

Karol Jastrzębski

Zespół sztywności uogólnionej – przegląd literatury

Stiff-person syndrome – a literature review

Klinika Neurologii i Udarów Mózgu, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Łódź, Polska

Adres do korespondencji: Karol Jastrzębski, Klinika Neurologii i Udarów Mózgu, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, ul. Żeromskiego 113, 90-549 Łódź, e-mail: karol.jastrzebski@umed.lodz.pl

Department of Neurology and Stroke, Medical University of Lodz, Łódź, Poland

Correspondence: Karol Jastrzębski, Department of Neurology and Stroke, Medical University of Lodz, Żeromskiego 113, 90-549 Łódź, Poland, e-mail: karol.jastrzebski@umed.lodz.pl

Streszczenie

Zespół sztywności uogólnionej, znany również jako zespół sztywnego człowieka lub zespół Moerscha–Woltmana, został opisany po raz pierwszy w 1956 roku. Jest to dość rzadka jednostka chorobowa: szacuje się, że w populacji ogólnej chorobowość wynosi 1–2 przypadki/1 000 000, a zachorowalność – 1 przypadek/1 000 000/rok. Kobiety chorują 2–3 razy częściej niż mężczyźni. Objawy pojawiają się zwykle u osób w wieku 20–50 lat, postać dziecięca stanowi 5% przypadków. Ze względu na patogenezę wyróżnia się postać paraneoplastyczną, autoimmunologiczną oraz kryptogenną, a z punktu widzenia klinicysty – postać klasyczną i warianty zespołu sztywnego człowieka. Opracowano kryteria rozpoznania zespołu i dowiedziono, że współwystępowanie chorób autoimmunologicznych zwiększa prawdopodobieństwo zachorowania. Objawy można sprowadzić do dwóch głównych prezentacji klinicznych: 1) sztywność mięśni tułowia lub mięśni kończyn wynikająca z jednoczesnego napięcia mięśni agonistycznych i antagonistycznych oraz 2) nałożone na ten obraz chorobowy epizodyczne kurcze przy braku wykładników zajęcia układu piramidowego i pozapiramidowego. Z zespołem sztywności uogólnionej wiążą się przeciwciała skierowane przeciwko dekarboksylazie kwasu glutaminowego i przeciwko amphifizynie, których obecność nie jest jednak konieczna do postawienia diagnozy. Stwierdzenie postaci paraneoplastycznej, występującej u 5–10% pacjentów, zawsze zobowiązuje lekarza do poszukiwania nowotworu. Postępowanie terapeutyczne powinno być prowadzone na kilku płaszczyznach i obejmować: 1) immunomodulację, 2) leczenie objawowe, 3) monitorowanie, wykrycie i leczenie skojarzonych chorób autoimmunologicznych i/lub nowotworowych.

Słowa kluczowe: zespół sztywnego człowieka, zespół sztywności uogólnionej, dekarboksylaza kwasu glutaminowego, amphifizyna, kryteria diagnostyczne

Abstract

Stiff-person syndrome, also known as stiff-man syndrome (SMS) or the Moersch–Woltman syndrome, was first described in 1956. The disease is rare. The estimated prevalence in the general population is 1–2 cases/1,000,000, and the annual incidence is 1 case per 1,000,000. It is 2–3 times more common in females. Symptoms usually occur in 20–50-year-olds; childhood-onset stiff-man syndrome accounts for 5% of cases. Based on the pathogenesis of the disorder, paraneoplastic, autoimmune and cryptogenic stiff-person syndrome have been described, whereas clinicians distinguish between classical stiff-person syndrome and its variants. Diagnostic criteria for the syndrome have been developed and it was shown that overlapping autoimmune diseases increase the risk of the disorder. There are two main clinical presentations of the disorder: 1) muscle stiffness in the trunk and limbs due to simultaneous contraction of agonist and antagonist muscles, and 2) the above clinical picture concomitant with superimposed episodic muscle spasms in the absence of pyramidal and extrapyramidal disorders. Although stiff-person syndrome is associated with antibodies against glutamic acid decarboxylase and amphiphysin, their presence is not necessary for the diagnosis. Patients with paraneoplastic syndrome, which accounts for 5–10% of cases, should be always screened for cancer. The treatment should be multidirectional and include: 1) immunomodulation, 2) symptomatic treatment, 3) monitoring, diagnosis and treatment of overlapping autoimmune and/or neoplastic diseases.

Keywords: stiff-person syndrome, stiff-man syndrome, glutamic acid decarboxylase, amphiphysin, diagnostic criteria

WSTĘP

Zespół sztywności uogólnionej, znany również jako zespół sztywnego człowieka lub zespół Moersch–Woltmana (*stiff-person syndrome*, SPS, *stiff-man syndrome*, SMS), został opisany po raz pierwszy w 1956 roku (Moersch i Woltman, 1956). Autorzy użyli wówczas terminu *stiff-man syndrome* do opisu 14 osób z fluktuującą sztywnością i skurczami. Dolegliwości te skutkowały problemami w poruszaniu się i upadkami, co nadawało pacjentom wygląd „człowieka drzewa” (*wooden man*). W 1991 roku użyto terminu *stiff-person syndrome*, który zdaniem autorów lepiej odzwierciedlał częstsze występowanie choroby u kobiet (Blum i Jankovic, 1991), jednak w podtekście należy się doszukiwać poprawności politycznej.

Jest to dość rzadka jednostka chorobowa w populacji ogólnej. Chorobowość (*prevalence*) ocenia się na 1–2 przypadki/1 000 000, a zachorowalność (*incidence*) to 1 przypadek/1 000 000/rok. Kobiety chorują 2–3 razy częściej niż mężczyźni, objawy pojawiają się zwykle u osób w wieku 20–50 lat (Baizabal-Carvalho i Jankovic, 2015). W niedawno przeprowadzonym amerykańskim badaniu (tylko anti-GAD₆₅-pozytywni pacjenci; anti-GAD to przeciwciała skierowane przeciwko dekarboksylazie kwasu glutaminowego, GAD – *glutamic acid decarboxylase*) potwierdzono, że chorobowość i zachorowalność wynoszą odpowiednio 2,06/1 000 000 i 2,71/1 000 000/rok, wykazano jednak, iż problem zdecydowanie częściej dotyczy mężczyzn – współczynnik M:K wyniósł 14:1 (Galli *et al.*, 2018). Tylko 5% zachorowań przypada na wiek dziecięcy, dziewczynki i chłopcy chorują równie często (Clardy *et al.*, 2013). W polskiej literaturze znaleźć można niewiele doniesień dotyczących SPS (Drozdowski i Kułakowska, 2004; Drozdowski *et al.*, 2003; Szczepańska-Szerej *et al.*, 2003; Tomczykiewicz *et al.*, 2014).

Istnieje kilka klasyfikacji SPS, które bazują na różnych prezentacjach klinicznych i chorobach współistniejących (tab. 1). W ocenie autora z powodu bardzo rzadkiego występowania zespołu trudno ocenić przydatność owych podziałów w codziennej praktyce. Zdecydowanie bardziej przydatny jest podział patogenetyczny (tab. 2) (Sarva *et al.*, 2016), który przekłada się również na postępowanie lekarskie.

PARANEOPLASTYCZNA POSTAĆ SPS

Dla klinicysty ważne jest, że w 5–10% przypadków SPS wiąże się z nowotworem, czyli stanowi zespół paraneoplastyczny (Murinson i Guarnaccia, 2008). Oczywiście – jak w przypadku każdego innego zespołu paraneoplastycznego – nie jest sztuką rozpoznać SPS w chwili, kiedy znane są już umiejscowienie i rodzaj nowotworu. Dużo trudniej rozpoznać SPS i znaleźć nowotwór w fazie przedklinicznej, czyli zanim stadium choroby uniemożliwi skuteczne leczenie. Udało się to przykładowo w badaniu

INTRODUCTION

Stiff-person syndrome (SPS), also known as stiff-man syndrome (SMS) or the Moersch–Woltman syndrome, was first described in 1956 (Moersch and Woltman, 1956). At that time, the authors used the term “stiff-man syndrome” to describe fluctuating muscle rigidity with spasms in 14 patients. These symptoms caused difficulty walking and falls, leading to a “wooden man” appearance. In 1991, the term “stiff-person syndrome” was used to better reflect the higher incidence among women (Blum and Jankovic, 1991), and, probably, for the sake of political correctness. The disease is relatively rare in the general population. The estimated prevalence is 1–2 cases/1,000,000, and the annual incidence is 1 case per 1,000,000. It is 2–3 times more common in females, and the symptoms usually occur at the age of 20–50 years (Baizabal-Carvalho and Jankovic, 2015). A recent US research (only anti-GAD₆₅-positive patients; anti-GAD are antibodies against glutamic acid decarboxylase) confirmed that the prevalence and the incidence are 2.06/1,000,000 and 2.71/1,000,000/year, respectively; however, it was shown that the disorder is significantly more common in men, with the male/female ratio of 14:1 (Galli *et al.*, 2018). Childhood-onset SPS accounts for only 5% of cases, with equal distribution among girls and boys (Clardy *et al.*, 2013). There are only few reports on SPS in Polish literature (Drozdowski and Kułakowska, 2004; Drozdowski *et al.*, 2003; Szczepańska-Szerej *et al.*, 2003; Tomczykiewicz *et al.*, 2014).

Several SPS classifications, which are based on different clinical presentations and overlapping diseases, are currently used (Tab. 1). In my opinion, an assessment of the utility of these classifications in everyday clinical practice is difficult due to the extremely rare occurrence of the disorder. The pathogenetical classification, which translates into therapeutic management, is definitely more useful (Tab. 2) (Sarva *et al.*, 2016).

PARANEOPLASTIC SPS

The fact that SPS is associated with malignancy in 5–10% of cases, i.e. belongs to paraneoplastic syndromes, is important for clinicians (Murinson and Guarnaccia, 2008). Naturally, as in the case of every other paraneoplastic syndrome, it is relatively easy to diagnose SPS when the location and the type of tumour are already known. It is much more difficult to diagnose SPS and find the tumour at the preclinical stage, i.e. before the stage of the disease makes effective treatment impossible. This was successfully achieved by Folle *et al.* (1993) in one of three female patients with SPS, who was anti-amphiphysin-positive. SPS-associated malignancies are presented in Tab. 3.

Anti-amphiphysin antibodies are considered to be the most commonly identified marker of this SPS variant (Baizabal-Carvalho and Jankovic, 2015). It should be noted, however, that a total of 120,000 assays of onconeural antibodies were

- I – klasyczna postać SPS
I – classical SPS
- II – warianty SPS:
II – SPS variants:
 - miejscowa/kończynowa lub segmentowa postać SPS
focal or segmental SPS (also stiff-leg or stiff-limb syndrome)
 - miokloniczna (*jerky/myoclonic*) postać SPS
jerky/myoclonic SPS
 - PERM (*progressive encephalomyelitis with rigidity and myoclonus* – postępujące zapalenie mózgu i rdzenia kręgowego ze sztywnością i miokloniami): anti-GlyR+, 5.–6. dekada życia, zajęcie pnia, dysautonomia, w 20% przypadków związek z nowotworem, śmiertelność 40%, nie wszyscy pacjenci są anti-GAD-pozytywni
progressive encephalomyelitis with rigidity and myoclonus (PERM): anti-GlyR+, between 50 and 60 years of life, brainstem involvement, dysautonomia, associated with tumour in 20% of cases, 40% mortality rate, not all patients anti-GAD-positive
 - SPS plus, np. ataksja, padaczka, polineuropatia
SPS with "plus" signs, e.g. ataxia, epilepsy, polyneuropathy
 - SPS jako zespół paraneoplastyczny
PSPS

Tab. 1. Postacie kliniczne SPS – podział kliniczny
Tab. 1. Clinical presentations of SPS – clinical classification

1. Postać autoimmunologiczna – obecność przeciwciał w surowicy lub PMR przy nieobecności nowotworu
Autoimmune – serum or CSF antibodies in the absence of cancer
2. Postać paraneoplastyczna – towarzysząca nowotworom
Paraneoplastic – overlapping with tumours
3. Postać kryptogenna – nie można zidentyfikować przeciwciał ani nowotworu
Cryptogenic – neither antibodies nor malignancies are detectable

Tab. 2. Podział etiologiczny
Tab. 2. Aetiological classification

Follego i wsp. (1993) u jednej z trzech pacjentek z SPS, która miała pozytywny status anti-amfifizyny. W tab. 3 wymieniono nowotwory związane z SPS.

Uważa się, że przeciwciała skierowane przeciwko amfifizynie są najczęściej stwierdzanym markerem omawianego wariantu choroby (Baizabal-Carvalho i Jankovic, 2015). Należy jednak mieć świadomość, że w Mayo Clinic w ciągu 15 lat wykonano 120 000 oznaczeń przeciwciał onkoneuronalnych u pacjentów podejrzanych o proces paraneoplastyczny i przeciwciała dla amfifizyny stwierdzono w 71 przypadkach, co odpowiada 4–5 pozytywnym testom na 8000 oznaczeń. Warto również zwrócić uwagę, iż w 79% osób z przeciwciałem wykryto nowotwór (rak płuca, rak piersi, czerniak). W około 27% przypadków dodatkowo stwierdzono przeciwciała anti-GAD₆₅, ale w stężeniu nieprzekraczającym 20 nmol/l (w cukrzycy typu 1 – *diabetes mellitus type 1*, DM1 – zwykle ≤2 nmol/l), natomiast tylko 10% kobiet i 4% mężczyzn spełniało kryteria SPS (Pittock et al., 2005).

Osoba z SPS jako zespołem paraneoplastycznym zwykle ma przeciwciała przeciwko amfifizynie, jest kobietą w wieku około 60 lat, słabo reaguje na diazepam, nie choruje na

- Nowotwory piersi
Breast cancer
- Nowotwory płuc
Lung cancer
- Nowotwory nerki
Kidney cancer
- Nowotwory tarczycy
Thyroid cancer
- Nowotwory jelita grubego
Colon cancer
- Guzy neuroendokrynne
Neuroendocrine tumors
- Grasiczak
Thymoma
- Chłoniaki ziarnicze i niezziarnicze
Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphomas
- Rak dróg żółciowych
Cholangiocarcinoma
- Niezróżnicowany nowotwór śródpiersia o nieustalonym punkcie wyjścia
Undifferentiated carcinoma of undetermined origin
- Rak drobnokomórkowy pęcherza moczowego
Small cell bladder cancer

Tab. 3. Nowotwory związane z SPS
Tab. 3. Malignancies associated with SPS

performed in the Mayo Clinic in patients with a suspected paraneoplastic process over 15 years, and anti-amphiphysin antibodies were detected in 71 cases, which corresponds to 4–5 positive tests per 8,000 assays. It should be also noted that malignancy (lung cancer, breast cancer, melanoma) was found in 79% of patients with this antibody. Anti-GAD₆₅ antibodies were additionally detected in about 27% of cases, however, their levels did not exceed 20 nmol/L (usually ≤2 nmol/L in type 1 diabetes mellitus – DM1), and only 10% of women and 4% of men meet the SPS criteria (Pittock et al., 2005).

A patient with paraneoplastic SPS (PSPS) usually presents with anti-amphiphysin antibodies, is a female about 60 years of age, shows poor response to diazepam, has no history of diabetes, but already has or should be screened for breast cancer; typical PSPS usually involves the cervical spine (Murinson and Guarnaccia, 2008).

PSPS with anti-GAD antibodies was also reported to coexist with anti-Ri antibodies (anti-neuronal nuclear autoantibody type 2, ANNA-2). The authors pointed to the imbalance between glutathione (a stimulatory neurotransmitter) and GABA (gamma-aminobutyric acid, an inhibitory neurotransmitter) in the cerebrospinal fluid (CSF) in patients with SPS vs. 10 controls (Thümen and Moser, 2010). de Albóniga-Chindurza et al. (2018) found anti-Ri antibodies and no anti-amphiphysin or anti-GAD antibodies in the serum and CSF of a patient with small cell carcinoma of the bladder.

Only one report on the presence of anti-gephyrin antibodies in SPS in the course of undifferentiated mediastinal carcinoma of unknown origin may be found (Butler et al., 2000).

cukrzycę i ma raka piersi (albo należy go u niej poszukiwać); objawy typowego paraneoplastycznego SPS dotyczą głównie odcinka szyjnego kręgosłupa (Murinson i Guarnaccia, 2008).

SPS paraneoplastyczny z przeciwciałami anti-GAD był również notowany przy współistnieniu przeciwciał anti-Ri (ANNA-2, *anti-neuronal nuclear autoantibody type 2*). Autorzy doniesienia zwrócili uwagę, że w płynie mózgowo-rdzeniowym (PMR) osób z SPS doszło do zaburzenia równowagi między glutaminianem (przebiegający pobudzający) a GABA (kwas gamma-aminomasłowy, przekazywany hamujący) w porównaniu z 10 osobami z grupy kontrolnej (Thümen i Moser, 2010). Z kolei de Albóniga-Chindurza i wsp. (2018) stwierdzili u pacjenta z rakiem drobnokomórkowym pęcherza moczowego (*small cell carcinoma of the bladder*) SPS i przeciwciała anti-Ri bez obecności przeciwciał anti-amfifizyna i anti-GAD w surowicy i PMR.

W literaturze można znaleźć tylko jedną publikację, w której stwierdzono przeciwciała przeciwko gefirynie w SPS w przebiegu niezróżnicowanego raka śródpiersia o nieustalonym punkcie wyjścia (*mediastinal tumour, undifferentiated carcinoma of undetermined origin*) (Butler *et al.*, 2000). Przeciwciała te mogą się wpisywać w patogenezę SPS, ponieważ gefiryna jest postsynaptycznym białkiem oddziałującym z receptorami dla przekazywanych hamujących, takich jak glicyna (Prior *et al.*, 1992) i GABA (Betz, 1998).

AUTOIMMUNOLOGICZNA POSTAĆ SPS

Zanim odkryto przeciwciała anti-GAD i skorelowano je z zespołem sztywności uogólnionej, brano pod uwagę teorię autoimmunologicznego podłoża SPS – ze względu na współwystępowanie różnych chorób z autoagresji: DM1, bielactwa, choroby trzewnej, reumatoidalnego zapalenia stawów, autoimmunologicznego zapalenia tarczycy i innych (Baizabal-Carvalho i Jankovic, 2015; Sarva *et al.*, 2016) (tab. 4).

Przełom w rozumieniu patogenezы SPS nastąpił w 1988 roku, kiedy to powiązano objawy kliniczne z występowaniem przeciwciał anti-GAD w PMR. Stężenie przeciwciał anti-GAD w PMR bywa około 10–20 razy mniejsze niż w surowicy (Solimena *et al.*, 1988). Przeciwciała anti-GAD w dużym stężeniu (zazwyczaj >1000 U/ml) znajdują się u 60% (Solimena *et al.*, 1990) do 80% (Baizabal-Carvalho i Jankovic, 2015; Rakocevic *et al.*, 2004) pacjentów z SPS, jednak wydaje się, że monitorowanie stężenia przeciwciał w surowicy lub PMR nie ma znaczenia klinicznego w trakcie terapii (Rakocevic *et al.*, 2004). Obecność przeciwciał anti-GAD odkryto również w przypadku innych chorób lub zespołów klinicznych: DM1 (Rakocevic *et al.*, 2004; Solimena *et al.*, 1990), choroby Battena (Ramirez-Montealegre *et al.*, 2005), zespołu autoimmunologicznej poliendokrynopatii

These antibodies may be involved in the pathogenesis of SPS since gephyrin is a post-synaptic protein interacting with receptors for inhibitory neurotransmitters, such as glycine (Prior *et al.*, 1992) and GABA (Betz, 1998).

AUTOIMMUNE SPS

Before anti-GAD antibodies were found and correlated with SPS, an autoimmune aetiology of SPS was contemplated due to the presence of different overlapping autoaggressive diseases such as DM1, albinism, celiac disease, rheumatoid arthritis, autoimmune thyroiditis, etc. (Baizabal-Carvalho and Jankovic, 2015; Sarva *et al.*, 2016) (Tab. 4).

A breakthrough in the understanding of SPS occurred in 1988, when the clinical symptoms were correlated with the presence of anti-GAD antibodies in CSF. The levels of anti-GAD antibodies in CSF may be 10–20 times lower than those in the serum (Solimena *et al.*, 1988). Although high levels of anti-AGD antibodies (usually >1,000 U/mL) are found in 60% (Solimena *et al.*, 1990) to 80% (Baizabal-Carvalho and Jankovic, 2015; Rakocevic *et al.*, 2004) of SPS patients, it seems that monitoring serum or CSF antibody levels is of no clinical importance during therapy (Rakocevic *et al.*, 2004). Anti-GAD antibodies were also detected in other diseases and clinical conditions: DM1 (Rakocevic *et al.*, 2004; Solimena *et al.*, 1990), Batten disease (Ramirez-Montealegre *et al.*, 2005), type 1 autoimmune polyendocrinopathy syndrome (Murakami *et al.*, 2017), cerebellar

- DM1 – u około 30% osób z SPS
DM1 – in approx. 30% of patients with SPS
- Zapalenie tarczycy typu Hashimoto
Hashimoto's thyroiditis
- Choroba Gravesa–Basedowa
Graves' disease
- Niedokrwistość Addisona–Biermera
Addison–Biermer anaemia
- Zapalenie mózgu (anty-NMDAR+)
Encephalitis (anti-NMDAR+)
- Limbiczne zapalenie mózgu
Limbic encephalitis
- Padaczka
Epilepsy
- Celiakia
Celiac disease
- Miastenia
Myasthenia gravis
- Toczeń układowy
Systemic lupus erythematosus
- Bielactwo
Albinism
- Autoimmunologiczna retinopatia i zapalenie twardówki
Autoimmune retinopathy and scleritis

Tab. 4. Choroby autoimmunologiczne współwystępujące z SPS
Tab. 4. Autoimmune diseases in SPS

typu 1 (Murakami *et al.*, 2017), ataksji mózdzkowej (Honnorat *et al.*, 2001), padaczki (Brenner *et al.*, 2013; Obata *et al.*, 2017), padaczki z zaburzeniami poznawczymi (Vinke *et al.*, 2018), limbicznego zapalenia mózgu (Finelli, 2011). Wymienione wyżej neurologiczne prezentacje kliniczne razem z SPS są obecnie zaliczane do spektrum zespołów związanych z przeciwciałami skierowanymi przeciwko dekarboksylazie kwasu glutaminowego (Baizabal-Carvalho, 2019).

Jak już wspomniano, przeciwciała anty-GAD stwierdza się w około 80% przypadków świeżo rozpoznanej DM1 (Baekkeskov *et al.*, 1990) i SPS (Rakocevic *et al.*, 2004). Jednak w SPS stężenia są stukrotnie wyższe niż w DM1, a przeciwciała – skierowane przeciwko innemu fragmentowi/epitopowi GAD₆₅, co może odzwierciedlać większy udział komórek Th2 subpopulacji limfocytów CD4+ i odpowiedzi humoralnej w patogenezie SPS, podczas gdy w DM1 odpowiedź autoimmunologiczna jest związana z komórkami Th1 subpopulacji limfocytów CD4+ i cytotoksycznym efektem limfocytów T (Kim *et al.*, 1994). Powyższa różnica może także wynikać z prezentacji autoantygenów przez komórki beta trzustki za pomocą HLA klasy I, czego nie stwierdza się w przypadku neuronów GABA-ergicznymi (Baekkeskov *et al.*, 1990). Wykrycie przeciwciał anty-GAD u osoby zdrowej wyprzedza zwykle o wiele lat objawy cukrzycy (Tuomilehto *et al.*, 1994).

CHARAKTERYSTYKA GAD

Enzym, w stosunku do którego stwierdza się przeciwciała (anty-GAD), to dekarboksylaza kwasu glutaminowego. Katalizuje ona reakcję przekształcenia kwasu glutaminowego w kwas gamma-aminomasłowy (GABA) przy udziale kofaktora – fosforanu pirydoksalu z uwolnieniem cząsteczki dwutlenku węgla.

Neurony mają dwie izoformy omawianego białka: cytoplazmatyczną o masie 67 kDa (GAD₆₇) i synaptyczną o masie 65 kDa (GAD₆₅) (Ali *et al.*, 2011). Isoformy GAD są kodowane przez dwa różne geny: GAD₆₇ – przez *GAD1*, znajdujący się na ramieniu długim chromosomu drugiego (2q31.1), GAD₆₅ – przez *GAD2*, znajdujący się na ramieniu krótkim chromosomu dziesiątego (10p12) (Erlander *et al.*, 1991). *GAD1* i *GAD2* ulegają ekspresji w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN), w tych samych strukturach (Erlander *et al.*, 1991), co wskazuje na uczestniczenie w tym samym mechanizmie neuronalnym. Białko GAD₆₇ odpowiada za stałą produkcję GABA w neuronie, natomiast GAD₆₅ – za zwiększenie produkcji w zależności od potrzeb w synapsie (Ali *et al.*, 2011). Szybkość katalizowanej reakcji zależy do obecności kofaktora – fosforanu pirydoksalu, czyli aktywnej postaci witaminy B₆. W obecności fosforanu pirydoksalu szybkość reakcji jest około 15 razy większa. Dodatkowo wykazano, że GAD₆₅ występuje w komórce w 95% w formie związanej z witaminą, a GAD₆₇ – tylko w 72% (Battaglioli *et al.*, 2003),

ataxia (Honnorat *et al.*, 2001), epilepsy (Brenner *et al.*, 2013; Obata *et al.*, 2017), epilepsy with cognitive impairment (Vinke *et al.*, 2018), and limbic encephalitis (Finelli, 2011). The above mentioned clinical neurological presentations, along with SPS, are classified as a spectrum of disorders associated with antibodies against glutamic acid decarboxylase (Baizabal-Carvalho, 2019).

As already mentioned, anti-GAD antibodies are found in about 80% of cases of newly diagnosed DM1 (Baekkeskov *et al.*, 1990) and SPS (Rakocevic *et al.*, 2004). However, the levels in SPS are one hundred times higher than those in DM1, and the antibodies are directed against a different GAD₆₅ fragment/epitope, which may reflect higher involvement of the Th2 subset of CD4+ T cells and humoral response in the pathogenesis of SPS, whereas the autoimmune response in DM1 is associated with the Th1 subset of CD4+ T cells and cytotoxic effects of T cells (Kim *et al.*, 1994). This difference may also result from the presentation of autoantigens by the splenic B cells using class I HLA, which is not found in the case of GABAergic neurons (Baekkeskov *et al.*, 1990). Anti-GAD antibodies are usually detected in a healthy person many years before the onset of diabetic symptoms (Tuomilehto *et al.*, 1994).

GAD – CHARACTERISTICS

Glutamic acid decarboxylase is the enzyme against which antibodies (anti-GAD) are detected. It catalyses transformation of glutamate to gamma-aminobutyric acid (GABA) in the presence of a co-factor – pyridoxal phosphate, with the release of a carbon dioxide molecule.

Neurons express two isoforms of this protein: cytoplasmatic 67 kDa GAD (GAD₆₇) and synaptic 65 kDa GAD (GAD₆₅) (Ali *et al.*, 2011). GAD isoforms are encoded by two different genes: GAD₆₇ is encoded by *GAD1*, located on the long arm of chromosome 2 (2q31.1), GAD₆₅ is encoded by *GAD2* located on the short arm of chromosome 10 (10p12) (Erlander *et al.*, 1991). *GAD1* and *GAD2* are expressed in the same central nervous system (CNS) structures (Erlander *et al.*, 1991), which indicates their involvement in the same neural mechanism. GAD₆₇ is responsible for continuous synthesis of GABA in the neuron, whereas GAD₆₅ up-regulates this synthesis, depending on the synaptic demand (Ali *et al.*, 2011). The speed of catalysed reaction depends on the presence of a cofactor – pyridoxal phosphate, i.e. an active form of vitamin B₆. The reaction proceeds about 15 times faster in the presence of pyridoxal phosphate. It was additionally shown that 95% of GAD₆₅ and only 72% of GAD₆₇ may be found in a vitamin-bound form (Battaglioli *et al.*, 2003), which is probably the reason for the difference in GABA delivery rate. GAD₆₇ and GAD₆₅ isoforms have three functional domains: the middle and the C-terminal domain, which share 74% homology, and the N-terminal domain, which shares 25% homology. Although it remains unclear why GAD₆₇ is less likely to become an autoantigen, the causes may be associated with its spatial structure (Fenalti

co zapewne odpowiada za różnicę w szybkości dostarczania GABA. Izoformy GAD₆₇ i GAD₆₅ mają trzy funkcjonalne domeny: środkową i C-kończącą, które wykazują 74% homologii, oraz N-kończącą, która ma 25% homologii. Nie jest jasne, dlaczego GAD₆₇ rzadziej staje się autoantygenu, pewnych przesłanek można się jednak doszukać w strukturze przestrzennej (Fenalti i Buckle, 2010). Wiadomo, że przeciwciała anti-GAD₆₅ stwierdzone w SPS są skierowane przeciwko innemu epitopowi niż w DM1 (Hampe *et al.*, 2018; Raju *et al.*, 2005).

Efekt biologiczny przeciwciał anti-GAD zależy od miejsca/epitopu, z którym łączy się przeciwciało (Ali *et al.*, 2011). Zablokowanie różnych elementów białka/enzymu GAD wywiera różny wpływ na przekaźnictwo transmitters hamujących. Wpływ na przekaźnictwo GABA-ergiczne jako takie wykazano, o czym była już mowa, w przypadku SPS paraneoplastycznego z przeciwciałami anti-GAD i anti-Ri. Autorzy doniesienia podkreślali, że w PMR doszło do zaburzenia równowagi między glutaminianem a GABA (Thümen i Moser, 2010). Sam efekt hamowania aktywności enzymu GAD obserwowano już *in vitro* w 1998 roku, kiedy to surowica z przeciwciałami anti-GAD pobrana od pacjentów z SPS zmniejszała produkcję GABA w ekstraktach z mózdków szczurów w porównaniu z grupą kontrolną (surowica od zdrowych dawców krwi) i surowicą pacjentów z DM1. Opisany efekt zależał od stężenia przeciwciał anti-GAD i obecności przeciwciał anti-GAD₆₅, nie zależał natomiast od obecności przeciwciał anti-GAD₆₇ (Dinkel *et al.*, 1998). Zmniejszenie stężenia GABA w niektórych rejonach OUN u pacjentów z SPS wykazano za pomocą spektroskopii rezonansu magnetycznego. Stwierdzono spadek stężenia GABA w rejonach kory ruchowej i korze płata potylicznego – różnice były szczególnie widoczne u pacjentów poruszających się na wózku lub pozostających w łóżku (Levy *et al.*, 2005).

KRYPTOGENNA POSTAĆ SPS

Kryptogenna postać SPS definiowana jest jako spełniająca kryteria kliniczne (tab. 5), ale przy braku przeciwciał towarzyszących SPS i braku współwystępującego nowotworu (Sarva *et al.*, 2016). Nie wszyscy autorzy wyróżniają ten rodzaj SPS. Trzeba jednak zadać pytanie, czy mutacje albo polimorfizmy w genach zaangażowanych w produkcję przekaźników hamujących mogą powodować podobny fenotyp. Oczywiście należałoby się spodziewać, że dolegliwości będą obecne od urodzenia. Opisano jedną rodzinę pochodzącą z Pakistanu, w której rozpoznano autosomalnie recesywną formę „porażenia mózgowego” i stwierdzono w genie *GAD1* homozygotyczną mutację (Lynex *et al.*, 2004). Być może niektóre przypadki zakwalifikowane jako kryptogenne to w istocie przypadki uwarunkowane genetycznie lub związane z jeszcze niezidentyfikowanymi przeciwciałami, a być może rozpoznanie postaci kryptogennej wynika z niedoskonałości technik badawczych.

and Buckle, 2010). It is known that anti-GAD₆₅ antibodies found in the SPS are directed against a different epitope than those in DM1 (Hampe *et al.*, 2018; Raju *et al.*, 2005).

The biological effect of anti-GAD antibodies depends on the site/epitope to which they bind (Ali *et al.*, 2011). Blocking different elements of GAD protein/enzyme has different effects on the transmission of inhibitory neurotransmitters. As already mentioned, the effects on GABAergic transmission as such have been demonstrated in PSPS with anti-GAD and anti-Ri antibodies. It was emphasised by the authors of this report that an imbalance between glutamate and GABA occurred in the CSF (Thümen and Moser, 2010). The inhibitory effects on GAD activity were already observed *in vitro* in 1998, when the serum containing anti-GAD antibodies, which was sampled from SPS patients, reduced GABA synthesis in rat cerebellum extracts compared to controls (serum from healthy blood donors) and DM1 patients' serum. The described effects depended on the levels of anti-GAD antibodies and the presence of anti-GAD₆₅, and were independent of the presence of anti-GAD₆₇ antibodies (Dinkel *et al.*, 1998). Reduced GABA levels were shown in some CNS regions in SPS patients using magnetic resonance spectroscopy. Decreased GABA levels were also found in the motor and occipital cortex – the differences were particularly pronounced in patients using wheelchairs and bedridden patients (Levy *et al.*, 2005).

CRYPTOGENIC SPS

Cryptogenic SPS is defined as SPS meeting the clinical criteria (Tab. 5), but lacking in SPS-specific antibodies or overlapping malignancies (Sarva *et al.*, 2016). This type of SPS is not distinguished by all authors. However, a question should be asked whether the mutations and polymorphisms in the genes involved in the production of inhibitory neurotransmitters can induce a similar phenotype. Naturally, the symptoms should be evident from birth. One family (in Pakistan) was described, where an autosomal recessive form of “cerebral palsy” was diagnosed, and a homozygous mutation in *GAD1* was identified (Lynex *et al.*, 2004). Perhaps some cases qualified as cryptogenic are in fact genetically determined or associated with so far unidentified antibodies, or perhaps the diagnosis of cryptogenic SPS results from imperfect research techniques.

DIAGNOSTIC CRITERIA AND DIFFERENTIAL DIAGNOSIS

The symptoms of SPS may be classified into two main clinical presentations: 1) the stiffness of the trunk or the limb muscles due to simultaneous agonistic and antagonistic muscle contraction, and 2) overlapping episodic spasms in the absence of pyramidal and extrapyramidal signs (Dalakas, 2009).

It was reported in one study on the natural course of the disease that stiffness in the distal limb was the most common first symptom (33%), followed by increased paraspinal

Duże kryteria*Large diagnostics criteria*

1. Sztywność mięśni osiowych oraz kończyn, szczególnie widoczna w mięśniach brzucha i mięśniach przykręgosłupowych w odcinku piersiowo-lędźwiowym, prowadząca do hiperlordozy
Axial and limb muscle stiffness, particularly pronounced in the thoracolumbar paraspinal and abdominal muscles, leading to hyperlordosis
2. Występowanie bolesnych kurczy/spazmów wywołanych nieoczekiwanymi dźwiękami, stresem lub dotykiem
Painful cramps/spasms triggered by unexpected sounds, stress or touch
3. W elektromiografii występowanie ciągłej aktywności jednostki motorycznej w mięśniach agonistycznych i antagonistycznych
Continuous motor unit activity in agonist and antagonist muscle in electromyography
4. Brak innych przyczyn wyjaśniających sztywność
Absence of other evidence that may explain the rigidity

Małe kryteria*Small diagnostics criteria*

1. Pozytywny status anti-GAD₆₅ (lub anti-amfifizyny) w surowicy – określony za pomocą metod immunocytochemicznych, badania techniką Western blot lub metod radioimmunologicznych
Serum positivity for anti-GAD₆₅ (or anti-amphiphysin) antibodies – based on immunocytochemistry, Western blot analysis or radioimmunology
2. Kliniczna odpowiedź na benzodwiazepiny
Clinical response to benzodiazepines

Tab. 5. Kryteria diagnostyczne (Dalakas, 2009)

Tab. 5. Diagnostic criteria (Dalakas, 2009)

KRYTERIA ROZPOZNANIA I DIAGNOSTYKA RÓŻNICOWA

Objawy SPS można sprowadzić do dwóch głównych prezentacji klinicznych: 1) sztywności mięśni tułowia lub mięśni kończyn wynikającej z jednoczesnego napięcia mięśni agonistycznych i antagonistycznych oraz 2) nałożonych na ten obraz chorobowy epizodycznych kurczy/spazmów (*spasms*) – przy braku wykładników zajęcia układu piramidowego i pozapiramidowego (Dalakas, 2009).

W jedynym badaniu dotyczącym naturalnego przebiegu choroby najczęstszym pierwszym objawem okazała się sztywność w dystalnej części kończyny (33%), a kolejnym – wzmożone napięcie mięśniowe w mięśniach przykręgosłupowych w okolicy lędźwiowo-krzyżowej (28%). Jeśli pierwsze objawy dotyczyły mięśni przykręgosłupowych, to hiperlordoza i problemy z chodzeniem były obecne u 68% pacjentów. Bóle związane ze sztywnością i kurczami raportowali wszyscy uczestnicy badania. Interesującą obserwacją był też fakt, że objawy mózdzkowe (dysmetria, ataksja chodu, oczopląs) przy braku objawów sztywności mięśni przyosiowych stwierdzano jako pierwsze u 9% chorych (wszyscy anti-GAD-pozytywni) i w ciągu 5 lat rozwinęli oni typowe objawy SPS (Rakocevic *et al.*, 2019). Powyższe dane wskazują, że objawy choroby ewoluują w czasie.

Diagnozę klasycznej postaci SPS można postawić tylko na podstawie prezentacji klinicznej (tab. 5), a wykrycie przeciwciał anti-GAD lub/i przeciwko amfifizynie oraz dobra reakcja na benzodwiazepiny wspomagają rozpoznanie. Stwierdzenie przeciwciał anti-GAD nie jest niezbędne również w przypadku wariantów SPS i PERM (*progressive encephalomyelitis with rigidity*

muscle tone in the lumbosacral region (28%). If the first manifestations occurred in the paraspinal muscles, hyperlordosis and difficulty walking were present in 68% of patients. Pain associated with stiffness and cramps was reported by all study participants. Interestingly, cerebellar manifestations (asymmetry, gait ataxia, nystagmus) without paraxial muscle stiffness were found to be first symptoms in 9% of patients (all anti-GAD-positive patients), who developed typical signs of SPS within 5 years (Rakocevic *et al.*, 2019). These data indicate symptom evolution in time.

The diagnosis of classical SPS can be made only based on the clinical presentation (Tab. 5), but it may be supported by the presence of anti-GAD and/or anti-amphiphysin antibodies and good response to benzodiazepines. Detection of anti-GAD antibodies is also not necessary in SPS variants and progressive encephalomyelitis with rigidity and myoclonus (PERM) (Baizabal-Carvalho, 2019). According to Dalakas (2009), overlapping autoimmune diseases (Tab. 4) also increase the risk of SPS. Differential diagnosis (Tab. 6), including malignancies to rule out PSPS, should be considered.

Differential diagnosis should also include dystonia, spasticity, tetanus, neuromyotonia and Parkinson's syndromes (Andreadou *et al.*, 2007; Badzek *et al.*, 2013; Baizabal-Carvalho, 2019; Rakocevic *et al.*, 2019). Patients presenting with SPS symptoms may be misdiagnosed with a psychiatric syndrome with dominant anxiety symptoms (Dalakas, 2009; Henningsen *et al.*, 1996; Ozer *et al.*, 2009; Rakocevic *et al.*, 2019). Patients with anxiety are usually prescribed benzodiazepines, which alleviates SPS symptoms and thus consolidates the misdiagnosis (Andreadou *et al.*, 2007). At the same time, about 44% of patients with SPS are diagnosed with specific phobias associated with situations that may

and myoclonus – postępujące zapalenie mózgu i rdzenia kręgowego ze sztywnością i miokloniami) (Baizabal-Carvalho, 2019). Według Dalakasa (2009) współistnienie chorób autoimmunologicznych (tab. 4) także zwiększa prawdopodobieństwo rozpoznania SPS. Warto dodatkowo przeprowadzić diagnostykę różnicową (tab. 6), w tym diagnostykę w kierunku nowotworu, aby wykluczyć postać paraneoplastyczną.

Diagnostyka różnicowa powinna też uwzględniać dystonię, spastyczność, tężec, neuromiotonię i zespoły parkinsonowskie (Andreadou *et al.*, 2007; Badzek *et al.*, 2013; Baizabal-Carvalho, 2019; Rakocevic *et al.*, 2019). Pacjenci z dolegliwościami związanymi z SPS mogą mieć mylnie rozpoznany zespół psychiatryczny z wiodącymi objawami lękowymi (Dalakas, 2009; Henningsen *et al.*, 1996; Ozer *et al.*, 2009; Rakocevic *et al.*, 2019). Objawy lękowe skłaniają do przepisywania leków z grupy benzodwiazepin, co przynosi ulgę osobom z SPS i wspiera błędną diagnozę (Andreadou *et al.*, 2007). Zarazem jednak u około 44% pacjentów z SPS stwierdza się specyficzne fobie, związane z sytuacjami, które mogą wyzwalać objawy SPS (przykładowo przejście przez pasy) (Henningsen i Meinck, 2003). W literaturze opisywane są ponadto przypadki

trigger SPS symptoms (e.g. crossing the street at zebra crossing) (Henningsen and Meinck, 2003). Furthermore, cases of SPS initially diagnosed as multiple sclerosis may be found in literature: 5 out of 100 patients in the Johns Hopkins Hospital were initially diagnosed with multiple sclerosis and received immunomodulation therapy (Sabatino and Newsome, 2017).

TREATMENT

The treatment should be three-layered, including 2) immunomodulation, 2) symptomatic treatment, and 3) monitoring, detection and treatment of overlapping autoimmune or neoplastic diseases.

So far, very few clinical trials comparing the effects of pharmacotherapy vs. placebo have been conducted. A study using intravenous (IV) immunoglobulins assessed treatment outcomes in a group of 16 patients with SPS (anti-GAD-positive). At baseline, half of the patients received IV immunoglobulins, and the other half were given placebo. After 3 months of treatment and a one-month wash-out period, the patients started on placebo were put on immunoglobulins, whereas those on immunoglobulins received

	SPS klasyczny <i>Classical SPS</i>	SPS miejscowy/wariant <i>Focal SPS/SPS variant</i>	PERM <i>PERM</i>	Postać paraneoplastyczna <i>Paraneoplastic</i>
Początek objawów [lata] <i>Symptom onset [years]</i>	20–50	20–60	30–60	21–81
K/M <i>F/M</i>	2–3:1	2:1	1:1	3:1
Częstość występowania anty-GAD <i>Frequency of anti-GAD</i>	60–80%	60%	Okolo 20% <i>About 20%</i>	47%
Częstość cukrzycy <i>Frequency of diabetes</i>	30%	20%	5%	5%
Zajęcie OUN <i>CNS involvement</i>	-	-	+	-
Przeciwciała towarzyszące <i>The accompanying antibodies</i>	Anty-GlyR Anty-amfifizyna Anty-GABA _A APR Anty-gefiryna Anti-GlyR Anti-amphiphysin Anti-GABA _A APR Anti-gephyrin	Anty-amfifizyna Anti-amphiphysin	Anty-GlyR Anty-DPPX Anty-Ri Anti-GlyR Anti-DPPX Anti-Ri	Anty-amfifizyna Anty-GlyR Anty-gefiryna Anty-Ri Anti-amphiphysin Anti-GlyR Anti-gephyrin Anti-Ri
Minimalne wymagania rozpoznania <i>Minimal diagnostic requirements</i>	Tylko prezentacja kliniczna <i>Clinical presentation alone</i>	Prezentacja kliniczna + anty-GAD <i>Clinical presentation + anti-GAD</i>	Prezentacja kliniczna + anty-GAD i/lub anty-GlyR <i>Clinical presentation + anti-GAD and/or anti-GlyR</i>	Obecność nowotworu + prezentacja kliniczna <i>Malignancy + clinical presentation</i>
Nowotwór towarzyszący (postać paraneoplastyczna) <i>Overlapping malignancy (paraneoplastic)</i>	5%	10–15%	20%	100%

Tab. 6. Diagnostyka różnicowa wariantów SPS (na podstawie: Baizabal-Carvalho, 2019; Sarva *et al.*, 2016; zmodyfikowane)
Tab. 6. Differential diagnosis of SPS variants (based on Baizabal-Carvalho, 2019; Sarva *et al.*, 2016; modified)

SPS pierwotnie rozpoznanego jako stwardnienie rozsiane: wśród 100 pacjentów z SPS z Johns Hopkins Hospital pięciu chorych miało wcześniej postawioną diagnozę stwardnienia rozsianego, w związku z czym część osób leczono immunomodulacyjnie (Sabatino i Newsome, 2017).

LECZENIE

Terapia powinna przebiegać jednocześnie na trzech płaszczyznach, a są to: 1) immunomodulacja, 2) leczenie objawowe oraz 3) monitorowanie, wykrycie i leczenie skojarzonych chorób autoimmunologicznych lub nowotworowych.

Przeprowadzono dotąd bardzo niewiele badań klinicznych, w których efekty działania leków porównywano z placebo. W badaniu z użyciem immunoglobulin podawanych dożylnie (*i.v.*) analizowano efekty leczenia w grupie 16 chorych z SPS (anty-GAD-dodatnich). Na początku połowa pacjentów otrzymywała immunoglobuliny *i.v.*, a druga połowa – placebo. Po 3 miesiącach leczenia i miesięcznym okresie wypłukiwania leku osobom, którym najpierw podawano placebo, zaczęto podawać immunoglobuliny, a chorym, którym podawano immunoglobuliny – placebo. W grupie pierwotnie otrzymującej placebo w ciągu 3 miesięcy uzyskano stabilizację w zakresie średniej rozkładu punktów sztywności (*mean distribution-of-stiffness scores*), a średnia punktów zmniejszyła się istotnie statystycznie po zmianie na immunoglobuliny ($p = 0,01$). Z kolei w grupie otrzymującej na początku immunoglobuliny stwierdzono spadek w zakresie średniej rozkładu punktów sztywności ($p = 0,02$). Po zmianie leczenia na placebo zaobserwowano wzrost średniej, ale nie wróciła ona do poziomu wyjściowego (Dalakas *et al.*, 2001).

W 2017 roku opublikowano badanie z zastosowaniem rituksimabu, którego efekt po 6 miesiącach od podania był porównywalny do efektu uzyskanego w grupie placebo. Należy zwrócić uwagę, że część chorych leczonych rituksimabem odniosła jednak korzyść, choć nie udało się tego wykazać statystycznie – prawdopodobnie z uwagi na efekt placebo lub/i niedoskonałość skal oceniających pacjenta (Dalakas *et al.*, 2017). Niektórzy autorzy donoszą o skuteczności leczenia rituksimabem po niepowodzeniu wcześniej zastosowanych terapii (Fekete i Jankovic; 2012; Zdziarski, 2015).

Plazmafereza jest uznawana za efektywną metodę leczniczą również w przypadku SPS (Schröder *et al.*, 2009), lecz w tym wskazaniu klinicznym nie doczekała się randomizowanych badań z grupą placebo. Skuteczność metody sugerują pojedyncze doniesienia (De la Casa-Fages *et al.*, 2013; Hao *et al.*, 1999; Nakamagoe *et al.*, 1995; Shariatmadar i Noto, 2001).

Leczenie objawowe sztywności i napadów kurczów można prowadzić za pomocą leków wpływających na receptor dla GABA, takich jak benzodiazepiny (agoniści receptora typu A) i baklofen (agonista receptora typu B), oraz leków przeciwpadaczkowych.

placebo instead. Stabilisation in the mean distribution-of-stiffness scores and a statistically significant reduction in the mean score were achieved after 3 months in the group initially receiving placebo after a switch to immunoglobulins ($p = 0.01$). A drop in the mean distribution-of-stiffness scores was found in the group receiving immunoglobulins at baseline ($p = 0.02$). Although an increase in the mean was observed after a switch from the treatment to placebo, it did not return to baseline (Dalakas *et al.*, 2001).

In 2017, a study using rituximab, which yielded effects similar to those of placebo 6 months after treatment onset, was published. It should be noted that some of the patients on rituximab benefited from the therapy; however, this could not be demonstrated statistically, probably due to the placebo effect and/or imperfect patient assessment scales (Dalakas *et al.*, 2017). Some authors have reported the efficacy of rituximab after previous therapeutic failures (Fekete and Jankovic; 2012; Zdziarski, 2015).

Although plasmapheresis is also considered an effective therapeutic approach in SPS (Schröder *et al.*, 2009), no randomised placebo-controlled trials have been conducted for this indication so far. The efficacy of this method has been suggested in a few reports (De la Casa-Fages *et al.*, 2013; Hao *et al.*, 1999; Nakamagoe *et al.*, 1995; Shariatmadar and Noto, 2001).

Symptomatic treatment of stiffness and spasms may employ drugs interacting with the GABA receptor, such as benzodiazepines (type A receptor agonists) and baclofen (type B receptor agonists) as well as anticonvulsants.

The response to benzodiazepines is important not only for the patient, but also for the diagnosing physician, as reflected in the diagnostic criteria (Tab. 5). In a cohort study, patients treated with benzodiazepines, mainly diazepam at 40 mg (dosage range: 5–360 mg/day), benefited from the therapy by showing reduced stiffness and a lower number of spasms (McKeon *et al.*, 2012). Oral baclofen was used as an adjunct treatment at a dose of 60 mg/day (dosage range: 7.5–160 mg), and improvement was reported by 70–80% of patients (McKeon *et al.*, 2012). A similar role of baclofen may be found when analysing single case reports and/or case series (Sarva *et al.*, 2016).

Two smaller studies in SPS patients showed the efficacy of levetiracetam in reducing stiffness (Sechi *et al.*, 2008; Shimborg *et al.*, 2008).

Patients with SPS should not receive tricyclic antidepressants to relieve the symptoms of depression due to the possible increase in stiffness (Meinck *et al.*, 1984).

Other therapies mentioned in literature have not been tested in clinical trials, and are therefore used rather due to their mechanism of action (Tab. 7).

CONCLUSIONS

Stiff-person syndrome is a rare disease posing diagnostic difficulties. It may cause diagnostic errors and, consequently, delay proper therapy and search for potential

Odpowiedź na benzodwazepiny jest ważna z perspektywy nie tylko pacjenta, lecz także lekarza diagnozującego, co znalazło odzwierciedlenie w kryteriach diagnostycznych (tab. 5). W badaniu kohortowym pacjenci leczeni benzodwazepinami, głównie diazepamem w średniej dawce 40 mg (zakres dawek 5–360 mg/dobę), odnosili korzyść w postaci zmniejszenia sztywności oraz ilości napadów kurczy (McKeon *et al.*, 2012). Doustny baklofen był używany jako leczenie wspomagające w dawce 60 mg/dobę (zakres dawek 7,5–160 mg) i 70–80% pacjentów zgłaszało poprawę po zastosowaniu leku (McKeon *et al.*, 2012). Podobną rolę baklofenu można stwierdzić, zestawiając opisy pojedynczych przypadków i/lub serii przypadków (Sarva *et al.*, 2016).

W dwóch niewielkich badaniach u pacjentów z SPS wykazano skuteczność lewetiracetamu w łagodzeniu objawów sztywności (Sechi *et al.*, 2008; Shimberg *et al.*, 2008).

U pacjentów z SPS nie powinno się stosować trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych w celu łagodzenia objawów depresji – z uwagi na możliwość nasilenia sztywności (Meinck *et al.*, 1984).

Pozostałe leki wymieniane w literaturze nie doczekały się dotychczas badań klinicznych, są więc stosowane raczej ze względu na mechanizm działania (tab. 7).

WNIOSKI

Podsumowując, należy stwierdzić, że zespół sztywności uogólnionej jest schorzeniem rzadkim, którego rozpoznanie następuje z trudnością. Prowadzi to niekiedy do pomyłek diagnostycznych, a tym samym do opóźnienia prawidłowej terapii i poszukiwania ewentualnego nowotworu, co może mieć fatalne konsekwencje. Jednocześnie trzeba podkreślić, że z uwagi na rzadkość występowania choroby trudno przeprowadzić duże badania, które pozwoliłyby sformułować definitywne wnioski na temat zarówno patogenez, jak i leczenia. Z pewnością przyszłość przyniesie jeszcze wiele ciekawych i niespodziewanych odkryć dotyczących SPS.

Konflikt interesów

Autor nie zgłasza żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.

Lek <i>Pharmacotherapy</i>	Dawka <i>Dose</i>
Diazepam <i>Diazepam</i>	5–100 mg/dobę 5–100 mg/day
Klonazepam <i>Clonazepam</i>	2,5–6 mg/dobę 2.5–6 mg/day
Alprazolam <i>Alprazolam</i>	2–4 mg/dobę 2–4 mg/day
Tizanidyna <i>Tizanidine</i>	6–36 mg/dobę 6–36 mg/day
Baklofen p.o. <i>Oral baclofen</i>	10–60 mg/dobę 10–60 mg/day
Baklofen intratekalnie <i>Intrathecal baclofen</i>	50–150 µg/dobę 50–150 µg/day
Propofol <i>Propofol</i>	15–30 µg/kg, bolus 15–30 µg/kg, bolus
Dantrolen <i>Dantrolene</i>	200 mg/dobę (50 mg co 6 godzin) 200 mg/day (50 mg every 6 hours)
Toksyna botulinowa <i>Botulinum toxin</i>	Różna Variable
Lewetiracetam <i>Levetiracetam</i>	1000–2000 mg/dobę 1,000–2,000 mg/day
Pregabalina <i>Pregabalin</i>	150–300 mg/dobę 150–300 mg/day
Gabapentyna <i>Gabapentin</i>	900–2700 mg/dobę 900–2,700 mg/day
Tiagabina <i>Tiagabine</i>	4–8 mg/dobę 4–8 mg/day
Kwas walproinowy <i>Valproic acid</i>	600–1200 mg/dobę 600–1,200 mg/day
Immunoglobuliny i.v. <i>IV immunoglobulins</i>	2 g/kg w 2–5 dni 2 g/kg within 2–5 days
Rituksimab <i>Rituximab</i>	375 mg/m ² 375 mg/m ²
Plazmafereza <i>Plasmapheresis</i>	5 PF w ciągu 1–2 tygodni 5 PF within 1–2 weeks
Prednizon <i>Prednisone</i>	50–60 mg/dobę 50–60 mg/day
Mykofenolan mofetylu <i>Mycophenolate mofetil</i>	2 g/dobę 2 g/day
Takrolimus <i>Tacrolimus</i>	3 mg/dobę 3 mg/day
Cyklofosfamid <i>Cyclophosphamide</i>	1–5 mg/kg/dobę 1–5 mg/kg/day
Azatiopryna <i>Azathioprine</i>	1–2,5 mg/kg/dobę 1–2.5 mg/kg/day
Metotreksat <i>Methotrexate</i>	15–20 mg/dobę 15–20 mg/day

Tab. 7. Leki stosowane w leczeniu SPS (na podstawie: Baizabal-Carvalho, 2019; Baizabal-Carvalho i Jankovic, 2015)

Tab. 7. *Pharmacotherapy for SPS (based on Baizabal-Carvalho, 2019; Baizabal-Carvalho and Jankovic, 2015)*

malignancy, which may have disastrous consequences. At the same time, it should be emphasised that the rarity of the disease makes it difficult to conduct large research that would allow for clear conclusions on the pathogenesis and treatment. However, the future will certainly bring many interesting and unexpected discoveries about SPS.

Piśmiennictwo / References

- de Albóniga-Chindurza A, Riva E, Jiménez-Huete A et al.: Paraneoplastic stiff person syndrome with small cell carcinoma of the bladder and anti-Ri antibodies. *Clin Neurol Neurosurg* 2018; 173: 194–195.
- Ali F, Rowley M, Jayakrishnan B et al.: Stiff-person syndrome (SPS) and anti-GAD-related CNS degenerations: protean additions to the autoimmune central neuropathies. *J Autoimmun* 2011; 37: 79–87.
- Andreadou E, Kattoulas E, Sfagos C et al.: Stiff person syndrome: avoiding misdiagnosis. *Neurol Sci* 2007; 28: 35–37.
- Badzek S, Miletic V, Prejac J et al.: Paraneoplastic stiff person syndrome associated with colon cancer misdiagnosed as idiopathic Parkinson's disease worsened after capecitabine therapy. *World J Surg Oncol* 2013; 11: 224.
- Baekkeskov S, Aanstoot HJ, Christgau S et al.: Identification of the 64K autoantigen in insulin-dependent diabetes as the GABA-synthesizing enzyme glutamic acid decarboxylase. *Nature* 1990; 347: 151–156.
- Baizabal-Carvallo JF: The neurological syndromes associated with glutamic acid decarboxylase antibodies. *J Autoimmun* 2019; pii: S0896-8411(19)30122-2.
- Baizabal-Carvallo JF, Jankovic J: Stiff-person syndrome: insights into a complex autoimmune disorder. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015; 86: 840–848.
- Battaglioli G, Liu H, Martin DL: Kinetic differences between the isoforms of glutamate decarboxylase: implications for the regulation of GABA synthesis. *J Neurochem* 2003; 86: 879–887.
- Betz H: Gephyrin, a major player in GABAergic postsynaptic membrane assembly? *Nat Neurosci* 1998; 1: 541–543.
- Blum P, Jankovic J: Stiff-person syndrome: an autoimmune disease. *Mov Disord* 1991; 6: 12–20.
- Brenner T, Sills GJ, Hart Y et al.: Prevalence of neurologic autoantibodies in cohorts of patients with new and established epilepsy. *Epilepsia* 2013; 54: 1028–1035.
- Butler MH, Hayashi A, Ohkoshi N et al.: Autoimmunity to gephyrin in Stiff-Man syndrome. *Neuron* 2000; 26: 307–312.
- Clardy SL, Lennon VA, Dalmau J et al.: Childhood onset of stiff-man syndrome. *JAMA Neurol* 2013; 70: 1531–1536.
- Dalakas MC: Stiff person syndrome: advances in pathogenesis and therapeutic interventions. *Curr Treat Options Neurol* 2009; 11: 102–110.
- Dalakas MC, Fujii M, Li M et al.: High-dose intravenous immune globulin for stiff-person syndrome. *N Engl J Med* 2001; 345: 1870–1876.
- Dalakas MC, Rakocevic G, Dambrosia JM et al.: A double-blind, placebo-controlled study of rituximab in patients with stiff person syndrome. *Ann Neurol* 2017; 82: 271–277.
- De la Casa-Fages B, Anaya F, Gabriel-Ortemberg M et al.: Treatment of stiff-person syndrome with chronic plasmapheresis. *Mov Disord* 2013; 28: 396–397.
- Dinkel K, Meinck HM, Jury KM et al.: Inhibition of γ -aminobutyric acid synthesis by glutamic acid decarboxylase autoantibodies in stiff-man syndrome. *Ann Neurol* 1998; 44: 194–201.
- Drozdowski W, Kułakowska A: Zespół sztywności uogólnionej. *Aktualn Neurol* 2004; 4: 56–59.
- Drozdowski W, Kułakowska A, Pogorzelski R: [Stiff man syndrome successfully controlled with glucocorticoids and GABA-ergic drug administration: case report]. *Neurol Neurochir Pol* 2003; 37: 721–728.
- Erlander MG, Tillakaratne NJ, Feldblum S et al.: Two genes encode distinct glutamate decarboxylases. *Neuron* 1991; 7: 91–100.
- Fekete R, Jankovic J: Childhood stiff-person syndrome improved with rituximab. *Case Rep Neurol* 2012; 4: 92–96.
- Fenalti G, Buckle AM: Structural biology of the GAD autoantigen. *Autoimmun Rev* 2010; 9: 148–152.
- Finelli PF: Autoimmune limbic encephalitis with GAD antibodies. *Neurohospitalist* 2011; 1: 178–181.
- Folli F, Solimena M, Cofield R et al.: Autoantibodies to a 128-kd synaptic protein in three women with the stiff-man syndrome and breast cancer. *N Engl J Med* 1993; 328: 546–551.

Conflict of interest

The author does not report any financial or personal connections with other persons or organisations, which might negatively affect the contents of this publication and/or claim authorship rights to this publication.

- Galli JR, Austin SD, Greenlee JE et al.: Stiff person syndrome with anti-GAD65 antibodies within the national veterans affairs health administration. *Muscle Nerve* 2018; 58: 801–804.
- Hampe CS, Radtke JR, Wester A et al.: Reduced display of conformational epitopes in the N-terminal truncated GAD65 isoform: relevance for people with stiff person syndrome or DQ8/8-positive Type 1 diabetes mellitus. *Diabet Med* 2018. DOI: 10.1111/dme.13827.
- Hao W, Davis C, Hirsch IB et al.: Plasmapheresis and immunosuppression in stiff-man syndrome with type 1 diabetes: a 2-year study. *J Neurol* 1999; 246: 731–735.
- Henningsen P, Meinck HM: Specific phobia is a frequent non-motor feature in stiff man syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74: 462–465.
- Henningsen P, Clement U, Küchenhoff J et al.: Psychological factors in the diagnosis and pathogenesis of stiff-man syndrome. *Neurology* 1996; 47: 38–42.
- Honnorat J, Saiz A, Giometto B et al.: Cerebellar ataxia with anti-glutamic acid decarboxylase antibodies: study of 14 patients. *Arch Neurol* 2001; 58: 225–230.
- Kim J, Namchuk M, Bugawan T et al.: Higher autoantibody levels and recognition of a linear NH₂-terminal epitope in the autoantigen GAD₆₅, distinguish stiff-man syndrome from insulin-dependent diabetes mellitus. *J Exp Med* 1994; 180: 595–606.
- Levy LM, Levy-Reis I, Fujii M et al.: Brain γ -aminobutyric acid changes in stiff-person syndrome. *Arch Neurol* 2005; 62: 970–974.
- Lynex CN, Carr IM, Leek JP et al.: Homozygosity for a missense mutation in the 67 kDa isoform of glutamate decarboxylase in a family with autosomal recessive spastic cerebral palsy: parallels with Stiff-Person Syndrome and other movement disorders. *BMC Neurol* 2004; 4: 20.
- McKeon A, Robinson MT, McEvoy KM et al.: Stiff-man syndrome and variants: clinical course, treatments, and outcomes. *Arch Neurol* 2012; 69: 230–238.
- Meinck HM, Ricker K, Conrad B: The stiff-man syndrome: new pathophysiological aspects from abnormal exteroceptive reflexes and the response to clomipramine, clonidine, and tizanidine. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1984; 47: 280–287.
- 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: 421–427.
- Murakami R, Kawai T, Meguro S et al.: A case of autoimmune polyendocrine syndrome type I with strong positive GAD antibody titer, followed up with glucose tolerance measured by oral glucose tolerance test. *Neuro Endocrinol Lett* 2017; 37: 540–542.
- Murinson BB, Guarnaccia JB: Stiff-person syndrome with amphiphysin antibodies: distinctive features of a rare disease. *Neurology* 2008; 71: 1955–1958.
- Nakamagoe K, Ohkoshi N, Hayashi A et al.: [Marked clinical improvement by plasmapheresis in a patient with stiff-man syndrome: a case with a negative anti-GAD antibody]. *Rinsho Shinkeigaku* 1995; 35: 897–900.
- Obata A, Kutoku Y, Sunada Y et al.: Temporal lobe epilepsy associated with GAD autoimmunity. *Acta Diabetol* 2017; 54: 321–323.
- Ozer S, Ozcan H, Dinç GS et al.: [Two stiff person cases misdiagnosed as conversion disorder]. *Turk Psikiyatri Derg* 2009; 20: 392–397.
- Pittock SJ, Lucchinetti CF, Parisi JE et al.: Amphiphysin autoimmunity: paraneoplastic accompaniments. *Ann Neurol* 2005; 58: 96–107.
- Prior P, Schmitt B, Grenningloh G et al.: Primary structure and alternative splice variants of gephyrin, a putative glycine receptor-tubulin linker protein. *Neuron* 1992; 8: 1161–1170.

- Raju R, Foote J, Banga JP et al.: Analysis of GAD65 autoantibodies in Stiff-Person syndrome patients. *J Immunol* 2005; 175: 7755–7762.
- Rakocevic G, Alexopoulos H, Dalakas MC: Quantitative clinical and autoimmune assessments in stiff person syndrome: evidence for a progressive disorder. *BMC Neurol* 2019; 19: 1.
- Rakocevic G, Raju R, Dalakas MC et al.: Anti-glutamic acid decarboxylase antibodies in the serum and cerebrospinal fluid of patients with stiff-person syndrome: correlation with clinical severity. *Arch Neurol* 2004; 61: 902–904.
- Ramirez-Montealegre D, Chattopadhyay S, Curran TM et al.: Autoimmunity to glutamic acid decarboxylase in the neurodegenerative disorder Batten disease. *Neurology* 2005; 64: 743–745.
- Sabatino JJ Jr, Newsome SD: Stiff person syndrome masquerading as multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2017; 372: 297–299.
- Sarva H, Deik A, Ullah A et al.: Clinical spectrum of stiff person syndrome: a review of recent reports. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)* 2016; 6: 340.
- Schröder A, Linker RA, Gold R: Plasmapheresis for neurological disorders. *Expert Rev Neurother* 2009; 9: 1331–1339.
- Sechi G, Barrocu M, Piluzza MG et al.: Levetiracetam in stiff-person syndrome. *J Neurol* 2008; 255: 1721–1725.
- Shariatmadar S, Noto TA: Plasma exchange in stiff-man syndrome. *Ther Apher* 2001; 5: 64–67.
- Shimberg WR, Patel NB, Sullivan KL et al.: Levetiracetam for stiff-person syndrome: report of 2 patients. *Clin Neuropharmacol* 2008; 31: 301–302.
- Solimena M, Folli F, Aparisi R et al.: Autoantibodies to GABA-ergic neurons and pancreatic beta cells in stiff-man syndrome. *N Engl J Med* 1990; 322: 1555–1560.
- Solimena M, Folli F, Denis-Donini S et al.: Autoantibodies to glutamic acid decarboxylase in a patient with stiff-man syndrome, epilepsy, and type I diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1988; 318: 1012–1020.
- Szczepańska-Szerej A, Kulka M, Wojczal J et al.: [Botulinum toxin A in the treatment of stiff man syndrome]. *Neurol Neurochir Pol* 2003; 37 Suppl 5: 175–181.
- Thümen A, Moser A: An uncommon paraneoplastic Ri-positive opsoclonus-myoclonus-like syndrome and stiff-person syndrome with elevated glutamate/GABA ratio in the cerebrospinal fluid after breast cancer. *J Neurol* 2010; 257: 1215–1217.
- Tomczykiewicz K, Pastuszek Z, Staszewski J et al.: [Stiff person syndrome – case report]. *Pol Merkur Lekarski* 2014; 36: 28–30.
- Tuomilehto J, Zimmet P, Mackay IR et al.: Antibodies to glutamic acid decarboxylase as predictors of insulin-dependent diabetes mellitus before clinical onset of disease. *Lancet* 1994; 343: 1383–1385.
- Vinke AM, Schaper FLWVJ, Vlooswijk MCG et al.: Anti-GAD antibodies in a cohort of neuropsychiatric patients. *Epilepsy Behav* 2018; 82: 25–28.
- Zdziarski P: A case of stiff person syndrome: immunomodulatory effect of benzodiazepines: successful rituximab and tizanidine therapy. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94: e954.