

SÍNDROME DE LA PERSONA RÍGIDA ASOCIADO A TIMOMA

MARCELLA PERRI¹, DEBORA PELLEGRINI¹, CLAUDIA URIBE ROCA², FABIO GONZALEZ²,
AGUSTÍN BUERO³, DOMINGO CHIMONDEGUY³, JULIO E. BRUETMAN¹

¹Servicio de Clínica Médica, ²Servicio de Neurología, ³Servicio de Cirugía Torácica,
Hospital Británico de Buenos Aires, Argentina

Dirección postal: Debora Pellegrini, Servicio de Clínica Médica, Hospital Británico de Buenos Aires, Perdriel 74, 1280 Buenos Aires, Argentina

E-mail: debopellegrini@hotmail.com

Recibido: 20-12-2022

Aceptado: 23-III-2023

Resumen

El síndrome de persona rígida es un cuadro neurológico infrecuente caracterizado por rigidez muscular de tronco y extremidades y espasmos musculares gatillados por estímulos sensoriales o emocionales, que progresa hacia la postración. Cuenta con un mecanismo fisiopatogénico con base inmunológica, en el cual los autoanticuerpos, como el antiGAD65, cumplen un rol central. Asimismo, la detección de dichos anticuerpos corrobora el diagnóstico ante un paciente con cuadro clínico sugestivo. Un 4 a 6% de los casos tienen neoplasias subyacentes. El tratamiento se basa en el manejo sintomático, inmunomodulador y de la enfermedad de base en los casos paraneoplásicos. Reportamos un caso de síndrome de persona rígida clásico asociado a timoma y describimos las características principales de esta entidad.

Palabras clave: síndrome de la persona rígida, timoma, síndrome paraneoplásico, autoanticuerpos

Abstract

Stiff person syndrome associated with thymoma

Stiff-person syndrome is a rare neurological condition characterized by muscular rigidity of the trunk and extremities and muscle spasms triggered by sensory or emotional stimuli, which progresses towards prostra-

tion. It has a pathophysiogenic mechanism with an immunological basis, in which autoantibodies, such as antiGAD65, play a central role. Likewise, the detection of these antibodies corroborates the diagnosis in a patient with a suggestive clinical picture. Four to 6% of cases have underlying neoplasms. Treatment is based on symptomatic, immunomodulatory, and underlying disease management in paraneoplastic cases. We report a case of classic stiff person syndrome associated with thymoma and review the main characteristics of this entity.

Key words: stiff person syndrome, thymoma, paraneoplastic syndrome, autoantibodies

El síndrome de persona rígida es un cuadro infrecuente caracterizado por rigidez muscular progresiva fluctuante y espasmos musculares súbitos. Descrito en 1956 por Moersch y Woltman¹, actualmente se avanzó en el conocimiento de la base fisiopatogénica inmunológica². Asimismo, es posible realizar dosajes de autoanticuerpos antineuronales para apoyar el diagnóstico en pacientes con manifestaciones clínicas compatibles. Sin embargo, a pesar de los avances en el conocimiento de esta enfermedad, continúa siendo un cuadro subdiagnosticado³. Esta situación lleva a los pacientes afectados hacia la postración. Reportamos el caso de un paciente con un síndrome de persona rígida clási-

co asociado a timoma y realizamos una revisión de las características principales de esta entidad y su manejo.

Caso clínico

Hombre de 47 años que ingresó a nuestra institución por dificultad progresiva de la marcha de dos meses de evolución, acompañada de espasmos musculares dolorosos y rigidez en aumento de los miembros inferiores. Dos años atrás, en contexto de un cuadro de debilidad, había recibido el diagnóstico de miastenia gravis con anticuerpos ACRA y AntiMUSK negativos y había sido tratado con gammaglobulina endovenosa. Asimismo, presentaba un desorden de ansiedad caracterizado por ataques de pánico. Su medicación habitual consistía en piridostigmina, vilazodona y clonazepam.

Al ingreso, la alteración de la marcha lo llevaba casi a la postración y había presentado múltiples caídas. Se encontraba lúcido, con aumento del tono muscular en los cuatro miembros, hiperreflexia global, con espasticidad y clonus en miembros inferiores. La marcha era lenta y con aumento de la base de sustentación. Se realizaron resonancias magnéticas de cerebro y de columna vertebral que no evidenciaron hallazgos patológicos. El electromiograma de los cuatro miembros y músculos paraespinales presentó respuestas dentro de valores normales tanto en reposo como durante el esfuerzo. Se efectuaron electromiogramas con estímulo repetitivo facial y cubital que no demostraron signos de fatigabilidad. Durante la internación presentó dos traumatismos encefalocraneanos sin pérdida de conciencia en contexto de espasmos troncales desencadenados por estímulos inesperados (ingreso de personal asistencial a la habitación). Se inició titulación de diazepam y rehabilitación de marcha con kinesioterapia con respuesta parcialmente favorable de la rigidez y persistencia de los espasmos.

Se realizó una punción lumbar bajo sedación, que evidenció líquido cefalorraquídeo (LCR) con estudios físico-químico y microbiológico dentro de parámetros normales. Se realizó un panel de anticuerpos antineuronales y de encefalopatías autoinmunes en suero con hallazgo de anticuerpo AntiGAD65 positivo. Se arribó al diagnóstico de síndrome de persona rígida (SPR) por el cual se indicó tratamiento con 160 gramos de gammaglobulina EV en 6 días y se continuó titulando diazepam.

Se solicitó una tomografía computada de tórax, abdomen y pelvis que evidenció una formación nodular de 40

× 26 × 27 mm en el mediastino anterior, adyacente a la emergencia del tronco de la arteria pulmonar (Fig. 1).

Con la sospecha de un síndrome paraneoplásico asociado a una neoplasia epitelial de timo, se decidió la resolución quirúrgica. Se realizó una timentomía total a través de una esternotomía parcial con dos prolongaciones inferiores en forma de Y invertida (Fig. 2). Evolucionó en el postoperatorio con progresión de la rigidez, refractaria a incrementos de las dosis de diazepam, por lo que se indicaron 3 pulsos de metilprednisolona EV y 160 gramos de gammaglobulina EV en 6 días (a 5 semanas de la primera aplicación). Egresó del hospital con mejoría de la deambulación.

El resultado definitivo de la anatomía patológica informó un timoma tipo B2 de 3 x 2 cm, con extensa necrosis y compromiso microscópico transcapsular (Masaoka-Koga IIA). En los controles ambulatorios presentó nuevamente incremento de la rigidez por lo que se inició inmunosupresión con micofenolato.

El paciente firmó el correspondiente consentimiento informado.

Figura 1 | Corte axial (panel A), sagital (panel B) y coronal (panel C) de tomografía computada de tórax que evidencia una formación nodular de 40 x 26 x 27 mm, con bordes definidos y paredes gruesas con refuerzo periférico luego de la administración del contraste endovenoso. Dicha formación está localizada en mediastino anterior, adyacente a la emergencia del tronco de la arteria pulmonar (flecha blanca)

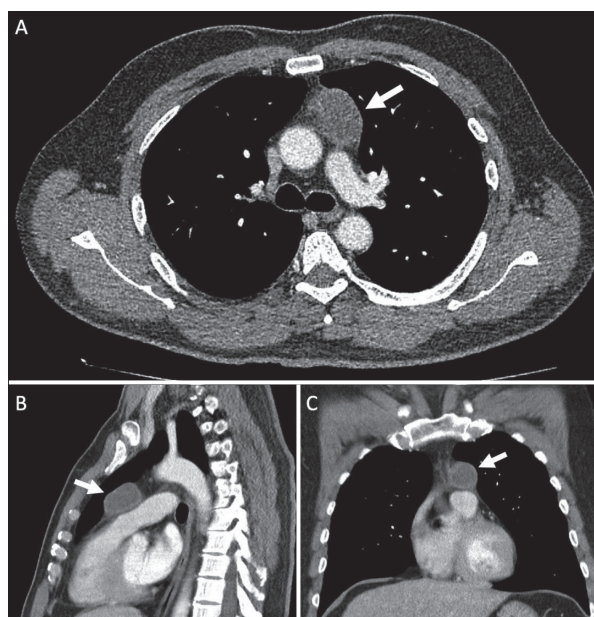
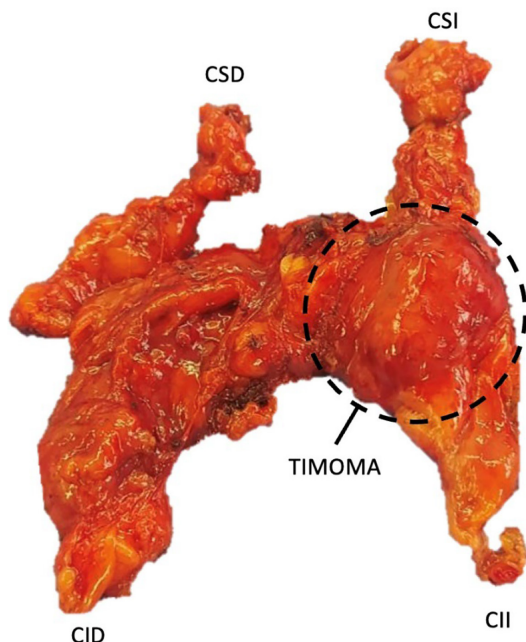


Figura 2 | Pieza quirúrgica de glándula timpica. Se resalta con línea discontinua el tumor, cuya anatomía patológica fue compatible con timoma



CSD: cuerno superior derecho; CSI: cuerno superior izquierdo; CID: cuerno inferior derecho; CII: cuerno inferior izquierdo

Discusión

El SPR es una alteración del sistema nervioso central caracterizada por rigidez axial y en los sectores proximales de las extremidades debido a una co-contracción continua de músculos agonistas y antagonistas, acompañada de episodios de espasmos musculares dolorosos³. Es una entidad poco frecuente, con una incidencia de 1 caso por millón por año, con franca predilección por el sexo femenino, que representa el 70% de los casos⁴. La edad promedio de presentación es entre los 50 a 60 años². Fue descrita en 1956 por Moersch y Woltman¹. A consecuencia de la rigidez y los espasmos, las personas afectadas presentan alteraciones de la marcha y caídas. Nuestro paciente presentaba el cuadro clínico característico y había desarrollado concomitantemente un desorden de ansiedad y ataques de pánico, cuadros que frecuentemente acompañan a este síndrome³.

La etiología del SPR es autoinmune, lo que explica la asociación con antecedentes personales o familiares de trastornos inmunomediados, especialmente la tiroiditis y la diabetes

mellitus tipo 1³. Asimismo, el SPR suele presentar autoanticuerpos, de los cuales el principal está dirigido contra la enzima descarboxilasa de ácido glutámico (GAD). Esta enzima es la encargada de convertir el ácido glutámico en ácido- γ -aminobutírico (GABA), principal neurotransmisor inhibitorio. Existen dos isoenzimas, la GAD65 (predominante en la vida postnatal) y GAD67 (activa intraútero)². Los anticuerpos antiGAD65 no son patognomónicos del SPR: están presentes en el 80% de los diabéticos tipo 1 al diagnóstico³. Asimismo, pueden acompañar a otros síndromes neurológicos, como la ataxia cerebelosa, la encefalitis límbica, la epilepsia del lóbulo temporal, la encefalomiелitis progresiva con rigidez y mioclonus (PERM), el opsoclonus-myoclonus, el temblor palatino, la mielitis y la neuropatía disautonómica². Es posible detectar antiGAD65 en el 60 al 80% de los casos de SPR. Los pacientes seronegativos pueden presentar otros autoanticuerpos, como antiglicina y anti-amfifisina^{2,3}.

Con respecto al mecanismo fisiopatogénico que subyace al SPR, se plantea que los anticuerpos antiGAD65 actuarían inhibiendo las neuronas GABAérgicas de la médula espinal, produciendo la contracción simultánea de músculos agonistas y antagonistas. Otra hipótesis plantea una inhibición supraespinal, con hiperexcitabilidad de las neuronas corticales².

Solamente el 4 al 6% de los casos de SPR con antiGAD65 son paraneoplásicos. Se describe en la literatura la asociación con tumores originados en mama, timo, tiroides, riñón y colon^{2,3}.

La forma de presentación clásica está presente en dos tercios de los pacientes, que desarrollan rigidez en músculos de tronco y sectores proximales de los miembros inferiores, acompañados de espasmos musculares dolorosos desencadenados por estímulos inesperados táctiles, sonoros o estrés emocional. Los pacientes pueden experimentar diplopía, trastornos digestivos y disautonomía³. Así como le sucedió a nuestro paciente, los espasmos pueden causar caídas o dificultades respiratorias, el cuadro es progresivo e incapacitante y frecuentemente se acompaña de trastornos de ansiedad y fobias. Al examen físico es posible evidenciar hiperlordosis lumbar y co-contracción de los músculos paraespinales y abdominales, así como hipertro-

fia muscular. Los pacientes con formas clásicas presentan un 88-98% de positividad para anti-GAD65³.

Por otro lado, la forma de presentación focal corresponde a un tercio de los casos, en los que la rigidez y espasmos se encuentran limitados al tronco o a un solo miembro. Entre el 15 al 65% de estos pacientes presentan niveles detectables de antiGAD65³.

Entre 5 a 10% de los pacientes afectados tienen ataxia, convulsiones, alteración de los movimientos anormales o encefalopatía y se los denomina "SPR plus"³.

El diagnóstico suele ser tardío. La sospecha clínica debería plantearse frente a pacientes con rigidez axial y de miembros que dificulten deambulación, espasmos musculares desencadenados por movimientos y emociones, respuesta positiva a diazepam y ausencia de otros diagnósticos que expliquen los síntomas (como enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple o trastornos espinales), apoyados por el hallazgo de anticuerpos antiGAD65³.

A nivel del electromiograma, los pacientes con SPR suelen presentar actividad motora continua con contracciones generalizadas intermitentes de músculos antagonistas, con variaciones durante los períodos de semivigilia y en respuesta a medicación¹. En nuestro caso, el tratamiento con diazepam puede haber influido en los resultados negativos.

El timo es el órgano central para la tolerancia a los autoantígenos, por lo cual es frecuente que sus afecciones se acompañen de manifestaciones autoinmunes⁶. Los timomas, el carcinoma tímico y el tumor neuroendócrino tímico conforman los tumores del epitelio tímico⁷. El 39% de los pacientes con timoma presentan al menos una enfermedad autoinmune⁸. Se han descrito 123 afecciones autoinmunes asociadas a timoma. Entre las más prevalentes se encuentran la miastenia gravis, la aplasia pura de glóbulos rojos, el síndrome de Good, el liquen plano y la en-

cefalitis límbica⁸. La asociación con SPR es muy infrecuente, habiendo menos de veinte reportes de casos en la literatura⁹⁻¹⁴.

Entre los casos de SPR asociado a timoma reportados hasta la fecha, la edad promedio fue 53 años, con igual cantidad de casos entre hombres y mujeres⁹⁻¹⁴. El 86% de los reportes refieren positividad para el antiGAD65 y un 35% tenían concomitantemente diagnóstico de miastenia gravis⁹⁻¹⁴. Esta asociación se asemeja a la prevalencia de miastenia gravis reportada en los pacientes con timomas (hasta 40%)⁸.

El tratamiento del SPR se basa en el manejo sintomático e inmunomodulador, sumado al tratamiento de la enfermedad de base en los casos paraneoplásicos. Para la mejoría de la rigidez se utilizan benzodiazepinas (diazepam, clonazepam) y baclofeno². Con respecto a la inmunomodulación, la gammaglobulina, los corticoides sistémicos y la plasmaféresis conforman la primera línea terapéutica. La gammaglobulina endovenosa cuenta con evidencia de eficacia en ensayos clínicos aleatorizados, por lo que es el tratamiento preferencial¹⁵. Se indica en dosis de 2 gramos por kg de peso, siendo efectiva en el 70% de los pacientes. Con respecto a los corticoides, se recomienda metilprednisolona 1 g/día por 5 días y luego 1 mg/kg/día. Son alternativas de segunda línea rituximab, ciclofosfamida, azatioprina y micofenolato².

A pesar del tratamiento, un 30 a 50% de los pacientes persisten con alteraciones de la marcha². La positividad para antiGAD65 estaría asociada a un peor pronóstico, independientemente de la forma clínica⁵.

En resumen, reportamos un caso de SPR clásico con positividad para antiGAD65 asociado a timoma. Realizamos una revisión del cuadro clínico, tratamiento y pronóstico. Resaltamos la importancia del reconocimiento precoz de esta enfermedad infrecuente e invalidante.

Conflicto de intereses: Ninguno por declarar

Bibliografía

1. Armon C, McEvoy KM, Westmoreland BF, McManis PG. Clinical neurophysiologic studies in stiff-man syndrome: use of simultaneous video-electroencephalographic-surface electromyographic recording. *Mayo Clin Proc* 1990; 65:960-7.
2. Dade M, Berzero G, Izquierdo C, et al. Neurological syndromes associated with anti-GAD antibodies. *Int J Mol Sci* 2020; 21:3701.
3. Dalakas MC. Stiff person syndrome: advances in pathogenesis and therapeutic interventions. *Curr Treat Options Neurol* 2009; 11:102-10.
4. El-Abassi R, Soliman MY, Villemarette-Pittman N, England JD. SPS: Understanding the complexity. *J Neurol Sci* 2019; 404:137-49.
5. Martinez-Hernandez E, Ariño H, McKeon A, et al. Clinical and immunologic investigations in patients with stiff-person spectrum disorder. *JAMA Neurol* 2016; 73:714-20.
6. Handel AE, Irani SR, Holländer GA. The role of thymic tolerance in CNS autoimmune disease. *Nat Rev Neurol* 2018; 14:723-34.
7. Valavanis C, Stanc GM, Baltayiannis N. Classification, histopathology and molecular pathology of thymic epithelial tumors: a review. *J BUON* 2021; 26:1198-207.
8. Blum TG, Misch D, Kollmeier J, Thiel S, Bauer TT. Autoimmune disorders and paraneoplastic syndromes in thymoma. *J Thorac Dis* 2020; 12:7571-90.
9. Piccolo G, Cosi V. Stiff-man syndrome, dysimmune disorder, and cancer. *Ann Neurol* 1989; 26:105.
10. Sasaki A, Kato T, Ujiie H, et al. Thymoma-related stiff-person syndrome with successfully treated by surgery. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2022; 28:448-52.
11. Sonokawa T, Shizukawa H, Ichihara S, Muraoka S, Usuda J, Tanaka K. Stiff person syndrome with thymoma. *Japanese J Lung Cancer* 2019; 59:360-65.
12. Essalmi L, Meaux-Ruault N, Hafsaoui C, Gil H, Curlier E, Dupond JL. Stiff person syndrome associated with thymoma. Efficacy of thymectomy. *Rev Med Interne* 2007; 28; 627-30.
13. Jiang Y, Hou S, Zhang H, Zhang J, Guo H. Coexisting stiff limb syndrome, myositis, and myasthenia gravis in a patient with thymoma. *Can J Neurol Sci* 2022; 28:1-3.
14. Tsai T, McGrath R. Lymphoma, thymoma and the wooden man: stiff-person syndrome post-thymoma excision and non-Hodgkin lymphoma remission. *Intern Med J* 2012; 42:205-7.
15. 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.