo cerebeloso, com ataxia axial e da marcha, disartria e alterações dos movimentos oculares, e a '*jerking stiff-person syndrome*', em que os movimentos mioclónicos são a característica predominante.^{11,31,32}

Critérios de diagnóstico

A variabilidade clínica e a existência de variantes de SPS, sem sinais neurológicos ou testes laboratoriais específicos, tornam o diagnóstico de SPS difícil.^{32,33}

Em 2009, Dalakas propôs critérios para o diagnóstico de SPS que incluíam: rigidez dos músculos axiais, com hiperlordose; espasmos dolorosos resultantes de estímulos externos inesperados; confirmação de atividade motora contínua em músculos agonistas e antagonistas na eletromiografia; presença de auto-anticorpos anti-GAD65 no sangue; e ausência de outras causas que pudessem melhor justificar o quadro clínico.^{4,32} Recen-

temente foi publicada uma proposta de revisão a estes critérios (**Tabela 1**).³³

Tabela 1. Critérios de diagnóstico da síndrome *stiff-person*.³³

Critérios de diagnóstico
<p>Critérios major</p> <ul style="list-style-type: none"> • Apresentação clínica, incluindo as regiões tipicamente envolvidas (axial > MI > MS) • Espasmos dolorosos/aumento da rigidez precipitados por estímulos externos (sons inesperados, stress emocional e estímulos tácteis) • Exame neurológico: hiperlordose, rigidez axial e e/ou dos membros, espasmos/contraturas dos músculos paravertebrais/abdominais, espasticidade nas extremidades, marcha espástica, e hiperreflexia mais evidente nos MI • Presença no sangue de auto-anticorpos anti-GAD65 (em títulos elevados), ao recetor da glicina α1 ou à anifisina • Ausência de outro diagnóstico alternativo que possa explicar a rigidez e os espasmos
<p>Critérios minor</p> <ul style="list-style-type: none"> • Presença no LCR de auto-anticorpos anti-GAD65, ao recetor da glicina α1 ou à anifisina • Bandas oligoclonais presentes no LCR, sem correspondência no soro • Eletromiografia: confirmação de atividade de unidade motora contínua nos músculos afetados (musculatura paravertebral/abdominal e/ou MI > MS) e/ou contração de músculos agonistas e antagonistas • Resposta a relaxantes musculares, especialmente a agonistas GABAérgicos (por exemplo, o diazepam)
<p>Fenótipos (definitivo, provável e possível):</p> <p>Cumprir todos os critérios <i>major</i>, independentemente da presença de critérios <i>minor</i> = diagnóstico definitivo</p> <p>Cumprir três ou quatro critérios <i>major</i> (que devem incluir a presença de auto-anticorpos no sangue e a exclusão de um diagnóstico alternativo), e pelo menos dois critérios <i>minor</i> = diagnóstico definitivo</p> <p>Cumprir três critérios <i>major</i> (que devem incluir a exclusão de um diagnóstico alternativo) e pelo menos dois critérios <i>minor</i> = diagnóstico provável</p> <p>Cumprir três critérios <i>major</i> (que devem incluir a exclusão de um diagnóstico alternativo) e menos de dois critérios <i>minor</i> = diagnóstico possível</p> <p>Cumprir dois critérios <i>major</i> (que devem incluir a exclusão de um diagnóstico alternativo) e pelo menos dois critérios <i>minor</i> = diagnóstico possível</p>

Legenda: MI, membros inferiores; MS, membros superiores; GAD, glutamic acid decarboxylase; LCR, líquido cefalorraquidiano; GABA, *gamma-aminobutyric acid*

Apesar de não fazer parte dos critérios referidos, a presença de outras doenças autoimunes concomitantes suporta também o diagnóstico de SPS.^{3,32}

Exames complementares de diagnóstico

O diagnóstico baseia-se nas características clínicas e na presença de anticorpos antineuronais no soro. A

investigação inicial deve incluir ainda a eletromiografia, a análise de LCR, incluindo anticorpos antineuronais e bandas oligoclonais, e a ressonância magnética encefálica e da coluna vertebral (já que a patologia osteoarticular pode decorrer com rigidez).^{3,33}

Perante o diagnóstico de SPS é fulcral a exclusão de neoplasia oculta, a não ser que esteja já estabelecida outra etiologia para o quadro clínico. Perante um estudo negativo, o doente deve ser reavaliado a cada 6 meses durante 4 anos.^{20,34} Outros exames complementares de diagnóstico podem ser realizados no sentido de diagnosticar patologias autoimunes concomitantes ou outras patologias neurológicas (**Tabela 2**).²⁰

Tabela 2. Exames complementares realizados durante o estudo de SPS.^{3,28}

Exames complementares de diagnóstico	
Essenciais	
1. Estudo analítico: hemograma, ionograma, creatinina, ureia, aspartato aminotransferase, alanina aminotransferase, gama glutamil transferase, fosfatase alcalina, tempo de protombina, <i>international normalized ratio</i> , tempo de tromboplastina parcial ativado, hormona estimulante da tiróide, hemoglobina glicada, creatina cinase, velocidade de sedimentação e proteína C reativa 2. Serologia: anticorpos anti-GAD65 e anti-anfifisina 3. Líquido cefalorraquidiano: células, proteínas, glicose, citologia e bandas oligoclonais 4. Ressonância magnética encefálica e medular 5. Eletromiografia 6. TC tóraco-abdomino-pélvica, colonoscopia, endoscopia digestiva alta, mamografia, ecografia tiroideia, PET scan corporal, biópsia dirigida (em caso de possível neoplasia primária)	
Adicionais	
1. Estudo analítico: eletroforese de proteínas, vitamina B12, ácido fólico, fator reumatóide; anticorpos anti-células parietais, anti-transglutaminase e anti-fator intrínseco; outros anticorpos que permitam identificar doença autoimune coexistente (de acordo com a clínica) 2. Testes genéticos: genes <i>GLRA1</i> , <i>GLRB1</i> e <i>SLC6A5</i> , associados à SPS; testes genéticos para diagnósticos diferenciais, como paraparésias espásticas ou distonias hereditárias	

Legenda: GAD, *glutamic acid decarboxylase*; TC, tomografia computadorizada; PET scan, *positron emission tomography scan*; *GLRA1*, *glycine receptor α1*; *GLRB1*, *glycine receptor β1*; *SLC6A5*, *Solute Carrier Family 6 Member 5*; SPS, *stiff-person syndrome*.

Diagnóstico diferencial

O diagnóstico diferencial da SPS é vasto e inclui múltiplas doenças neurológicas comuns, designadamente síndromes parkinsonianas, miopatias, distonias, paraparésias espásticas hereditárias, doenças do neurónio motor,

mielopatias, tétano e neuromiotonia, leucodistrofias, entre outras, mas também outras doenças não neurológicas como a espondilite anquilosante, reações adversas a fármacos e síndromes funcionais.³

Tratamento

Embora não exista um protocolo definido para o tratamento da SPS, um dos esquemas mais utilizados na literatura encontra-se representado na **Fig. 1**. O tratamento deve ser iniciado com uma benzodiazepina, que além do alívio sintomático pode ajudar a corroborar o diagnóstico. Se ocorrer intolerância ou ineficácia das benzodiazepinas, sugere-se a substituição ou adição de um antiepiléptico. Como segunda linha, surge o baclofeno oral e, por fim, como terceira linha, existem as terapêuticas imunomoduladoras, nomeadamente a imunoglobulina humana endovenosa, a plasmaferese e o rituximab. Apesar deste algoritmo teórico, e sobretudo na presença de anticorpos detetáveis no soro e/ou LCR, as terapêuticas imunomoduladoras devem ser iniciadas precocemente, muitas vezes em simultâneo com o tratamento sintomático. Importa não esquecer o tratamento da neoplasia subjacente, nos casos de síndromes paraneoplásicas, que, se bem-sucedido, permite a resolução completa dos sintomas neurológicos associados.^{35,36}

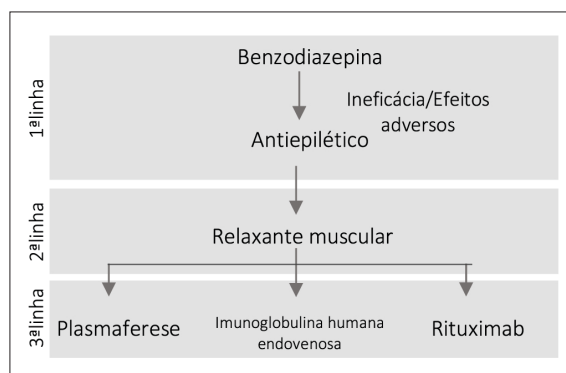


Figura 1. Esquema terapêutico proposto na literatura.^{35,36}

Além do tratamento farmacológico, a SPS implica uma abordagem multidisciplinar, incluindo Neurologia, Psiquiatria, Psicologia e Fisiatria (**Tabela 3**).^{35,36}

Sintomático

Benzodiazepinas

O principal tratamento sintomático são as benzodiazepinas, agonistas GABA

Tabela 3. Formas de administração, mecanismos de ação e efeitos adversos dos fármacos/terapêuticas utilizados na SPS. Adaptado de ^{3,35,36}

Fármaco	Dose	Mecanismo	Efeitos adversos
Benzodiazepinas			
Diazepam	5-100 mg/dia	Agonista GABAA	Sonolência, depressão respiratória, tonturas e disartria
Clonazepam	2.5-6 mg/dia	Agonista GABAA	Sonolência, depressão respiratória, tonturas e disartria
Antiepiléticos			
Pregabalina	50-200mg 3id	GABAérgico	Sonolência e xerostomia
Gabapentina	300-900 mg 3id	GABAérgico	Sonolência e xerostomia
Tiagabina	4-8mg 2id	GABAérgico	Sonolência e tonturas
Levetiracetam	500-1000mg 2id	Redução da liberação de neurotransmissores	Sonolência, alterações de comportamento e de humor
Carbamazepina	200-800mg 2-4id	Bloqueadores de canais de sódio	Sonolência, tonturas, náuseas, vômitos, síndrome de Stevens-Johnson
Relaxantes musculares			
Baclofeno	10-60 mg/dia	Agonista GABAB	Sonolência e tonturas
Tizanidina	6-36 mg/dia	Agonista central do recetor α_2 adrenérgico	Sonolência, tonturas e xerostomia
Toxina botulínica	Variável	Inibição da liberação pré-sináptica de acetilcolina	Fraqueza muscular
Imunossuppressores			
IG IV	2 g/kg durante 2 a 5 dias	Neutralização de anticorpos antiGAD	Reações durante a infusão – cefaleia, eventos trombóticos, meningite asséptica, anafilaxia
Plasmaferese	-	-	Hipotensão, hemorragia, imunossupressão grave
Rituximab	Não definida.	Anticorpos monoclonais quiméricos contra CD20	Sintomas respiratórios, arritmias, raramente síndrome de Stevens-Johnson, leucoencefalopatia multifocal progressiva
Terapêuticas complementares			
Psicoterapia, fisioterapia e terapia ocupacional.			

Legenda: GABA, *gamma-aminobutyric acid*; GAD, *glutamic acid decarboxylase*; CD, *cluster of differentiation*

A com propriedades anticonvulsivantes, ansiolíticas e relaxantes musculares. O diazepam ou o clonazepam (quando o primeiro não é tolerado) são os mais frequentemente utilizados. Ao longo do tempo, com a progressão da doença, torna-se necessário o aumento de dose para o alívio sintomático ou a adição de outras classes farmacológicas, nomeadamente relaxantes musculares e antiepiléticos.^{3,26}

Antiepiléticos

Os antiepiléticos GABAérgicos (pregabalina, gabapentina e tiagabina) ajudam nos sintomas e melhoram as alterações eletromiográficas nos casos de SPS. O levetiracetam e a carbamazepina têm também eficácia demonstrada.^{3,26}

Relaxantes musculares

O baclofeno é um agonista GABA.

A frequentemente utilizado na espasticidade associada à SPS e uma ótima escolha quando as benzodiazepinas/antiepiléticos não são suficientes para controlo sintomático. Um dos efeitos adversos mais importantes do baclofeno são os efeitos cognitivos, por vezes motivo de intolerância, optando-se nestes casos por outras alternativas relaxantes musculares, nomeadamente a tizanidina.^{3,26}

Outros

A toxina botulínica pode ser eficaz no controlo dos espasmos e da dor, permitindo diminuir a necessidade ou a dose de fármacos. A limitação da toxina botulínica é que a espasticidade da SPS é, na maioria dos casos, generalizada, pelo que é necessária a combinação desta terapêutica com as opções farmacológicas supracitadas.³

A analgesia apresenta um importante papel no tra-

tamento sintomático da SPS. Na escolha do analgésico, deve ter-se em conta que os opiáceos reduzem a dor associada à rigidez e aos espasmos, mas podem, em casos raros, agravar os sintomas.^{3,37}

Terapêuticas imunomoduladoras

Imunoglobulina humana endovenosa

Nos doentes em que são identificados autoanticorpos potencialmente associados à SPS, este tratamento é iniciado mais precocemente, por vezes até em simultâneo com o tratamento sintomático. A dose de 2 g/kg/mês, dividida em ciclos de 3-5 dias, durante três meses tem demonstrado resultados promissores em doentes com SPS clássica. No entanto, quando o tratamento é interrompido, a doença pode recidivar/progredir, sendo necessário retomá-lo ou associar outros fármacos.³⁸

Plasmaferese

Em comparação com a imunoglobulina humana endovenosa, a evidência é menor para a plasmaferese, no entanto, a maioria dos ensaios existentes refere uma melhoria estatisticamente significativa dos sintomas em doentes em tratamento farmacológico concomitante ou naqueles que apresentam associadamente DM I. Assim, a plasmaferese torna-se uma opção quando existe doença refratária à imunoglobulina humana endovenosa.³⁹

Rituximab

A utilização de rituximab, um anticorpo monoclonal anti-CD20, leva à depleção de células B e, assim, de anticorpos, nomeadamente anti-GAD65. Existem alguns casos isolados que reportam benefício do rituximab, com melhoria da SPS, no entanto, a evidência ainda é limitada e a dose não está estabelecida. Trata-se de uma terapêutica de última linha para os casos graves e refratários a todas as outras opções disponíveis, e particularmente naqueles em que a etiologia autoimune é estabelecida.³⁵

Prognóstico

O prognóstico da SPS é muito variável: desde doentes com uma doença indolente, com episódios ocasionais de rigidez que respondem à terapêutica de primeira e segunda linha; até indivíduos com doença de carácter mais agressivo, com progressão rápida para estádios tardios e grande impacto na qualidade de vida.²⁰

A sobrevida destes doentes varia entre 6-28 anos após

o início dos sintomas, e depende da variante clínica.^{18,20,40} Normalmente a SPS clássica responde ao tratamento instituído e permanece estável, no entanto, cerca de 10% dos doentes apresentam paroxismos de disautonomia ou morte súbita, como resultado de espasmos sucessivos ou interrupção súbita da terapêutica farmacológica.^{18,20}

Conclusão

A SPS é uma doença neurológica rara, ainda que provavelmente subdiagnosticada, caracterizada por rigidez muscular e espasmos dolorosos.

O seu reconhecimento clínico é essencial para um diagnóstico precoce que permita o início atempado do tratamento sintomático e dirigido, e consequentemente a recuperação da autonomia e melhoria da qualidade de vida dos doentes. Nos casos paraneoplásicos, o tratamento imediato da neoplasia subjacente pode, além da resolução do quadro neurológico associado, aumentar a probabilidade de sobrevida. ■

Contributorship Statement / Declaração de Contribuição

AA, RR: Desenho e execução do estudo, elaboração do manuscrito e aprovação final.

JD e ES: Revisão do texto e aprovação final.

Responsabilidades Éticas

Conflitos de Interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

Suporte Financeiro: O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa ou bolsa.

Proveniência e Revisão por Pares: Não comissionado; revisão externa por pares.

Ethical Disclosures

Conflicts of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financial Support: This work has not received any contribution grant or scholarship.

Provenance and Peer Review: Not commissioned; externally peer reviewed.

References / Referências

1. Moersch FP, Woltman HW. 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;31:421-7.
2. Baizabal-Carvalho JF, Jankovic J. Movement disorders in autoimmune diseases. *Mov Disord.* 2012;27:935-46. doi: 10.1002/mds.25011
3. Hadavi S, Noyce AJ, David LR, Giovannoni G. Stiff person syndrome. *Pract Neurol.* 2011;11:272-82. doi: 10.1136/practneurol-2011-000071
4. Dalakas MC. Stiff person syndrome: advances in pathogenesis and therapeutic interventions. *Curr Treat Options Neurol.* 2009;11:102-10. doi: 10.1007/s11940-009-0013-9

5. Dalakas MC. Stiff-person Syndrome and GAD Antibody-spectrum Disorders: GABAergic Neuronal Excitability, Immunopathogenesis and Update on Antibody Therapies. *Neurotherapeutics*. 2022 ;19:832-47. doi: 10.1007/s13311-022-01188-w.
6. Bilic E, Bilic E, Sepec BI, Vranjes D, Zagar M, Butorac V, et al. Stiff-person syndrome, type 1 diabetes, dermatitis herpetiformis, celiac disease, microcytic anemia and copper deficiency. Just a coincidence or an additional shared pathophysiological mechanism? *Clin Neurol Neurosurg*. 2009;111:644–5. doi: 10.1016/j.clineuro.2009.04.006
7. Fenalti G, Buckle AM. Structural biology of the GAD autoantigen. *Autoimmun Rev*. 2010;9:148–52. doi: 10.1016/j.autrev.2009.05.003.
8. Ali F, Rowley M, Jayakrishnan B, Teuber S, Gershwin ME, Mackay IR. Stiff-person syndrome (SPS) and anti-GAD-related CNS degenerations: protean additions to the autoimmune central neuropathies. *J Autoimmun*. 2011;37:79–87. doi: 10.1016/j.jaut.2011.05.005
9. Levy LM, Levy-Reis I, Fujii M, Dalakas MC. Brain gamma-aminobutyric acid changes in stiff-person syndrome. *Arch Neurol*. 2005;62:970–4. doi: 10.1001/archneur.62.6.970
10. Holmoy T, Geis C. The immunological basis for treatment of stiff person syndrome. *J Neuroimmunol*. 2011;231:55–60. doi: 10.1016/j.jneuroim.2010.09.0149.
11. Raju R, Hampe CS. Immunology of stiff-person syndrome. *Int Rev Immunol*. 2008; 27:79–92. doi: 10.1080/08830180701883240
12. Manto MU, Laute MA, Aguera M, Rogemond V, Pandolfo M, Honnorat J. Effects of anti-glutamic acid decarboxylase antibodies associated with neurological diseases. *Ann Neurol*. 2007;61:544–51. doi: 10.1002/ana.21123
13. Muñoz-Lopetegui A, de Bruijn MA, Boukhrissi S, Bastiaansen AE, Nagtzaam MM, Hulsenboom ES, et al. Neurologic syndromes related to anti-GAD65: Clinical and serologic response to treatment. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2020;7:e696. doi: 10.1212/NXI.0000000000000696.
14. Rosin L, De Camilli P, Butler M, Solimena M, Schmitt HP, orgenthaler N, et al. Stiff-man syndrome in a woman with breast cancer: an uncommon central nervous system paraneoplastic syndrome. *Neurology*. 1998;50:94–8. doi: 10.1212/wnl.50.1.94
15. Butler M, Hayashi A, Ohkoshi N, Villmann C, Becker CM, Feng G, et al. Autoimmunity to gephyrin in stiff-man syndrome. *Neuron*. 2000;26:307–12. doi: 10.1016/s0896-6273(00)81165-4
16. Pittock SJ, Lucchinetti CF, Parisi JE, Benarroch E, Mokri B, Stephan CL, et al. Amphiphysin autoimmunity: paraneoplastic accompaniments. *Ann Neurol*. 2005;58:96–107. doi: 10.1002/ana.20529
17. Meinck HM. Stiff man syndrome. *CNS Drugs*. 2001;15:515-26. doi: 10.2165/00023210-200115070-00002.
18. Gershanik OS. Stiff-person syndrome. *Parkinsonism Relat Disord*. 2009;15:S130–4. doi: 10.1016/S1353-8020(09)70799-0
19. Economides JR, Horton JC. Eye movement abnormalities in stiff person syndrome. *Neurology*. 2005;65:1462–4. doi: 10.1212/01.wnl.0000183068.42803.33
20. Mitsumoto H, Schwartzman MJ, Estes ML, Chou SM, Franchise EF, Camilli PD, et al. Sudden death and paroxysmal autonomic dysfunction in stiff-man syndrome. *J Neurol* 1991;238:91–6. doi: 10.1007/BF00315688
21. Tinsley JA, Barth EM, Black JL, Williams DE. Psychiatric consultations in stiff-man syndrome. *J Clin Psychiatry*. 1997;58:444–9. doi: 10.4088/jcp.v58n1007
22. Ameli R, Snow J, Rakocevic G, Dalakas MC. A neuropsychological assessment of phobias in patients with stiff person syndrome. *Neurology*. 2005;64:1961–3. doi: 10.1212/01.WNL.0000163984.71993.FE
23. Barker RA, Revesz T, Thom M, Marsden CD, Brown P. 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;65:633–40. doi: 10.1136/jnnp.65.5.633
24. Damásio J, Leite MI, Coutinho E, Waters P, Woodhall M, Santos MA, et al. Progressive encephalomyelitis with rigidity and myoclonus: the first pediatric case with glycine receptor antibodies. *JAMA Neurol*. 2013;70:498-501. doi: 10.1001/jamaneurol.2013.1872.
25. Mas N, Saiz A, Leite MI, Waters P, Baron M, Castaño D, et al. Antiglycine-receptor encephalomyelitis with rigidity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011;82:1399–401. doi: 10.1136/jnnp.2010.229104
26. Baizabal-Carvallo JF, Jankovic J. Stiff-person syndrome: insights into a complex autoimmune disorder. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014;0:1–9. doi: 10.1136/jnnp-2014-309201
27. Duddy ME, Baker MR. Stiff person syndrome. *Front Neurol Neurosci*. 2009;29:147–65. doi: 10.1159/000212375
28. Balint B, Thomas R. Hereditary Hyperekplexia Overview. 2007 Jul 31 [Updated 2019 Dec 19]. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, et al, editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle: University of Washington, Seattle; 2022.
29. Mine J, Taketani T, Yoshida K, Yokochi F, Kobayashi J, Maruyama K, et al. Clinical and genetic investigation of 17 Japanese patients with hyperekplexia. *Dev Med Child Neurol*. 2015;57:372-7. doi: 10.1111/dmcn.12617.
30. Thomas RH, Chung SK, Wood SE, Cushion TD, Drew CJ, Hammond CL, Vanbellinghen JF, Mullins JG, Rees MI. Genotype-phenotype correlations in hyperekplexia: apnoeas, learning difficulties and speech delay. *Brain*. 2013;136:3085-95. doi: 10.1093/brain/awt207.
31. Alberca R, Romero M, Chaparro J. Jerking stiff-man syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1982;45:1159-60. doi: 10.1136/jnnp.45.12.1159.
32. Dalakas MC, Fujii M, Li M, McElroy B. The clinical spectrum of anti- GAD antibody-positive patients with stiff-person syndrome. *Neurology*. 2000;55:1531–5. doi: 10.1212/wnl.55.10.1531
33. Newsome SD, Johnson T. Stiff person syndrome spectrum disorders; more than meets the eye. *J Neuroimmunol*. 2022;369:577915. doi: 10.1016/j.jneuroim.2022.577915
34. Vedeler CA, Antoine JC, Giometto B, Graus F, Grisold W, Hart IK, et al. Management of paraneoplastic neurological syndromes: report of an EFNS Task Force. *Eur J Neurol*. 2006;13:682-90. doi: 10.1111/j.1468-1331.2006.01266.x.
35. Nolan JD, Nicholas JA. Stiff-Person Syndrome – treatment consists of immunomodulatory therapies and symptom management. *Practical Neurology*. 2020;61-4.
36. Ortiz JF, Mohammad RG, Cox AM, Tambo W, Bashir F, Wirth M, et al. Stiff-Person Syndrome: a treatment update and New directions. *Cureus*. 2020;12: e11995. doi: 10.7759/cureus.11995
37. Zappaterra M, Shouse E, Levine RL. Low-dose naltrexone reduces symptoms in stiff-person syndrome. *Med Hypotheses*. 2020;137:109546. doi: 10.1016/j.mehy.2019.109546
38. Dalakas MC, Fujii M, Li M, Lutfi B, Kyhos J, McElroy B. High-dose intravenous immune globulin for stiff-person syndrome. *N Engl J Med*. 2001;345:1870–6. doi: 10.1056/NEJMoa01167
39. 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:e6209. doi: 10.7759/cureus.6209
40. McKeon A, Robinson MT, McEvoy KM, Matsumoto JY, Lennon VA, Ahlskog JE, et al. Stiff-man syndrome and variants: clinical course, treatments, and outcomes. *Arch Neurol*. 2012;69:230-8. doi:10.1001/archneurol.2011.991