

Síndrome da pessoa rígida

Rigid person syndrome

João Paulo Barile, Roberta Arb Saba Rodrigues Pinto

Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brasil
Publicação do Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual (Iamspe)

RESUMO

Introdução: O presente estudo trata de relato de um caso de Síndrome da Pessoa Rígida, ocorrido em hospital terciário em São Paulo, somado a uma revisão de literatura acerca do tema.

Objetivos: Relatar caso clínico de síndrome da pessoa rígida em um hospital terciário, descrever seus desfechos clínicos e correlacionar com revisão da literatura. **Métodos:** Foram analisadas informações priorizando aspectos epidemiológicos, clínicos e terapêuticos, além da etiologia da doença, com o total de 11 artigos científicos utilizados. A síndrome da pessoa rígida é uma doença rara que incide 1 pessoa por milhão com idade média de início aos 35 anos. É relacionada a altos níveis do anticorpo anti-GAD-65. A sua fisiopatologia baseia-se no desequilíbrio entre os mecanismos inibitórios e os excitatórios do sistema nervoso central. Trata-se de uma doença autoimune, com disfunção principalmente dos mecanismos inibitórios. A forma clássica é caracterizada por acometimento do tronco e da musculatura proximal dos membros inferiores, espasmos dolorosos, coativação das musculaturas agonistas e antagonistas. O anticorpo anti-GAD-65 está presente não apenas nesta doença, mas também em outras doenças neurológicas autoimunes: epilepsia autoimune, ataxia cerebelar, encefalite límbica, mioclônus, nistagmo, comprometimento cognitivo. O tratamento divide-se em medicamentoso e não medicamentoso. São prescritas drogas para alívio de sintomas e drogas imunoterápicas, que são modificadoras da doença. Já o tratamento não medicamentoso inclui: fisioterapia, psicoterapia. A paciente referida neste trabalho, apresentava espasmos musculares, em ambos os membros inferiores, com eletroneuromiografia que demonstrava coativação contínua de agonistas e antagonistas das musculaturas paravertebrais e de membros inferiores proximais, além do alto nível de anti-GAD65 (>2.000). Também havia importante transtorno ansioso da paciente e presença de hipotireoidismo. Portanto, trata-se de um caso de síndrome da pessoa rígida plus. **Conclusão:** Após o diagnóstico deve ser instituído prontamente o tratamento, o que ocorreu na paciente em questão. Foi iniciada terapia sintomática com diazepam, gabapentina, além de iniciada terapia imunomodificadora da doença com pulsoterapia com metilprednisolona, imunoglobulina, rituximab, além de fisioterapia e fisioterapia. Portanto, paciente recebeu terapia padrão ouro, como se mostrará na revisão bibliográfica sobre o tema.

Descritores: Rigidez Muscular Espasmódica; Rigidez Muscular Espasmódica / Diagnóstico; Rigidez Muscular Espasmódica / Tratamento; Ácido Glutâmico.

ABSTRACT

Introduction: The present study deals with the report of a case of Stiff Person Syndrome that occurred in a tertiary hospital in São Paulo in addition to a literature review on the topic.

Objectives: To report a clinical case of specific person syndrome in a tertiary hospital, describe its clinical results and correlate it with a literature review. **Methods:** Information was verified prioritizing epidemiological, clinical and therapeutic aspects, in addition to the etiology of the disease, with a total of 11 scientific articles used. Carriage person syndrome is a rare disease that affects 1 person per million with an average age of onset of 35 years. It is related to high levels of anti-GAD-65 antibody. Its pathophysiology is based on the imbalance between the inhibitory and excitatory mechanisms of the central nervous system. It is an autoimmune disease, with dysfunction mainly of inhibitory mechanisms. The classic form is described by involvement of the trunk and proximal muscles of the lower limbs, painful spasms, coactivation of the agonist and antagonist muscles. The anti-GAD-65 antibody is present not only in this disease, but also in other autoimmune neurological diseases: autoimmune epilepsy, cerebellar ataxia, limbic encephalitis, myoclonus, nystagmus, cognitive impairment. Treatment is divided into medicated and non-medicated. Drugs are prescribed to relieve symptoms and immunotherapy drugs, which are disease-modifying. Non-drug treatment includes: physiotherapy, psychotherapy. The patient referred to in this study presented muscle spasms in both lower limbs, with electroneuromyography demonstrating continuous coactivation of agonists and antagonists of the paravertebral muscles and proximal lower limbs, in addition to a high level of anti-GAD65 (>2,000). There was also significant anxiety disorder in the patient and the presence of hypothyroidism. Therefore, this is a case of human person plus syndrome. **Conclusion:** After diagnosis, treatment must be authorized, which occurred in the patient in question. Symptomatic therapy was initiated with diazepam, gabapentin, in addition to immunomodifying therapy for the disease with pulse therapy with methylprednisolone, immunoglobulin, rituximab, in addition to physiotherapy and physiatry. Therefore, the patient received gold standard therapy, as will be shown in the literature review on the subject.

Keywords: Stiff-Person Syndrome; Stiff-Person Syndrome / Diagnosis; Stiff-Person Syndrome / Treatment; Glutamic Acid.

Correspondência:

João Paulo Barile
E-mail: barile.jpaulo@gmail.com
Data de submissão: 06/12/2023
Data de aceite: 07/05/2024

Trabalho realizado:

Serviço de Neurologia do Hospital do Servidor Público Estadual
"Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brasil.
Endereço: Rua Pedro de Toledo, 1800, 8º andar - Vila Clementino -
CEP: 04039-901, São Paulo, SP, Brasil.

INTRODUÇÃO

O presente estudo trata de um relato de caso de síndrome da pessoa rígida (SPR) ocorrido em hospital terciário do estado de São Paulo somado a uma revisão de literatura acerca do tema.

A síndrome da pessoa rígida é uma doença autoimune rara do sistema nervoso central (SNC) associada a altos níveis do anticorpo anti-GAD 65 (Ac anti-GAD 65). O paciente acometido apresenta fraqueza muscular progressiva, além de episódios de espasmos musculares, preferencialmente na musculatura axial e proximal dos membros inferiores. Há presença de espasmos musculares, principalmente nos músculos toracolombares, paraespinais e abdominais, além de hiperreflexia, espasticidade do tronco e membros inferiores (região proximal). Apresenta-se com aparência de “congelamento”, com marcha em “homem de lata”¹.

Na eletroneuromiografia, há disparos contínuos e involuntários de unidades motoras, cuja morfologia é normal, com uso concomitantemente das musculaturas agonistas e antagonistas. Inicialmente, a clínica pode ser leve, com progressiva exacerbação dos sintomas, mas pode haver progressão abrupta e debilitante¹⁻³.

Os espasmos podem ser intensificados por estímulos ambientais como “startles”, com estímulos sonoros (ex.: telefone tocando ou uma sirene), estímulos táteis (ex.: toques repentinos), estímulos visuais (ex.: luz de lanterna) ou distúrbios emocionais (ex.: estresse psíquico). As manifestações tendem a ser progressivas. Em alguns casos, esses eventos podem causar uma condição grave denominada “status spasticus”, isto é, espasmos dolorosos e contínuos, com espasticidade grave dos músculos torácicos, ocasionando dificuldade respiratória, taquicardia e hiperidrose, com necessidade

de atendimento médico de emergência para diazepam intravenoso¹⁻².

Os pacientes com SPR apresentam-se frequentemente com ansiedade grave, angústia, fobias específicas, como medo de andar e de cair, podendo ser de maneira equivocada diagnosticados como transtorno ansioso primário. Ansiedade (56%), incluindo fobia (24%) e depressão (45%) são os principais transtornos psiquiátricos. A SPR pode ocorrer antes, depois ou simultaneamente aos sintomas motores, muitas vezes levar a um diagnóstico incorreto de um transtorno psiquiátrico primário, como transtorno conversivo, especialmente durante os estágios iniciais da doença. Em vez de ser uma simples associação comórbida, ou apenas uma reação à condição neurológica como se pensava anteriormente, os resultados atuais podem sugerir uma nova abordagem onde estes sintomas psiquiátricos são considerados como uma manifestação primária da própria doença^{1,4-7}.

Em revisão bibliográfica, é frequente o atraso do diagnóstico da SPR em parte devido a sintomas psiquiátricos. É relativamente comum o diagnóstico inicial de transtorno de conversão, transtorno de movimento psicogênico, transtorno de pânico ou outro transtorno de ansiedade. Durante esse período, os pacientes podem receber tratamento inadequado para SPR, o que pode, por sua vez, piorar a qualidade de vida e contribuir para ansiedade, depressão e transtornos por uso de substâncias⁸.

Além da SPR, existe associação com outras doenças autoimunes. Diabetes mellitus tipo 1 (DM1), doenças da tireóide, doença de Hashimoto (DH), doença de Graves (DH), vitiligo, entre outras podem se manifestar concomitantemente. Há também importante associação com transtornos psiquiátricos¹⁻².

O diagnóstico de SPR é feito através da história clínica, exame neurológico, achados

da eletroneuromiografia (ENMG), dosagem de Ac anti-GAD-65 no soro ou no líquido (LCR) ¹⁻³.

Assim que realizado o diagnóstico, deve ser instituído o tratamento mais precoce possível. Isso porque, com a progressão da doença, há piora da funcionalidade do paciente, além de dor intensa, aumento da frequência dos espasmos musculares, episódios de quedas, desenvolvimento de transtornos psiquiátricos (principalmente transtorno ansioso), fobias (especificamente como medo de atravessar a rua, medo de permanecer em locais públicos por receio de espasmos musculares), que afastam o paciente de suas atividades laborais e convívio social ²⁻³.

Os critérios diagnósticos para a SPR revisados em 2009 por Dalakas, incluem: (1) rigidez dos músculos axiais, particularmente dos para espinhais abdominais e toracolombares, levando à hiperlordose; (2) espasmos dolorosos sobrepostos desencadeados por estímulos táteis ou auditivos inesperados; (3) ansiedade grave com fobias específicas de tarefas, especialmente na antecipação de tarefas fisicamente desafiadoras; (4) evidência eletromiográfica de atividade contínua da unidade motora dos músculos agonistas e antagonistas; (5) ausência de outros achados neurológicos que possam sugerir um diagnóstico alternativo; e (6) títulos de anticorpos GAD altamente positivos por imunocitoquímica, Western blot, ensaio imunoenzimático (ELISA) ou radioimunoensaio no líquido ou sérico. Não há consenso na literatura sobre a necessidade de todos os critérios existentes para que o diagnóstico seja firmado. Também não há consenso sobre o valor de alto nível do ac anti-GAD-65. Todavia, em geral, considera-se altamente positivo > 500 nmol/L no soro ¹⁻².

Aspectos Históricos

A SPR teve a sua primeira descrição por Moersch e Woltman em 1956, por meio do relato científico de 14 pacien-

tes do sexo masculino, com fraqueza muscular progressiva de carácter insidioso, presença de espasmos dolorosos e intermitentes, que foi nomeado inicialmente como Síndrome do Homem Rígido ²⁻³.

Em 1958, Asher relatou caso semelhante aos descritos por Moersch e Woltman, em uma paciente do sexo feminino. Portanto, houve a mudança da nomenclatura de Síndrome do Homem Rígido para Síndrome da Pessoa Rígida ².

Em 1998, Barker et al., descreveram a relação do Ac antiGAD no soro e LCR de pacientes com a SPR, com ou sem doenças autoimunes associadas, como: ataxia cerebelar, encefalite límbica, epilepsia autoimune, comprometimento cognitivo ¹⁻³.

Epidemiologia

A SPR é uma doença rara com incidência de 1 pessoa por milhão. Em revisão bibliográfica, considera-se que é uma doença provavelmente subdiagnosticada. Pode ser mais comum do que se pensava anteriormente, pois há aumento da incidência conforme se tem maior conhecimento sobre a doença ^{1-2, 4}.

A SPR é cerca de 2 vezes mais prevalente em mulheres do que em homens, frequentemente representada entre mulheres afro-americanas, com idade média de início em torno dos 35 anos ^{1-2, 4}.

A Síndrome da Pessoa Rígida é a doença mais prevalente relacionada a altos níveis do Ac anti-GAD-65 ¹⁻⁴.

Fisiopatologia

A fisiopatologia da síndrome da pessoa rígida baseia-se no desequilíbrio entre os mecanismos inibitórios e os excitatórios do SNC. Trata-se de uma doença autoimune, com a disfunção principalmente dos mecanismos inibitórios. Esta relação dos mecanismos inibitórios e excitatórios tende a ser predominantemente excitatória, explicando os espasmos musculares.

Os espasmos musculares não ocorrem por falha do neurônio motor, nem por disfunção do arco reflexo monossináptico, mas sim por falha da inibição dos interneurônios GABAérgicos e glicinérgicos²⁻³.

O GAD (ácido glutâmico descarboxilase) é uma enzima piridoxal 5'-fosfato dependente, produzida no SNC e nas células β pancreáticas. Ela catalisa a conversão do l-glutamato, o principal neurotransmissor excitatório em ácido gama-aminobutírico (GABA), o principal neurotransmissor inibitório. Portanto, a presença dos Ac anti-GAD 65 provocam a interrupção da neurotransmissão GABAérgica, ocasionando excitabilidade neuronal¹⁻³.

Existem duas isoformas de GAD: GAD-65 e GAD-67. Nos neurônios, GAD-67 é citoplasmático, produzindo de maneira fixa e constante o GABA, enquanto GAD-65 é associado à membrana sináptica, gerando-o em pulsos ou ciclos (em momentos que exijam rápida inibição pós-sináptica). Os genes do GAD-67 estão localizados nos cromossomos 2q31.1, enquanto os genes do GAD-65 nos cromossomos 10p12².

Na eletroneuromiografia (ENMG), há atividade contínua de disparo de unidades motoras em repouso, com contrações involuntárias dos músculos agonistas e antagonistas concomitantemente. É contraste à fisiologia normal em que ocorre inibição recíproca, isto é, quando um músculo se contrai, o seu antagonista seja automaticamente inibido¹.

Cerca de 90% dos pacientes com SPR desenvolvem Ac anti-GAD-65. Existem outros anticorpos encontrados: Anfifisina, Gafirina, Ri, proteína 6 semelhantes à dipeptidil-peptidase, proteína associada ao receptor GABA-A (GABAARAP), receptor de glicina e transportador de glicina⁴.

A imunopatogênese da SPR não é totalmente compreendida, principalmente no que se refere aos papéis patogênicos das

células T e B, que não estão bem definidos. Os neurônios não são células apresentadoras de antígenos, mas sim a microglia e as células B, que estimulam a atividade das células T no SNC, apresentando a GAD-65 ou GAD-67 para células T. As células B produzem anticorpos. O GAD-65 se liga reversivelmente à membrana das vesículas sinápticas. Já a anfifisina está envolvida no processo de endocitose na membrana pré-sináptica, enquanto o GABAARAP e a Gafirina são proteínas de ligação aos microtúbulos com um papel no agrupamento e ancoragem dos receptores GABA-A, facilitando sua ligação ao cito esqueleto sináptico⁹.

Em cerca de 5% dos pacientes, a SPR pode ser paraneoplásica, associada a anticorpos contra anfifisina, principalmente. Portanto, deve-se estar atento à possibilidade de síndrome paraneoplásica associada a SPR. As principais neoplasias associadas são: câncer de mama, neoplasia primária de pulmão, carcinoma de células renais, carcinoma de tireóide, câncer de cólon, neoplasia neuroendócrina, timoma, linfoma de Hodgkin, colangiocarcinoma⁹.

Classificação (Tabela 1)

A forma clássica é caracterizada por acometimento do tronco e da musculatura proximal dos membros inferiores, espasmos dolorosos, coativação das musculaturas agonistas e antagonistas. Cerca de 68% dos casos de SPR são da forma clássica²⁻³.

Quanto à síndrome do membro rígido (SMR), ou SPR focal ou SPR segmentar, esta forma apresenta-se com acometimento apenas de um dos membros. A SPR focal possui frequência de cerca de 28% dos casos de SPR. Quando o quadro é mais disseminado e grave, com ocorrência de encefalomielite progressiva, fraqueza, mioclonias, denomina-se encefalomielite progressiva com rigidez e mioclonia (PERM)²⁻³.

A PERM foi descrita primeiramente por Campbell e Garland em 1956 em três pacientes exibindo rigidez axial e de membros, com mioclonia proeminente, acompanhada de sudorese profusa e hipertermia. Idade de início cerca da quinta ou sexta décadas de vida, de carácter insidioso, recidivante-remitente, com disfunção grave do tronco encefálico, disautonomia, além dos sintomas da SPR. A PERM se associa a anticorpos anti-receptor glicina- α 1 (anti-GlyR). Pode haver manifestação paraneoplásica (cerca de 20% dos casos). 25% dos pacientes necessita de ventilação respiratória invasiva e a mortalidade é de cerca de 40% dos casos ⁹.

Já a forma SPR-PLUS, apresenta-se com outros sinais e sintomas neurológicos além dos observados na SPR forma clássica, como além da presença de transtornos psiquiátricos. A presença de mioclonias também pode estar presente, denominando-se SPR mioclônica ^{2,3,9}.

Tabela 1 - Classificação da Síndrome da Pessoa Rígida

Classificações
1) <u>SPR Clássica</u>
2) <u>SPR Variante:</u>
<ul style="list-style-type: none"> • SPR Forma mioclônica • PERM • SPR forma Paraneoplásica • SPR-PLUS (epilepsia, transtornos psiquiátricos, transtornos da motricidade ocular, mioclonia)

Discussão sobre altos níveis de anti-GAD 65

Ac anti-GAD-65 está presente não apenas na SPR, mas também em outras doenças neurológicas autoimunes: epilepsia autoimune, ataxia cerebelar, encefalite límbica (LE), mioclônus, nistagmo, comprometimento cognitivo. Portanto, essas doenças relacionadas ao anti-GAD-65 são denominadas “Distúrbios do espectro de anticorpos GAD” (GAD-SD) ^{1-3,9}.

Em relação à epilepsia autoimune, o foco epileptiforme geralmente se origina no lobo

temporal. Há relatos de epilepsia musicogênica, sugerindo que pacientes com esta forma rara de epilepsia deveriam ser considerados para testes de anticorpos GAD-65. A idade de início dos sintomas foi mais precoce para a epilepsia. Isto indica que um diagnóstico prévio de epilepsia em um paciente que apresenta características de SPSP ou ataxia cerebelar pode ser uma pista para a autoimunidade neurológica GAD-65. A epilepsia autoimune, em geral, possui resposta medicamentosa refratária e baixa resposta ao tratamento imunológico ⁹.

A ataxia cerebelar afeta mais frequentemente a marcha, embora ataxia de membros e da fala também tenha sido relatada ⁹.

A LE trata-se de uma apresentação rara. Discute-se que pacientes com apresentações graves de LE podem ter tido menos acesso a avaliação neurológica por impossibilidade de locomoção a hospitais terciários ⁹.

Câncer diagnosticado dentro dos primeiros 5 anos após início dos sintomas é considerado paraneoplásico, ocorrendo em cerca de 5% dos casos associados a antifisina. Também há taxas mais altas de paraneoplasia em pacientes com ataxia cerebelar (11%) e LE (14%) ^{2,9}.

O comprometimento cognitivo, mielopatia ou disfunção do tronco cerebral associados ao Ac anti-GAD-65 denotam a autoimunidade neurológica GAD-65, todavia não ocorrem isoladamente, tratando-se de manifestações secundárias da doença. Isso reforça que pacientes com títulos elevados de Ac anti-GAD-65 com apenas comprometimento cognitivo, mielopatia ou disfunção do tronco cerebral devem ser cuidadosamente avaliados para diagnósticos diferenciais, uma vez que as apresentações isoladas não são típicas da autoimunidade neurológica GAD 65 ⁹.

GAD-SD possuem fatores de mau prognóstico: alto nível de Ac anti-GAD-65 > 500 nmol/L, presença de ataxia cerebelar, primeira avaliação do paciente afetado já com

escala funcional modificada de Rankin (Mrs) > 2 (isto é, com necessidade de apoio para deambulação)^{3,9}.

Diagnósticos diferenciais

O diagnóstico diferencial para a SPR é amplo e inclui doenças do SNC, do sistema nervoso periférico (SNP), doenças sistêmicas^{1-3,9}.

São doenças do SNC que devem ser excluídas e que fazem diagnóstico diferencial com SPR: doença de Parkinson; atrofia de múltiplos sistemas; paralisia supranuclear progressiva; distonia focal ou generalizada; esclerose lateral primária e esclerose lateral amiotrófica; mielopatias de causas diversas; paraparesia espástica hereditária; síndrome neuroléptica maligna; encefalite e encefalomielite^{1-3,9}.

São casos que não acometem o SNC, mas se assemelham ao SPR, como a síndrome de Isaacs (também conhecida como síndrome da atividade contínua da fibra muscular); síndrome de Morvan; neuromiotonia e pseudomiotonia idiopática; paramiotonia; síndromes miotônicas; câimbras; síndrome de Schwartz-Jampel, tétano, neuropatia paraneoplásica e de outras etiologias; miopatias de etiologia diversas (inflamatória, congênita, endócrina e metabólica); espondilite anquilosante; artrites e hipertermia maligna^{1-3,9-10}.

Tratamento

O tratamento divide-se em medicamentoso e não medicamentoso. No primeiro, são prescritas drogas para alívio de sintomas e drogas imunoterápicas, modificadoras da doença. Já o tratamento não medicamentoso inclui: fisioterapia, psicoterapia, atividade física regular. Ambas as abordagens visam a melhoria da qualidade de vida do paciente, independência na realização das atividades de vida diária e tentativa da manutenção da capacidade laboral^{2,11}.

No grupo das medicações para alívio dos sintomas, dispõe-se de diazepam

(agonista dos receptores GABA-A), baclofeno (agonista dos receptores GABA-B). Outros benzodiazepínicos além do diazepam, tais quais clonazepam, alprazolam, lorazepam e temazepam podem ser utilizados como resposta GABA-A. O diazepam é especialmente eficaz no estado espástico, sendo a primeira escolha no tratamento sintomático da SPR. Em geral, inicia-se com diazepam 5-10mg e, conforme a aceitação do paciente, aumenta-se para o alvo de 40mg/d, que varia conforme a aceitação e resposta individual do paciente. Já o baclofeno, pode ser utilizado em doses orais, que variam de 10-60mg ao dia^{1-2,7}.

Algumas drogas antiepilépticas que aumentam a GABA têm sido usadas no tratamento sintomático da SPR. Em geral são utilizadas em associação com benzodiazepínicos. O valproato de sódio (300-600 mg ao dia em duas tomadas) tem sido bem tolerado e associado a bons efeitos; a gabapentina (300-900mg divididas em até três tomadas) também tem sido bem tolerada, porém com resposta moderada; a pregabalina (75-150 mg duas vezes ao dia) e, mais recentemente, o levetiracetam (500-1000 mg fracionado em duas vezes ao dia), tem se mostrado bastante promissor na redução da dor e dos espasmos, com benefício na marcha⁷.

Outros medicamentos que podem trazer benefícios incluem: a tizanidina (receptor $\alpha 2$ adrenérgico de ação central) e o dantroleno (relaxante muscular)⁷.

A toxina botulínica pode fornecer benefícios a curto prazo, principalmente em espasmos dolorosos proeminentes em uma extremidade (SPR focal) ou na coluna lombossacral, se refratário a outras medicações⁷.

Já no grupo dos fármacos usados para intervenção imunológica, há a finalidade de modificação da doença, que é imunomediada. São opções: imunoglobulina humana endovenosa (IVIg), plasmáfereze (PLEX), rituximab, ciclofosfamida, micofenolato mofetil^{4,9,11}.

A IVIg tem sido documentada como eficaz no tratamento da SPR. Há redução da dor, melhora da funcionalidade, da marcha, da capacidade de realização das atividades de vida diárias e dos índices de qualidade de vida dos pacientes. A dose da IVIg é 2 g/kg, dividida em 2-5 dias consecutivos. A duração da eficácia após cada infusão mensal de IVIg varia de 4 a 5 semanas, e infusões repetidas podem ser necessárias, com dose de manutenção de 1 g/kg. A terapia de manutenção mensal de longo prazo para o manejo crônico de SPR não foi definida, portanto pode haver um uso excessivo crônico da IVIg^{7,11}.

A PLEX é opção terapêutica como associação a outras terapias. Está indicada em momentos de exacerbação dos sintomas em pacientes com SPR que já estão em tratamento otimizado com outras terapias imunomoduladoras. A frequência de complicações da PLEX são: infecção de corrente sanguínea (cerca de 5%), hipotensão (cerca de 5%), toxicidade por citrato (cerca de 2,5%), endocardite (cerca de 2,5%), trombose (cerca de 2,5%), hipoalbuminemia (cerca de 2,5%) e taquicardia (cerca de 2,5%). A infecção é provavelmente a complicação mais grave, sendo secundária ao próprio procedimento durante o qual o soro do paciente (imunoglobulinas) é substituído por uma solução isenta de imunoglobulinas. Além disso, a presença de catéter de diálise é um fator de risco para infecção de corrente sanguínea^{4,11}.

O rituximab (droga imunomoduladora) é composta por anticorpos monoclonais (IgG) que se liga especificamente ao antígeno CD20 de linfócitos B, produzindo citotoxicidade complemento-dependente e Ac dependente. O rituximab é indicado para casos refratários e nas formas graves de SPR. A maioria dos relatos da literatura se apresenta com resultados promissores, ainda sem estudos randomizados. A necessidade de infusão da

substância para aqueles que inicialmente responderam, permanece empírica. Nos pacientes que apresentam boa resposta e estabilidade, opta-se por aguardar novos sinais de agravamento da SPR que podem surgir entre 1-3 anos. Já nos pacientes que regridem os sintomas mais precocemente, em cerca de 6-8 meses, indica-se 2g a cada 6-12 meses ou 1g a cada 3-6 meses para garantir a estabilidade^{2,7,9,11}.

Outros imunoterápicos, como corticosteroides, micofenolato de mofetil, tacrolimus, azatioprina, ciclofosfamida e metotrexato podem ser utilizados isoladamente ou em associação, com resultados variáveis. A corticoterapia oral diária em doses imunossupressoras seria uma opção de baixo custo, porém o risco de DM I pode limitar o uso. Já a pulsoterapia mensal com metilprednisolona parece gerar bons resultados, no entanto carece de ensaios randomizados^{2,9,11}.

Prognóstico

O prognóstico é variável e depende da apresentação clínica inicial. Infelizmente, muitos pacientes apresentam-se como refratários à combinação de múltiplas terapias sintomáticas e imunológicas. A qualidade de vida é gravemente afetada em pacientes com SPR. A depressão possui um papel importante⁹.

A patogênese da Síndrome da Pessoa Rígida ainda não é totalmente elucidada. Apesar do mecanismo da perda imunomediada das vias inibitórias neuronais tenham sido elucidados, ainda é necessário compreender os fatores que contribuem no desenvolvimento de autoimunidade em pacientes com síndrome da pessoa rígida. Faltam estudos que aprofundem a compreensão das respostas das células T e B na SPR. Há incerteza sobre qual pode ser a melhor abordagem de tratamento para a SPR visto que faltam biomarcadores clínicos que se correlacionem com a incapacidade futura e com a resposta ao tratamento⁶.

OBJETIVOS

Relatar caso clínico de síndrome da pessoa rígida em um hospital terciário, descrever seus desfechos clínicos e o correlacionar com revisão da literatura acerca do presente tema.

MÉTODOS

Para a realização deste artigo de revisão foram utilizados artigos científicos encontrados nos bancos de dados on-line MEDLINE (EUA National Library of Medicine); PUBMED (National Library of Medicine) e SciELO (Scientific Eletronic Library On-line).

Foram utilizados como descritores: "Autoimmunity"; "GAD65"; "Glutamic acid decarboxylase"; "Stiff person spectrum disorders"; "Stiff person syndrome; Clinical spectrum of high-titre GAD65 antibodies"

Como critério de seleção, foram analisadas informações nos artigos encontrados nos bancos de dados citados priorizando aspectos epidemiológicos, clínicos e terapêuticos, além da etiologia da SPR, alcançando-se o total de 11 artigos científicos utilizados.

RELATO DE CASO

Paciente de 53 anos, sexo feminino, relatou que em 2020 teve episódios esporádicos de perda súbita de consciência, sem pródromos. Em 2021, referiu episódios recorrentes e diários de tontura não giratória, sensação de instabilidade postural, dificuldade de mobilidade, quedas múltiplas vezes, apresentando 2 episódios de fratura de costela, além de referir sensação de fraqueza em quadril bilateralmente. Refere ter parado de trabalhar e foi permanecendo mais restrita em casa, com necessidade de auxílio do marido para deambular. No dia 09/09/22, apresentou quadro súbito de perda de força à direita, permanecendo internada por 8 dias,

com seqüela motora à direita dependente para atividades básicas, com início do uso de bengala de 4 pontas para deambular, sem diagnóstico definido, com prescrição de AAS, Rosuvastatina e Citalopram (por sintomas ansiosos importantes).

Em novembro de 2022, foi encaminhada para internação no Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira" (HSPE-FMO) de São Paulo. Houve ampla investigação (exames complementares detalhados a seguir, todos dentro da normalidade, inclusive com ENMG), sem diagnóstico definido, com possibilidade de quadro funcional não orgânico. Evolutivamente em 25/08/2023: a paciente retornou ao pronto-socorro referindo novos sintomas, com presença de espasmos musculares dolorosos, predomínio noturno, maior dificuldade para deambular, com um episódio de queda da própria altura após ter tido "rigidez" nas pernas após "flash" em fotografia, com queda importante. Teve fratura de ombro. Procurou neurologista externo, onde recebeu o diagnóstico de síndrome *Stiff-Person*, com dosagem de Ac anti-GAD > 2000. Foi encaminhada para internação e realização de imunoglobulina EV.

Como comorbidades prévias, a paciente apresentava hipotireoidismo e dislipidemia. Negava hipertensão arterial, diabetes mellitus (DM), acidentes vasculares cerebrais (AVC) ou infarto agudo do miocárdio (IAM) prévios. Negava tabagismo ou etilismo. Referia alergia a tramadol.

Referia cirurgias prévias: artrodese de C4-C6 por hérnia de disco com compressão medular há 10 anos; tireoidectomia parcial por nódulo suspeito; polipectomia retal há 13 anos.

Antecedentes familiares: pai falecido de cardiopatia. Mãe viva, sem comorbidades. Irmãos vivos, sem doenças neurológicas ou autoimunes. Filhos saudáveis.

Medicações de uso contínuo: diazepam 5mg 12/12h, gabapentina 300mg 12/12h, levotiroxina 150mcg/dia, rosuvastatina 10mg à noite.

Ao exame neurológico, paciente com espasticidade em tronco e em 4 membros, pior em membro inferior direito (MID), com postura distônica em pé direito, doloroso à mobilização. Força muscular grau IV globalmente, com queda não piramidal em membros superiores; reflexos tendinosos profundos com exaltação do patelar do MID, demais reflexos vivos nos 4 membros; reflexo cutâneo-plantar em flexão bilateral. Sensibilidade superficial e profunda preservada. Marcha espástica bilateral (pior à direita), com rigidez e robótica.

Na tabela 2, a seguir, constam os sinais vitais de entrada. Aos exames complementares, demonstrados na tabela 3 e nas figuras de 2 a 7, obteve-se Ac anti-GAD > 2000, além de ENMG (Estimulação repetitiva de 4 membros e paravertebral - 29/08/23) com atividade contínua de potenciais de ação de unidade motora em musculatura paravertebral, lombar, torácica e gastrocnêmio direito.

Tabela 2 - Sinais vitais de entrada

Descrição	Valores
Pressão arterial sistólica (mmHg)	110
Pressão arterial diastólica (mmHg)	80
Frequência cardíaca (bpm)	99
Frequência respiratória (irpm)	16
Saturação de O ₂ em ar ambiente (%)	98

Apresentava como exames complementares:

Tabela 3 - Exames complementares em 1ª internação

Exames	Resultados
RNM de Crânio (06/11/22)	Raros focos de hipersinal na substância branca periventricular frontal esquerda, inespecíficos, sem determinar efeito expansivo sobre as estruturas adjacentes, mais comumente relacionados a focos de gliose.
RNM de Órbitas (06/11/22)	Formação nodular de 3 mm localizado na gordura intraconal superior lateral à direita, apresentando intensa impregnação pelo agente paramagnético, podendo representar hemangioma orbitário
RNM de Coluna Cervical (06/11/22)	Artrodese cervical. Protrusões discais em C2-C3 e C3-C4. Ausência de sinais de recidivas / remanescentes e lineares nos níveis C4-C5 e C5-C6. Pequenos abaulamentos discais nos níveis C6-C7 e C7-T1. Redução do canal vertebral no nível C2-C3. Não há alteração de sinal evidente na medula espinhal cervical.
RNM de Coluna Torácica (06/11/22)	Sem alterações significativas.

RNM - Ressonância nuclear magnética

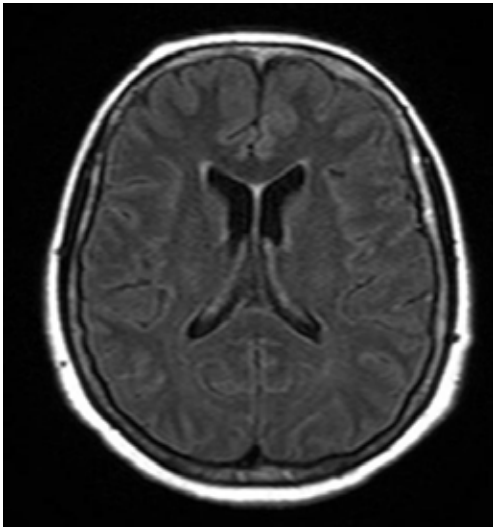


Figura 2 - RNM de Crânio

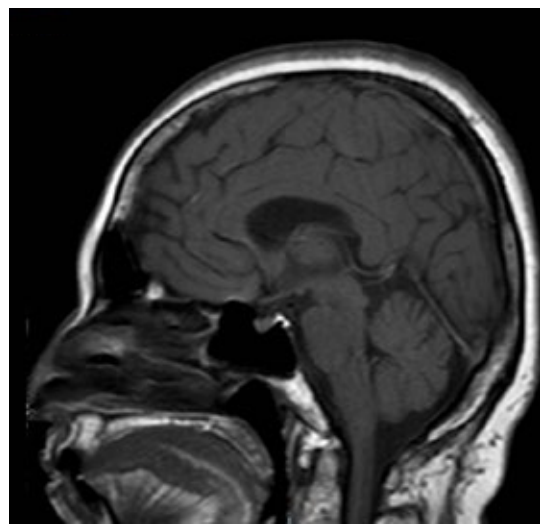


Figura 3 - RNM de Crânio (sagital)

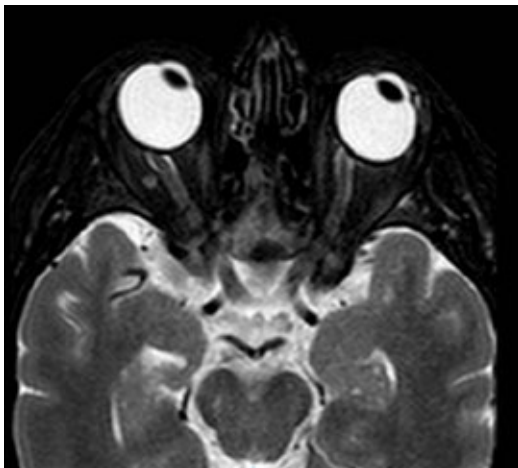


Figura 4 - RNM de Órbitas

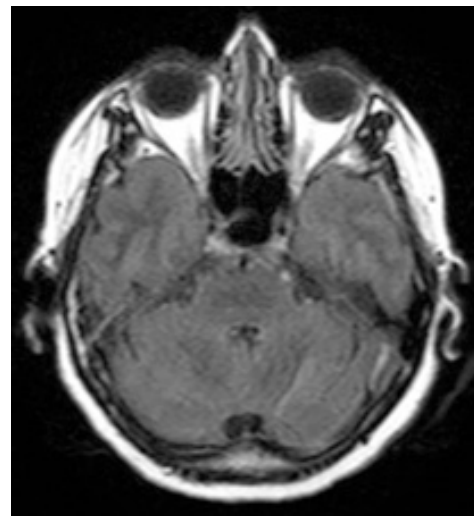


Figura 5 - RNM de Órbitas



Figura 6 - RNM de Medula Cervical



Figura 7 - RNM de Medula Cervical

A seguir estão os exames e seus resultados complementares (Tabelas de 4 a 8).

Tabela 4 - Exames externos

Exames	Resultados
Anti-GAD (Fev/2023)	Anti-GAD > 2.000
Exames laboratoriais	Anti-TPO 600 Anti-Acrh > 8
RNM de Coluna Lombossacra (07/04/22)	Cone medular de topografia, morfologia e intensidade de sinal normais. Abaulamento discal difuso L3-L4 e L4-L5, tocando a face ventral do saco dural, obliterando parcialmente as bases dos respectivos forames neurais. Discreta redução do calibre do canal vertebral em L3-L4 e L4-L5.
RNM de Coluna Cervical (12/09/22)	Artrodese com parafusos metálicos C4 a C6. Abaulamento discal C2-C3. Medula cervical com calibre e intensidade de sinais habituais.
RNM de Coluna Torácica (12/09/22)	Medula torácica com intensidade de sinal e calibre preservados

RNM - Ressonância nuclear magnética

Tabela 5 - Comparativo - Eletroneuromiografia de novembro/22 e de agosto/23

Exames	Resultados
ENMG (4 membros - 08/11/22)	O exame eletroneuromiográfico atual realizado evidenciou parâmetros dentro dos limites da normalidade nos nervos e músculos avaliados, ausência de polineuropatia / plexopatia / radiculopatia motora / miopatia / neuronopatia / distonia
ENMG (Estimulação repetitiva de 4 membros e paravertebral - 29/08/23)	Exame eletroneuromiográfico atual realizado nos quatro membros e musculatura paravertebral evidenciou atividade contínua de potenciais de ação de unidade motora em musculatura paravertebral, lombar, torácica e gastrocnêmio direito. Ausência de polineuropatia, plexopatia, radiculopatia motora, miopatia, neuropatia ou distonia.

RNM - Ressonância nuclear magnética/ ENMG - Eletroneuromiografia

Tabela 6 - Exames complementares em internação de agosto/2023

Exames	Resultados
EEG (29/08/23)	Eletroencefalograma digital em vigília e sonolência espontânea, sem anormalidades
US da tireoide (31/08/23)	Tireoidectomia parcial direita. Sinais de tireoidopatia difusa, com padrão ecotextural sugestivo de tireoidite
US da mama (31/08/23)	Exame sem anormalidades detectáveis pelo método
US Transvaginal (31/08/23)	Ovário direito não caracterizado (status pós cirúrgico?). Restante do exame sem alterações significativas evidentes
RNM de crânio (03/09/23)	Apagamento dos sulcos frontoparietais altos. Microangiopatia supratentorial incipiente (Fazekas 1). O restante do exame não demonstra alterações significativas.
TC de torax (03/09/23)	Estruturas ósseas preservadas. Fina lâmina de líquido pleural bilateral. Granuloma residual no lobo superior direito. Opacidades com aspecto em vidro fosco difuso por ambos os pulmões. Espessamento parietal brônquico difuso, sugerindo broncopatia inflamatória. Atelectasias laminares e subpleurais nos lobos inferiores bilaterais. Traquéia e brônquios principais pérvios. Estruturas vasculares tóxicas, de calibre preservado. Não há evidências de linfonodomegalias mediastinais

Exames	Resultados
TC de abdomen (03/09/23)	Observa-se espessamento parietal do estômago. Fígado de topografia, morfologia e dimensões normais. Não há sinais de dilatação das vias biliares. Vesícula biliar de dimensões reduzidas. Baço, pâncreas e adrenais sem particularidades. Rins de topografia, morfologia e dimensões normais, com realce satisfatório, sem cálculos, hidronefrose, exibindo cistos simples bilaterais medindo até 1,9 cm e o superior à esquerda. Veia renal esquerda retroaórtica (variação anatômica). Hérnia umbilical com protrusão de gordura e colo de 0,7 cm. Ausência de processo inflamatório ou obstrutivo de alças intestinais. Não há evidências de linfonodomegalias, líquido livre ou coleções na cavidade abdominal / pélvica. Bexiga de topografia e capacidade normais, exibindo paredes lisas e regulares, com sonda e gás no seu interior. Útero e anexos de aspecto tomográfico habitual. Alterações ósseas degenerativas. Observa-se imagem sugestiva de fratura consolidada no ramo posterior do púbis à direita. Correlacionar com dados clínicos
US de rins e vias urinárias (12/09/23)	Pequeno cisto renal à esquerda. Baço não caracterizado (subcostal de pequenas dimensões?). Restante do exame sem alterações significativas evidentes.

EEG - Eletroencefalograma/ US - Ultrassonografia/ RNM - Ressonância nuclear magnética/ TC - Tomografia computadorizada

Tabela 7 – Exames laboratoriais da admissão 27/08/23

Exames	Resultado (valor de referência)
Hemoglobina	11,8 (11,5-14,9 g/dL)
Hematócrito	35,4% (35-45 %)
VCM	84 (80-100 fL)
HCM	29,1 (27,5-33,2 pg)
Leucócitos	11.690 (4500-11000/mm ³)
Plaquetas	388 mil (163 mil-343 mil/mm ³)
Proteína C reativa	0,45 (< 0,5 mg/dL)
Creatinina	0,5 (0,5-1,1 mg/dL)
Ureia	28 (10-50 mg/dL)
Sódio	136 (135-145 mEq/L)
Potássio	3,8 (3,5-5 mEq/L)
Cálcio iônico	1,29 (1,17 a 1,43 mmol/L)
Magnésio	1,6 (1,9-2,5 mg/dL)
DHL	142 (140 a 271 U/L)

Tabela 8 - Exames laboratoriais da internação

Exames	Resultados
Urina I	Nitrito negativo Leucócitos 8.000 hemácias 1.000 Urocultura: negativa
Sorologias	HIV, Sífilis, Hepatite C e B: não reagentes
Metabólico	Vitamina B12 503 Ácido Fólico 11,8 TSH <0,01 T4L 2,21 VLDL 24 LDL 57 HDL 26 Colesterol total 106 Trigl. 149 HbA1C 5,5% BT 0,47 Vit D 25,7 PTH 31,7 Pi 4,4 BD 0.08 TGP 45 TGO 32
Reumatológico	VHS 40 Fator reumatóide 14,6 FAN, Anti SSB, SSA, Anti SM, Anti RNP: Não reagentes SCL-70 22.000: sem repercussão clínica (sem esclerodermia).
Culturas	Sangue: Aeróbia, anaeróbia e fungo negativa
Imunoglobulinas	Imunoglobulina E 144 Imunoglobulina A 416 Imunoglobulina G 2830 Imunoglobulina M 98.
Imunofenotipagem	CD19 2688 (36%) Linfócitos totais 7925 Leucócitos totais 16.367 CD20 16.580 mm ² Lin T Auxiliar CD4 7925 Lin T CD4 3519 Lin T CD8 16.367
Líquor	límpido, pressão de abertura de 6 mmHg Leucócitos 5 Hemácias 1 Proteínas 24 Glicose 69 Lactato 15,86 Pesquisa de fungo negativa Cultura negativa Sífilis negativo.
Hematológico:	Ferro 157 Ferritina 99 CTF 293 IST 53,58 Reticulócitos 3,3. DHL 111.

Diante do quadro, foram aventadas as seguintes hipóteses diagnósticas:

- Síndromico: Síndrome Piramidal de Liberação
- Topográfico: Interneurônios inibitórios
- Nosológico: Autoimune
- Etiológico: Síndrome da Pessoa Rígida

O tratamento realizado foi: pulsoterapia D3/3 (06/09/23 a 08/09/23); imunoglobulina 25g por dia por 5 dias (D1 29/08/23 e D5 02/09/23); rituximab 1ª dose 12/09/23, 2ª dose 29/09/23; diazepam em dose 5-5-10mg; baclofeno 10mg 12/12h e sertralina 50mg 1 vez de manhã.

CONCLUSÃO

O presente estudo baseia-se em uma revisão da literatura e um relato de caso acerca da síndrome da pessoa rígida em um hospital terciário do estado de São Paulo.

Conforme exposto, a doença é associada a altos níveis do Ac anti-GAD 65, espasmos

Acompanhada, após a alta hospitalar no Ambulatório de Transtornos do Movimento em 04 de outubro de 2023, paciente referiu melhora importante dos sintomas, ainda que com necessidade de uso de apoio para deambulação. Seguiu com as medicações: diazepam 5mg (1-1-2), gabapentina 300mg 12/12h, levotiroxina 150mcg/dia, rosuvastatina 10mg à noite, sertralina 50mg/dia, baclofeno 10mg 12/12h, vitamina D 7000ui/sem, calcio 1cp/dia. Realizada 2ª infusão de rituximab em 29/09/23, com programação de nova infusão em 6 meses. Retorno ambulatorial a cada 4 meses.

musculares dolorosos, espasticidade da região lombar, com associação relevante de sintomas psiquiátricos, geralmente início dos sintomas a partir da quarta década de vida, predomínio no sexo feminino, assim como a paciente do relato.

A paciente referida apresentava espasmos musculares, em ambos os membros inferiores, a eletroneuromiografia demonstrou coativação contínua de agonistas e antagonistas das musculaturas paravertebrais e de membros inferiores proximais, além do alto nível de anti-GAD 65 (>2.000). Associado a todo o quadro, houve importante transtorno ansioso da paciente, além de presença de hipotireoidismo. Portanto, trata-se de um caso de síndrome da pessoa rígida plus.

Após o diagnóstico de síndrome da pessoa rígida, deve-se instituir prontamente o tratamento, o que ocorreu no caso da paciente em questão. Foi iniciada terapia sintomática com diazepam, gabapentina, além de iniciada terapia imunomodificadora da

doença com pulsoterapia: metilprednisolona 1g por 3 dias (06/09/23 a 08/09/23), imunoglobulina (2g/kg em 5 dias), rituximab (1ª dose em 12/09/23, 2ª dose 29/09/23, com programação de 1g a cada 6 meses), além de fisioterapia e fisioterapia. Portanto, a paciente recebeu terapia padrão ouro, conforme visto na revisão bibliográfica sobre o tema.

A paciente seguiu no ambulatório de Transtornos do Movimento da Neurologia do hospital, com melhora dos sintomas, ainda que com a necessidade de apoio para deambulação por meio do uso de bengala. O que corrobora com os artigos utilizados na revisão que descrevem o prognóstico reservado da doença, com possível apresentação de perda funcional do paciente mesmo com uso de terapia otimizada.

REFERÊNCIAS

1. Tsiortou P, Alexopoulos H, Dalakas MC. GAD antibody-spectrum disorders: progress in clinical phenotypes, immunopathogenesis and therapeutic interventions. *Ther Adv Neurol Disord*. 2021;14:17562864211003486.
2. Lino VC. Síndrome da pessoa rígida: avaliação de 14 pacientes [Dissertação]. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo / Escola Paulista de Medicina; 2016.
3. Budhram A, Sechi E, Flanagan EP, Dubey D, Zekeridou A, Shah SS, et al. Clinical spectrum of high-titre GAD65 antibodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2021;92(6):645-54.
4. Czempik PF, Gawryluk J, Wiórek A, Krzystanek E, Krzych ŁJ. Efficacy and safety of therapeutic plasma exchange in stiff person syndrome. *Open Med*. 2021;16(1):526-31.
5. Nasri A, Gharbi A, Ouali U, Mrabet S, Souissi A, Jomli R, et al. Psychiatric Symptoms in Stiff-Person Syndrome: a systematic review and a report of two cases. *J Acad Consult Liaison Psychiatry*. 2023;64(2):183-91.
6. Newsome SD, Johnson T. Stiff person syndrome spectrum disorders; more than meets the eye. *J Neuroimmunol*. 2022;369:577915.
7. Dalakas MC. Stiff-person Syndrome and GAD Antibody-spectrum Disorders: GABAergic Neuronal Excitability, Immunopathogenesis and Update on Antibody Therapies. *Neurotherapeutics*. 2022;19(3):832-47.
8. Caffrey D, Finn CT, Song SM, Burton F 3rd, Arsan C. Stiff-Person Syndrome and Psychiatric Comorbidities: a systematic review. *J Acad Consult Liaison Psychiatry*. 2021;62(1):3-13.
9. Baizabal-Carvallo JF, Jankovic J. Stiff-person syndrome: insights into a complex autoimmune disorder. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015;86(8):840-8.
10. Hicken J, Ramirez D, Rigby M, Minasian A. Stiff-Person Syndrome: Seeing Past Comorbidities to Reach the Correct Diagnosis. *Case Rep Neurol Med*. 2021;2021:6698046.
11. Dalakas MC. Therapies in Stiff-Person Syndrome: Advances and Future Prospects Based on Disease Pathophysiology. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2023;10(3):e200109.