

Karol Jastrzębski^{1,2,3}, Nina Romanowska², Marta Rek-Pacześ², Łukasz Kępczyński⁴,
Agnieszka Plucińska², Monika Gałęcka-Kowalska², Krzysztof Pacześ⁴

Received: 06.12.2020
Accepted: 09.05.2021
Published: 27.10.2021

Stiff-person syndrome with sensorimotor polyneuropathy – case report Zespół sztywnego człowieka z polineuropatią czuciowo-ruchową – przypadek kliniczny

¹ Department of Neurology and Stroke, Medical University of Lodz, Łódź, Poland

² Military Medical Academy University Teaching Hospital, Łódź, Poland

³ Specialist Neurological Practice Karol Jastrzębski, Łódź, Poland

⁴ Polish Mother's Memorial Hospital – Research Institute, 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

¹ Klinika Neurologii i Udarów Mózgu, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Łódź, Polska

² Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. WAM, Łódź, Polska

³ Specjalistyczna Praktyka Neurologiczna Karol Jastrzębski, Łódź, Polska

⁴ Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki, 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

Abstract

Stiff-person syndrome (SPS) is a rare disorder with an estimated prevalence in the general population of 1–2 cases/1,000,000. It is 2–3 times more common in females, with symptom onset at the age of 20–50 years in most cases. Although stiff-person syndrome is associated with antibodies against glutamic acid decarboxylase and amphiphysin, their presence is not necessary for the diagnosis. The treatment should be multidirectional and include immunomodulation, symptomatic treatment as well as monitoring and treatment of overlapping autoimmune, and surgery. We present a case report of a patient diagnosed with stiff-person syndrome overlapping with axonal and demyelinating sensorimotor polyneuropathy. The diagnostic workup indicated diabetes-related polyneuropathy. About 30% of patients diagnosed with stiff-person syndrome also have diabetes. Polyneuropathy alone is rarely reported to overlap with the disorder. In our opinion, polyneuropathy may have a beneficial effect on the clinical presentation of stiff-person syndrome.

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

Streszczenie

Zespół sztywnego człowieka jest dość rzadkim schorzeniem, którego chorobowość w populacji ogólnej ocenia się na 1–2 przypadki na 1 000 000. Jest ono 2–3 razy częstsze u kobiet niż u mężczyzn, a jego objawy ujawniają się zwykle w wieku 20–50 lat. Ta jednostka chorobowa wiąże się z występowaniem przeciwciał skierowanych przeciwko dekarboksylazie kwasu glutaminowego oraz przeciwko amfifizynie. Ich obecność nie jest jednak konieczna do ustalenia rozpoznania. Postępowanie lecznicze powinno być prowadzone wielopłaszczyznowo i uwzględnić terapię immunomodulacyjną, objawową oraz wykrywanie, monitorowanie i leczenie chorób skojarzonych, a także leczenie operacyjne. Autorzy pracy rozpoznali u opisywanego pacjenta zespół sztywnego człowieka z towarzyszącą polineuropatią aksonalno-demielinizacyjną we włóknach zarówno czuciowych, jak i ruchowych. Przeprowadzona diagnostyka wskazała na polineuropatię związaną z cukrzycą. Cukrzyca towarzyszy około 30% rozpoznań zespołu sztywnego człowieka. Sama polineuropatia jest rzadko opisywaną jednostką towarzyszącą temu schorzeniu. W opinii autorów polineuropatia może mieć korzystny wpływ na prezentację kliniczną związaną z zespołem sztywnego człowieka.

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

INTRODUCTION

Stiff-person syndrome (SPS) is also known as stiff-man syndrome (SMS) or the Moersch–Woltman syndrome. It was first described in 1956 (Moersch and Woltman, 1956). 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. First symptoms usually occur in 20–50-year-olds and are 2–3 times more common in women (Baizabal-Carvalho and Jankovic, 2015).

Several SPS classification systems, which are based on different clinical presentations and overlapping diseases, are currently used. Another classification system, which is based on the pathogenesis of the disorder (Sarva et al., 2016) and determines the therapeutic management, is more practical. SPS is associated with malignancy, i.e. belongs to paraneoplastic syndromes, in 5–10% of cases. Anti-amphiphysin antibodies are the most commonly identified neoplastic marker of this SPS variant (Baizabal-Carvalho and Jankovic, 2015). Paraneoplastic SPS (PSPS) with anti-glutamic acid decarboxylase antibodies (anti-GAD antibodies) was also reported to coexist with anti-Ri antibodies (anti-neuronal nuclear autoantibody type 2, ANNA-2).

A breakthrough in the understanding of autoimmune SPS occurred in 1988, when the clinical symptoms were correlated with the presence of anti-GAD antibodies in the cerebrospinal fluid (CSF) (Solimena et al., 1988). Glutamic acid decarboxylase is the enzyme against which antibodies (anti-GAD) are detected. Human 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. Anti-GAD antibodies are found in about 80% of cases of newly diagnosed type 1 diabetes mellitus (DM1) (Baekkeskov et al., 1990) and SPS (Rakocevic et al., 2004). However, the antibody levels in SPS are 100-times higher than those in DM1, and the antibodies are directed against a different GAD65 fragment/epitope (Kim et al., 1994; Raju et al., 2005). Cryptogenic SPS is defined as SPS meeting the clinical criteria, but lacking in SPS-specific antibodies or overlapping malignancies (Sarva et al., 2016). However, not all authors distinguish this type of SPS. More information on this subject can be found in a paper by Jastrzębski (2019).

CLINICAL CASE REPORT

A 68-year-old patient was admitted to the Admission Room of the Military Medical Academy Memorial Teaching Hospital of the Medical University of Lodz due to deteriorated mobility and pain in the lumbar region and both lower

WSTĘP

Zespół sztywnego człowieka (*stiff-person syndrome*, SPS) określane jest także mianem zespołu sztywności uogólnionej (*stiff-man syndrome*, SMS) lub zespołu Moerscha–Woltmana. Po raz pierwszy został opisany w 1956 roku (Moersch i Woltman, 1956). W populacji ogólnej jego chorobowość (*prevalence*) określa się na około 1–2 przypadki na 1 000 000, a zachorowalność (*incidence*) na 1 przypadek na 1 000 000/rok. Pierwsze objawy obserwuje się zwykle u pacjentów w wieku 20–50 lat, 2–3 razy częściej u kobiet niż u mężczyzn (Baizabal-Carvalho i Jankovic, 2015).

Istnieje kilka podziałów SPS, wynikających z różnorodności prezentacji klinicznej i chorób dodatkowych/współistniejących. Inny – bardziej praktyczny – podział jest uwarunkowany patogenezą schorzenia (Sarva *et al.*, 2016) i determinuje również postępowanie lekarskie. 5–10% przypadków SPS (Murinson i Guarnaccia, 2008) ma związek z nowotworem, czyli stanowi tzw. zespół paraneoplastyczny. Uważa się, że przeciwciała skierowane przeciwko amfifizynie są najczęściej stwierdzanym markerem nowotworowym tego wariantu choroby (Baizabal-Carvalho i Jankovic, 2015). SPS paraneoplastyczny z pozytywnym mianem przeciwciał anti-GAD (czyli przeciwciał skierowanych przeciwko dekarboksylazie kwasu glutaminowego, GAD – *glutaminic acid decarboxylase*) był także opisywany przy współistnieniu przeciwciał anti-Ri (*anti-neuronal nuclear autoantibody type 2*, ANNA-2). Przełom w pojmowaniu patogenezы autoimmunologicznej postaci SPS nastąpił jednak w 1988 roku, kiedy powiązано objawy kliniczne z występowaniem przeciwciał anti-GAD w płynie mózgowo-rdzeniowym chorych z SPS (Solimena *et al.*, 1988). Enzym, przeciwko któremu stwierdza się przeciwciała (anti-GAD), to dekarboksylaza kwasu glutaminowego. Ludzkie komórki nerwowe zawierają dwie izoformy tego białka: cytoplazmatyczną – o masie 67 kDa (GAD67) i synaptyczną – o masie 65 kDa (GAD65) (Ali *et al.*, 2011). Izoformy GAD są kodowane przez dwa różne geny: GAD67 przez *GAD1* znajdujący się na ramieniu długim chromosomu drugiego (2q31.1), a GAD65 przez *GAD2* znajdujący się na ramieniu krótkim chromosomu dziesiątego (10p12) (Erlander *et al.*, 1991). *GAD1* i *GAD2* ulegają ekspresji w tych samych obszarach ośrodkowego układu nerwowego (OUN) (Erlander *et al.*, 1991), co wskazuje na uczestniczenie białek GAD67 i GAD65 w tym samym mechanizmie neuronalnym.

Przeciwciała anti-GAD stwierdzone są w około 80% przypadków nowo rozpoznanej cukrzycy typu 1 (Baekkeskov *et al.*, 1990) oraz SPS (Rakocevic *et al.*, 2004), jednak w przypadku SPS stężenia przeciwciał są 100-krotnie większe niż w przypadku cukrzycy typu 1 oraz są skierowane przeciwko innemu fragmentowi/epitopowi GAD65 (Kim *et al.*, 1994; Raju *et al.*, 2005).

Kryptogenna postać SPS definiowana jest jako spełniająca kryteria kliniczne przy braku stwierdzenia obecności przeciwciał towarzyszących SPS oraz braku stwierdzonego towarzyszącego

- **Type 1 diabetes mellitus for more than 25 years**
Cukrzyca typu 1 od ponad 25 lat
- Hypertension
Nadciśnienie tętnicze
- Ischaemic heart disease
Choroba niedokrwienna serca
- Osteoarthritis of the spine and hip joints
Choroba zwyrodnieniowa kręgosłupa oraz stawów biodrowych
- L5–S1 spondylolisthesis
Kręgozmyk L5–S1
- Transient ischaemic attack (1993)
Stan po przemijającym ataku niedokrwiennym (1993 r.)
- Circumcision (2004)
Operacja usunięcia stulejki (2004 r.)
- Percutaneous Achilles tendon lengthening (2015)
Stan po przeszkońnym wydłużeniu ścięgna Achillesa po stronie lewej (2015 r.)
- Surgery for chronic subdural hematoma over the right hemisphere (October, 2016)
Stan po operacji przewlekłego krwiaka podtwardówkowego nad prawą półkulą mózgu (10.2016 r.)
- Surgery for right scrotal hernia (February, 2017)
Stan po operacji przepukliny mosznowej prawostronnej (02.2017 r.)

Tab. 1. Patient's medical history – key facts

Tab. 1. Historia chorobowa pacjenta – najważniejsze fakty

limbs, more pronounced on the left side. The patient reported a fall with no head injury about 10 days before admission. He previously used little support to move around house (Rankin score of 3). Due to the above-mentioned symptoms he had several admissions to emergency rooms/hospital emergency departments in different hospitals and underwent extensive diagnosis (Tab. 1).

Full verbal and logical contact with the patient was possible during physical examination. No meningeal symptoms were found. No abnormalities were detected in the cranial nerves. The muscle strength in the upper limbs was normal with symmetrical deep reflexes (R = L). There was clearly increased muscle tension in the lower limbs, which was difficult to break. Attempts at passive movement of the lower limbs were accompanied by severe pain. Spasms and movements corresponding to myoclonus, more pronounced in the left lower limb and increasing upon touch, were observed. According to the physician, the muscle strength of the lower extremities was reduced (4/5), especially on the left side and with absent deep reflexes.

nowotworu (Sarva *et al.*, 2016). Jednak nie wszyscy autorzy wyróżniają taki rodzaj SPS. Więcej informacji na ten temat można odnaleźć w publikacji Jastrzębskiego (2019).

PRZYPADEK KLINICZNY

Pacjent w wieku 68 lat został przyjęty do Izby Przyjęć Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego im. WAM w Łodzi z powodu pogorszenia sprawności poruszania się oraz dolegliwości bólowych okolicy lędźwiowej i obu kończyn dolnych, bardziej wyrażonych po stronie lewej. Pacjent podawał, że mniej więcej 10 dni przed przyjęciem przewrócił się, ale nie doznał urazu głowy. Chory wcześniej poruszał się w domu z niewielkim podparciem (zmodyfikowana skala Rankina – 3). Z powodu tego rodzaju dolegliwości oraz upadków mężczyzna trafił kilkakrotnie na izby przyjęć/szpitalne oddziały ratunkowe różnych szpitali i z tego względu był poddany szerokiej diagnostyce (tab. 1).

Podczas badania przedmiotowego pacjent pozostawał w pełnym kontakcie słownym i logicznym. Nie stwierdzono objawów oponowych. W zakresie nerwów czaszkowych nie odnotowano odchyień od stanu prawidłowego. Siła mięśniowa w kończynach górnych była prawidłowa, a odruchy głębokie symetryczne (P = L). W kończynach dolnych widoczne było wyraźnie wzmożone napięcie mięśniowe, trudne do przełamania. Przy próbie biernego ruchu w kończynach dolnych występowały silne dolegliwości bólowe. Obserwowano prężenia i ruchy odpowiadające miokloniom, bardziej widoczne w lewej kończynie dolnej, nasilające się przy dotyku. Siła mięśniowa kończyn dolnych została oceniona przez lekarza badającego jako osłabiona (4/5), z przewagą osłabienia po stronie lewej i brakiem odruchów głębokich. Nie stwierdzono objawów patologicznych ani ciętych zaburzeń czucia. Pacjent negował zaburzenia zwieraczy. Dodatkowo zwrócono uwagę na zniekształcenie obu stóp pod postacią stopy wydrążonej oraz palców młoteczkowatych.

Na izbie przyjęć przeprowadzono diagnostykę, która nie pozwoliła powiązać odnotowanych nieprawidłowości ze stanem neurologicznym pacjenta (tab. 2), w związku z czym chory został przyjęty na oddział w celu poszerzenia diagnostyki. Dokonując analizy retrospektywnej, warto zwrócić uwagę,

- Laboratory workup – no abnormalities that might be responsible for the symptoms
Badania laboratoryjne – bez odchyień mogących odpowiadać za występujące objawy
- Pelvic radiography – no post-traumatic changes
RTG miednicy – bez zmian pourazowych
- Radiography of the L5 segment – grade 1 L5–S1 spondylolisthesis with spondylolysis, reduced L2–L3 intervertebral space, osteophytes on the anterior and lateral edges of the vertebral bodies, overload changes in the inferior facet joints, evident **hyperlordosis – not reported by the radiologist**
*RTG odcinka L5 kręgosłupa – kręgozmyk L5–S1 I stopnia z kręgoszczeliną, obniżona przestrzeń międzykręgową L2–L3, osteofity na przednich i bocznych krawędziach trzonów kręgowych, zmiany przeciążeniowe w dolnych wyrostkach międzywyrastkowych, widoczna **hyperlordoza – nieopisana przez radiologa***
- CT of Th and L5 segments – no “fresh” posttraumatic lesions, grade 1 L5–S1 true spondylolisthesis, the intervertebral openings at this level are significantly bilaterally narrowed by circular bulging of the intervertebral disc with possible compression of the spinal nerves
CT odcinków Th i L5 kręgosłupa – nie stwierdzono „świeżych” zmian pourazowych, kręgozmyk prawdziwy L5–S1 I stopnia, na tym poziomie światła otworów międzykręgowych znacznie zwężone obustronnie przez okrężne uwypuklenie krążka międzykręgowego z możliwym uciskiem nerwów rdzeniowych

CT – computed tomography.

CT – computed tomography, tomografia komputerowa; RTG – badanie rentgenowskie.

Tab. 2. Diagnostic procedures in the emergency room

Tab. 2. Diagnostyka na izbie przyjęć

There were no pathological symptoms or dissociated sensory loss. The patient negated sphincter dysfunction. Additionally, attention was paid to the deformation of both feet in the form of a hollow foot and hammer toes.

Diagnostic tests performed in the emergency room did not allow to link the reported abnormalities with the patient's neurological status (Tab. 2). Therefore, he was admitted to the ward for extended diagnosis. When performing a retrospective analysis, it is worth noting that spinal radiography of the LS segment in the emergency room in the patient placed in a supine position showed significant hyperlordosis. Differential diagnosis and magnetic resonance imaging of the LS and Th segments were performed during hospital stay, confirming pathological lesions previously observed in computed tomography (CT). However, the reported symptoms remained unexplained. In electroneurography (ENG), axonal-demyelinating polyneuropathy, present in both motor and sensory fibers, dominated. Electromyography (EMG) showed motor unit discharges in the thigh muscles at rest. General CSF analysis showed no albuminocytologic dissociation. It was only after obtaining serum findings with a very high levels of anti-GAD65 antibodies in the absence of anti-amphiphysin antibodies (Tab. 3), that correct diagnosis and treatment implementation were possible. The screening for cancer was initiated. Abdominal and pelvic CT, as well as bone scintigraphy were performed. Whole-body positron emission tomography (PET) was ordered, but was not performed due to the lack of indications (National Health Fund criteria). Before obtaining

że na izbie przyjęć wykonano badanie rentgenowskie (RTG) kręgosłupa w odcinku LS, w którym u pacjenta w pozycji leżącej widoczna była znaczna hiperlordoza.

W trakcie hospitalizacji przeprowadzono diagnostykę różnicową i wykonano rezonans magnetyczny (*magnetic resonance*, MR) odcinków LS, Th. Badania potwierdziły wcześniej dostrzeżone w tomografii komputerowej (*computed tomography*, CT) patologie, które nadal nie wyjaśniały zgłaszanych dolegliwości. W elektroneurografii (ENG) dominowały wykładniki polineuropatii aksonalno-demielinizacyjnej obecne we włóknach zarówno ruchowych, jak i czuciowych. W badaniu elektromiograficznym (EMG) w zapisie spoczynkowym stwierdzono wyładowania jednostki ruchowej w mięśniach ud. Wynik badania ogólnego płynu mózgowo-rdzeniowego nie wykazywał rozszczepienia białkowo-komórkowego. Dopiero otrzymanie wyników z surowicy, w której stwierdzono bardzo duże stężenie przeciwciał anti-GAD65 przy braku przeciwciał dla amfifizyny (tab. 3), pozwoliło na ustalenie prawidłowego rozpoznania i wdrożenie leczenia. Rozpoczęto poszukiwanie nowotworu – wykonano CT jamy brzusznej oraz miednicy, scyntyografię kośćca, zlecono pozytonową tomografię emisyjną (*positron emission tomography*, PET) całego ciała, jednak z uwagi na brak wskazań (według kryteriów Narodowego Funduszu Zdrowia) badanie to nie zostało wykonane. Do chwili otrzymania wyników oznaczenia przeciwciał anti-GAD65 pacjent był leczony przy zastosowaniu niesteroidowych leków przeciwzapalnych (ketoprofen), steroidów (deksametazon) oraz opioidów (tramadol), jednak terapia

<p>CSF analysis – colourless, clear, cytosin – 6 cells/μL, erythrocytes – 6/μL, glucose – 7.61 mmol/L, protein – 0.36 g/L, lactic acid – 2.34 mmol/L, chloride ions – 121.9 mmol/L Onconeural antibodies against amphiphysin, CV2, Hu, Ma-2/Ta, Ri and Yo – negative Anti-GAD65 antibodies – >2,000 IU/mL Chest radiography – no focal lesions in the lungs Bone scintigraphy – no focal lesions or bone metastasis Abdominal and pelvic contrast-enhanced CT – no focal lesions in the abdominal parenchymal organs EMG/ENG – axonal demyelinating damage to the motor fibres of the right median nerve and the sensory fibres of the right median and right ulnar nerves. The recording for the I interosseous muscle and the right biceps muscle within the limits of normal No electrophysiological response of the sensory fibres of the right and left sural nerves, the motor fibres of the right and left tibial nerves or the right and left peroneal nerves were recorded. A for the response from the short extensor muscle of the toes, only a response from the tibialis anterior muscles with significant axonal damage was obtained In the right and left tibialis anterior muscles, denervation in the form of single fibrillations and positive sharp waves were found – no spontaneous activity (motor units beyond evaluation) Continuous motor unit discharges were found in the thigh muscles at rest</p> <p><i>Badanie płynu mózgowo-rdzeniowego – wodjasty, przejrzysty, cytoza – 6 kom./μl, erytrocyty – 6/μl, glukoza – 7,61 mmol/l, białko – 0,36 g/l, kwas mlekowy – 2,34 mmol/l, jony chlorkowe – 121,9 mmol/l</i> <i>Przeciwciała onkoneuralne przeciw amfifizynie, CV2, Hu, Ma-2/Ta, Ri i Yo – ujemne</i> Przeciwciała przeciwko GAD65 – >2000 IU/ml RTG klatki piersiowej – bez zmian ogniskowych w obrębie płuc Scyntygrafia kośćca – bez zmian ogniskowych, bez cech przerzutów do kośćca CT jamy brzusznej i miednicy z kontrastem – narządy miękkie jamy brzusznej bez zmian ogniskowych EMG/ENG – aksonalno-demielinizacyjne uszkodzenie włókien ruchowych nerwu pośrodkowego prawego oraz włókien czuciowych nerwu pośrodkowego prawego i łokciowego prawego. Zapis z mięśnia międzykostnego I i dwugłowego ramienia po stronie prawej w granicach normy Nie zarejestrowano odpowiedzi elektrofizjologicznej włókien czuciowych nerwu łokciowego prawego i lewego, włókien ruchowych nerwu piszczelowego prawego i lewego oraz nerwu strzałkowego prawego i lewego przy odpowiedzi z mięśnia prostownika krótkiego palców stopy, uzyskano jedynie odpowiedź z mięśnia piszczelowego przedniego ze znacznym uszkodzeniem aksonalnym W mięśniach piszczelowych przednim prawym i lewym stwierdzono cechy odnerwienia pod postacią pojedynczych fazyllacji i dodatnich fal ostrych – brak czynności dowolnej (jednostki ruchowe nie do oceny) W mięśniach ud w zapisie spoczynkowym stwierdzono ciągle wyładowania jednostki ruchowej</p> <p>CT – computed tomography; EMG – electromyography; ENG – electroneurography. CT – computed tomography, tomografia komputerowa; EMG – badanie elektromiograficzne; ENG – elektroneurografia; RTG – badanie rentgenowskie.</p>
--

Tab. 3. Diagnostic procedures during hospital stay
 Tab. 3. Badania wykonane w trakcie hospitalizacji

the anti-GAD65 antibody test results, the patient had been treated with non-steroidal anti-inflammatory drugs (ketoprofen), steroids (dexamethasone) and opioids (tramadol), but without satisfactory symptom relief (bedridden patient requiring care and assistance in all activities; modified Rankin score of 5). After the inclusion of baclofen and diazepam, satisfactory symptom reduction was achieved, enabling the patient to be discharged from the hospital and followed on an outpatient basis. After a few months, the patient gradually discontinued diazepam due to adverse effects he had attributed to the drug. He has now resumed his pre-hospitalisation activities (modified Rankin score of 3) – moving around the house with a little help. He was ultimately diagnosed with stiff man syndrome overlapping with diabetic polyneuropathy.

DISCUSSION, DIAGNOSTIC CRITERIA, DIFFERENTIAL DIAGNOSIS AND TREATMENT

Two main clinical presentations of SPS have been distinguished in literature: 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). Our patient presented with both axial symptoms, with stiffness of the lower limbs evident on neurological examination, while paroxysmal spasms were the cause of falls, which led to serious head injuries and their consequences, such as chronic subdural hematoma (Tab. 1). It was reported in a study on the natural course of SPS that stiffness in the distal limb was the most common first symptom (33%), followed by increased muscle tone in the lumbosacral region (28%). Hyperlordosis and difficulty walking were present in 68% of patients with paraspinal involvement. Our patient presented with LS hyperlordosis, as evidenced by radiography. Pain associated with stiffness and cramps was reported by all participants of the above-mentioned study (Rakocevic et al., 2019), which corresponds to our case report.

The diagnosis of classical SPS can be made only based on the clinical presentation, but it may be supported by the presence of anti-GAD and/or anti-amphiphysin antibodies and good response to benzodiazepines (Baizabal-Carvalho, 2019). In our patient, all three major diagnostic criteria based on the clinical presentation and EMG, where continuous motor unit activity was detected only in the thigh muscles, were met. The paraspinal muscles were not evaluated. We believe that advanced axonal-demyelinating polyneuropathy reduced patient's symptoms (and EMG symptoms) in the lower extremities due to increased muscle tone; and therefore was somewhat desirable. This was caused by physical damage to nerve fibers, most likely due to long-term diabetes mellitus. According to Dalakas (2009), overlapping autoimmune diseases, diabetes in particular, increase the risk of SPS. Differential diagnosis

ta nie przyniosła zadowalającego złagodzenia dolegliwości (chory leżący, wymagający opieki i pomocy przy wszystkich czynnościach; zmodyfikowana skala Rankina – 5). Po włączeniu baklofenu i diazepamu uzyskano satysfakcjonujące zmniejszenie dolegliwości, umożliwiające wypisanie pacjenta ze szpitala oraz obserwację w warunkach ambulatoryjnych. Po kilku miesiącach chory ze względu na działania niepożądane, które przypisywał diazepamowi, odstąpił stopniowo od jego przyjmowania. Obecnie powrócił do funkcjonowania sprzed pobytu w szpitalu (zmodyfikowana skala Rankina – 3) – porusza się po mieszkaniu z niewielką pomocą. Ostatecznie ustalono rozpoznanie zespołu sztywnego człowieka ze współistniejącą polineuropatią cukrzycową.

OMÓWIENIE, KRYTERIA ROZPOZNANIA, DIAGNOSTYKA RÓŻNICOWA I LECZENIE

W literaturze opisuje się dwie główne prezentacje kliniczne objawów SPS: 1) sztywność mięśni tułowia lub mięśni kończyn wynikająca z jednoczesnego napięcia mięśni agonistycznych i antagonistycznych; 2) nakładające się na ten obraz chorobowy epizodyczne kurcze/spazmy (*spasms*) przy jednoczesnym braku wykładników zajęcia układu piramidowego i pozapiramidowego (Dalakas, 2009). Opisywany pacjent prezentował oba osiowe objawy, przy czym sztywność kończyn dolnych była widoczna w badaniu neurologicznym, natomiast napadowe kurcze stanowiły przyczynę upadków, które prowadziły do poważnych urazów głowy i ich konsekwencji, takich jak obecność przewlekłego krwiaka podtwardówkowego (tab. 1). W badaniu oceniającym przebieg naturalny SPS najczęściej obserwowanym pierwszym objawem choroby była sztywność w dystalnej części kończyny (33%), a następnie wzmożone napięcie mięśniowe w mięśniach przykręgosłupowych w okolicy lędźwiowo-krzyżowej (28%). W przypadku zajęcia mięśni przykręgosłupowych u 68% pacjentów występowały hiperlordoza i problemy z chodzeniem – u opisywanego pacjenta hiperlordoza została zobrazowana w RTG kręgosłupa odcinka LS. Wszyscy uczestnicy wspomnianego badania raportowali bóle związane ze sztywnością oraz kurczami (Rakocevic et al., 2019), co stwierdzono również u opisywanego chorego.

Rozpoznanie klasycznej postaci SPS może zostać ustalone tylko na podstawie prezentacji klinicznej objawów; pomocne mogą być stwierdzenie obecności przeciwciał anti-GAD i/lub przeciwko amfifizynie oraz dobra reakcja na leczenie benzodiazepinami (Baizabal-Carvalho, 2019). U przedstawionego pacjenta spełnione były wszystkie duże kryteria rozpoznania dotyczące prezentacji klinicznej oraz badania EMG, w którym ciągłą aktywność jednostki motorycznej uwidocznił jedynie w mięśniach ud. Mięśnie przykręgosłupowe nie były badane. W opinii autorów zaawansowana polineuropatia aksonalno-demielinizacyjna zmniejszała dolegliwości chorego (i prezentację objawów w EMG) w kończynach dolnych wynikające ze wzmożonego napięcia mięśniowego, można się więc pokusić o stwierdzenie,

for cancer showed no evidence for overlapping malignancy. Long-term symptoms, overlapping type 1 (insulin-dependent) diabetes, the presence of anti-GAD65 antibodies and the absence of anti-amphiphysin antibodies point to autoimmune SPS.

Differential diagnosis in SPS should also include clinical entities and disorders such as dystonia, spasticity, tetanus, neuromyotonia and Parkinson's syndromes (Andreadou et al., 2007; Badzek et al., 2013; Baizabal-Carvalho, 2019; Rakocevic et al., 2019) as well as mental disorders with dominant anxiety symptoms (Dalakas, 2009; Henningsen et al., 1996; Ozer et al., 2009; Rakocevic et al., 2019). Additional tests and a detailed medical history allowed to exclude the above-mentioned diseases.

TREATMENT

The treatment of SPS should be multidimensional, including 1) immunomodulation, 2) symptomatic treatment, 3) detection, monitoring and treatment of overlapping autoimmune or neoplastic diseases, and 4) care during planned and unplanned surgical procedures.

Having been informed about possible treatment options to modulate the immune system, our patient refused to receive such treatment. He agreed for symptomatic treatment and diagnostic screening for cancer.

So far, very few clinical trials comparing the effects of pharmacotherapy vs. placebo have been conducted. One study assessed the efficacy of intravenous (IV) immunoglobulins in a group of 16 patients with SPS (anti-GAD-positive). A drop in the mean distribution-of-stiffness scores was found in the group put on immunoglobulins at baseline ($p = 0.02$). Although the mean increased after a switch from the treatment to placebo, it did not return to baseline (Dalakas et al., 2001). Two cases of subcutaneous use of immunoglobulins to avoid hospital stay associated with IV administration have been reported. After stabilising patients with IV immunoglobulins, they were switched to subcutaneous therapy. Symptom stabilisation was achieved during a 1-year follow-up (Fileccia et al., 2020).

A study published in 2017 assessed the efficacy of rituximab. Its effects 6 months after treatment onset were similar to those of placebo. 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).

Plasmapheresis is also considered an effective therapeutic approach in SPS (Schroder et al., 2009). Although 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), no randomised placebo-controlled trials have been conducted for this indication so far.

że była zjawiskiem pożądanym. Efekt ten wynikał z fizycznego uszkodzenia włókien nerwowych, najprawdopodobniej w przebiegu wieloletniej cukrzycy. Współistnienie chorób z kręgu autoimmunologicznych, w tym zwłaszcza cukrzycy, według Dalakasa (2009) również zwiększa prawdopodobieństwo rozpoznania SPS. Przeprowadzona diagnostyka w kierunku obecności nowotworu nie wykazała zmian sugerujących towarzyszącą chorobę rozrostową. Za postacią SPS uwarunkowaną autoimmunologicznie przemawiają długoletni przebieg objawów, współistnienie cukrzycy typu 1 (insulinozależnej), obecność przeciwciał anti-GAD65 oraz brak przeciwciał przeciwko amfifizynie. Diagnostyka różnicowa w przypadku SPS powinna uwzględniać również takie jednostki kliniczne i zaburzenia, jak dystonia, spastyka, tężec, neuromiotonia i zespoły parkinsonowskie (Andreadou et al., 2007; Badzek et al., 2013; Baizabal-Carvalho, 2019; Rakocevic et al., 2019) oraz schorzenia psychiatryczne z dominującymi objawami lękowymi (Dalakas, 2009; Henningsen et al., 1996; Ozer et al., 2009; Rakocevic et al., 2019). Przeprowadzone badania dodatkowe i szczegółowy wywiad pozwoliły wykluczyć wyżej wymienione choroby.

LECZENIE

Terapia zespołu sztywnego człowieka powinna być prowadzona wielopłaszczyznowo i obejmować: 1) immunomodulację, 2) leczenie objawowe 3) wykrywanie, monitorowanie oraz leczenie skojarzonych chorób autoimmunologicznych i nowotworowych, 4) opiekę w okresie planowanych i nieplanowanych zabiegów operacyjnych.

Po zapoznaniu się z możliwymi opcjami leczenia wpływającego na układ odpornościowy opisywany pacjent nie wyraził zgody na takie postępowanie. Wyraził zgodę jedynie na leczenie objawowe oraz diagnostykę w kierunku potencjalnego nowotworu.

Do tej pory przeprowadzono niewiele badań klinicznych, w których efekty działania leków były porównywane z efektami placebo. W badaniu z zastosowaniem immunoglobulin podawanych dożylnie (*intravenous, i.v.*) analizowano ich skuteczność w grupie 16 chorych z SPS (anty-GAD-dodatnich). W grupie otrzymującej na początku immunoglobuliny stwierdzono spadek w zakresie średniej rozkładu punktów sztywności ($p = 0,02$), natomiast po zmianie leczenia na placebo zaobserwowano wzrost średniej rozkładu punktów sztywności, jednak wartość ta nie wróciła do poziomu wyjściowego (Dalakas et al., 2001). Opisano dwa przypadki zastosowania podskórnego (*subcutaneous, s.c.*) immunoglobulin w celu uniknięcia hospitalizacji związanych z podaniem *i.v.* Na początku leczenia pacjentów ustabilizowano, stosując leczenie *i.v.*, następnie wdrożono terapię *s.c.* W czasie rocznej obserwacji u pacjentów uzyskano stabilizację objawów (Fileccia et al., 2020).

Skuteczność rituksimabu oceniano w badaniu opublikowanym w 2017 roku. Efekt jego działania po 6-miesięcznej kuracji był porównywalny do placebo. Jednak część pacjentów

It is worth paying attention to the recent observations related to treatment-resistant cases of SPS or progressive encephalomyelitis with rigidity and myoclonus (PERM). The use of autologous haematopoietic stem cell transplantation in these patients allowed for marked clinical improvement after a nearly 6-month follow-up (Kass-Iliyya et al., 2021).

Symptomatic treatment of stiffness and spasms may use 1) drugs interacting with the GABA receptor, such as benzodiazepines (type A receptor agonists), 2) baclofen (type B receptor agonists), and 3) anticonvulsants.

The response to benzodiazepines is not only important for the patient, but is also reflected in the diagnostic criteria. In one cohort study, patients on benzodiazepines, mainly diazepam at 40 mg (dosage range: 5–360 mg/day), reported 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), with 70–80% of patients reporting improvement (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). We achieved significant symptom reduction in our patient with low daily doses of diazepam and baclofen.

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

It should be noted that patients with SPS should not receive tricyclic antidepressants to relieve the symptoms of anxiety and depression due to the possible increase in stiffness (Meinck et al., 1984).

There has been an increase in the number of publications on the perioperative care for planned and unplanned surgeries in SPS patients who are at a risk of prolonged hypotension/muscle weakness or prolonged mechanical ventilation due to some volatile anesthetics or neuromuscular blocking drugs, especially in the case of long-term use of baclofen (Bouw et al., 2003; Johnson and Miller, 1995). Despite these reports, however, there are papers reporting no complications in patients with SPS who received volatile anesthetics, muscle relaxants, local anesthetics and general intravenous anesthesia with propofol (Cassavaugh and Oravitz, 2016; Elkassabany et al., 2006; Haslam and Price, 2002; Ledowski and Russell, 2006; Obara et al., 2002).

Other therapies mentioned in literature have not been tested in clinical trials, and are therefore used rather due to their mechanism of action, which is consistent with the pathogenesis of this disease.

CONCLUSION

Stiff-person syndrome is a rare disease posing diagnostic difficulties that may lead to errors, as well as delaying proper therapy and search for potential malignancy, which may have irreversible consequences. In our patient, the correct diagnosis was established only after many years, which allowed to focus the treatment mainly on the reduction of the axial symptoms. The overlapping diabetes mellitus

objętych badaniem odniosła korzyść z zastosowania leku, choć nie zostało to wykazane statystycznie, prawdopodobnie ze względu na efekt placebo i/lub niedoskonałość skal oceniających pacjenta (Dalakas et al., 2017). Część autorów wskazuje na skuteczność tego rodzaju leczenia przy niepowodzeniu wcześniej zastosowanych terapii (Fekete i Jankovic, 2012; Zdziarski, 2015).

Za efektywną metodę w leczeniu SPS uznaje się plazmaferezę (Schröder et al., 2009). Jej skuteczność opisują pojedyncze prace (De la Casa-Fages et al., 2013; Hao et al., 1999; Nakamagoe et al., 1995; Shariatmadar i Noto, 2001), jednak metoda ta w tym wskazaniu klinicznym nie doczekała się randomizowanych badań z grupą placebo.

Warto zwrócić uwagę na niedawne obserwacje związane z opornymi na leczenie przypadkami SPS czy postępującego zapalenia mózgu i rdzenia ze sztywnością i miokloniami (*progressive encephalomyelitis with rigidity and myoclonus*, PERM). Otóż zastosowanie autologicznego przeszczepu krwiotwórczych komórek pnia (*autologous haematopoietic stem cell transplantation*) u tych chorych przyniosło po prawie półrocznej obserwacji zauważalną poprawę kliniczną (Kass-Iliyya et al., 2021).

W leczeniu objawowym sztywności i napadów kurczów wykorzystuje się: 1) leki wpływające na receptor GABA, takie jak benzodiazepiny (agoniści receptora typu A), 2) baklofen (agonista receptora typu B) oraz 3) leki przeciwpadaczkowe. Odpowiedź na benzodiazepiny jest ważna z punktu widzenia pacjenta, ale znajduje również odzwierciedlenie w kryteriach diagnostycznych. W badaniu kohortowym pacjenci poddawani leczeniu benzodiazepinami, głównie diazepamem w średniej dawce 40 mg/dobę (zakres dawek 5–360 mg/dobę), zgłaszali zmniejszenie sztywności oraz liczby napadów kurczy (McKeon et al., 2012). Baklofen przyjmowany doustnie był stosowany w ramach leczenia wspomagającego w dawce 60 mg/dobę (zakres dawek 7,5–160 mg/dobę), przy czym 70–80% badanych zgłaszało poprawę po zastosowaniu leku (McKeon et al., 2012). Podobne efekty działania baklofenu można zaobserwować na podstawie zestawienia publikacji pojedynczych i/lub serii przypadków (Sarva et al., 2016).

U pacjenta opisywanego w niniejszej pracy uzyskano istotne zmniejszenie dolegliwości przy zastosowaniu niewielkiej dawki dobowej diazepamem oraz baklofenu.

W dwóch niewielkich badaniach obejmujących chorych z SPS lewetiracetam wykazał skuteczność w łagodzeniu objawów sztywności (Sechi et al., 2008; Shimberg et al., 2008). Należy zwrócić uwagę, że u chorych z SPS powinno się unikać stosowania trójcyklicznych leków przeciwdepresyjnych w celu łagodzenia objawów lęku oraz depresji z uwagi na możliwość nasilenia objawów sztywności (Meinck et al., 1984).

Coraz więcej prac dotyczy kwestii opieki związanej z planowanymi i nieplanowanymi zabiegami operacyjnymi u pacjentów z SPS, gdyż są oni narażeni na przedłużającą się hipotonię/osłabienie mięśni lub przedłużoną wentylację mechaniczną wskutek działania niektórych lotnych środków znieczulających bądź leków blokujących przewodnictwo

contributed to sensorimotor polyneuropathy, which is rarely described despite being related to SPS (it was found in 1/10 UK patients as reported by Kass-Iliyya et al., 2021). In our opinion, polyneuropathy, its axonal component in particular, may reduce the severity of axial symptoms of the disease mainly in the distal parts of the lower limbs by causing damage to the reflex arc, both in the outward and inward parts.

No complications of anaesthesia were observed in our patient despite a relative high number of surgical interventions. We hope that this case report will contribute to the knowledge on SPS and broaden the awareness of practicing physicians.

Conflict of interest

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

The patient's case was presented at a meeting of the Lodz Section of the Polish Neurological Society in April 2019.

Acknowledgements

We would like to thank the patient and his family for consenting to the publication of this case report as well as for cooperation and sharing medical documentation.

We would also like to thank those involved in the management and diagnosis of the patient: Monika Przybyła, MD, PhD; Paulina Gąsiorek, MD; as well as professor Andrzej Głąbiński, MD, PhD – the Head of the Department of Neurology and Stroke.

References / Piśmiennictwo

- 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-Carvalho JF: The neurological syndromes associated with glutamic acid decarboxylase antibodies. *J Autoimmun* 2019; 101: 35–47.
- Baizabal-Carvalho JF, Jankovic J: Stiff-person syndrome: insights into a complex autoimmune disorder. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015; 86: 840–848.
- Bouw J, Leendertse K, Tijssen MA et al.: Stiff person syndrome and anaesthesia: case report. *Anesth Analg* 2003; 97: 486–487.
- Cassavaugh JM, Oravitz TM: Multiple anesthetics for a patient with stiff-person syndrome. *J Clin Anesth* 2016; 31: 197–199.
- 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.

nerwowo-mięśniowe, zwłaszcza w przypadku długotrwałego przyjmowania baklofenu (Bouw *et al.*, 2003; Johnson i Miller, 1995). Mimo tych doniesień wskazuje się jednak również na brak występowania powikłań u chorych z SPS w sytuacji zastosowania lotnych środków znieczulających, środków zwiotczających mięśnie, środków znieczulających miejscowo i całkowitego znieczulenia dożylnego z użyciem propofolu (Cassavaugh i Oravitz, 2016; Elkassabany *et al.*, 2006; Haslam i Price, 2002; Ledowski i Russell, 2006; Obara *et al.*, 2002).

W literaturze opisywano także stosowanie różnych terapii, które nie doczekały się badań klinicznych, a ich wykorzystanie jest uzasadniane mechanizmem działania, który wpisuje się w patogenezę tej jednostki chorobowej.

PODSUMOWANIE

Zespół sztywności uogólnionej jest schorzeniem rzadkim, jego rozpoznanie może następczo trudności i prowadzić do pomyłek diagnostycznych, a także mieć nieodwracalne konsekwencje w sytuacji opóźnienia prawidłowej terapii i diagnostyki ukierunkowanej na poszukiwanie ewentualnego nowotworu. W przypadku opisywanego pacjenta prawidłowe rozpoznanie udało się ustalić dopiero po latach, co pozwoliło nakierować leczenie głównie na zmniejszenie objawów osiowych. Współistniejąca cukrzyca spowodowała polineuropatię czuciowo-ruchową, która choć wiąże się z SPS, nie jest często opisywana – w grupie 10 pacjentów z Wielkiej Brytanii występowała u jednego chorego (Kass-Iliyya *et al.*, 2021). W ocenie autorów polineuropatia, a zwłaszcza jej komponenta aksonalna, może zmniejszać nasilenie objawów osiowych choroby głównie w dystalnych częściach kończyn dolnych przez uszkodzenie łuku odruchowego, zarówno części odśrodkowej, jak i dośrodkowej. U opisywanego pacjenta nie odnotowano powikłań związanych z anestetycznymi procedurami medycznymi mimo dość licznych interwencji chirurgicznych. Autorzy mają nadzieję, że przytoczony przypadek zwiększy wiedzę na temat SPS i rozszerzy świadomość praktykujących lekarzy w zakresie tego schorzenia.

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji. Przypadek pacjenta był prezentowany na spotkaniu Oddziału Łódzkiego Polskiego Towarzystwa Neurologicznego w kwietniu 2019 roku.

Podziękowania

Autorzy bardzo dziękują pacjentowi i jego rodzinie za wyrażenie zgody na publikację przypadku oraz za współpracę i udostępnienie dokumentacji medycznej.

Autorzy składają też podziękowanie osobom zaangażowanym w prowadzenie i diagnostykę pacjenta: dr n. med. Monice Przybyły, dr Paulinie Gąsiorek oraz Kierownikowi Kliniki Neurologii i Udarów Mózgu prof. dr. hab. n. med. Andrzejowi Głąbińskiemu.

- 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.
- Elkassabany N, Tetzlaff JE, Argaliou M: Anesthetic management of a patient with stiff person syndrome. *J Clin Anesth* 2006; 18: 218–220.
- 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.
- Fileccia E, Rinaldi R, Minicuci GM et al.: Subcutaneous immunoglobulin for maintenance therapy in stiff-person syndrome: one-year follow-up in two patients. *Neuromuscul Disord* 2020; 30: 921–924.
- 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.
- Haslam N, Price K: Anaesthesia for stiff-person syndrome. *Anaesthesia* 2002; 57: 298–299.
- Henningsen P, Clement U, Küchenhoff J et al.: Psychological factors in the diagnosis and pathogenesis of stiff-man syndrome. *Neurology* 1996; 47: 38–42.
- Jastrzębski K: Zespół sztywności uogólnionej – przegląd literatury. *Aktualn Neurol* 2019; 19: 62–73.
- Johnson JO, Miller KA: Anesthetic implications in stiff-person syndrome. *Anesth Analg* 1995; 80: 612–613.
- Kass-Iliyya L, Snowden JA, Thorpe A et al.: Autologous haematopoietic stem cell transplantation for refractory stiff-person syndrome: the UK experience. *J Neurol* 2021; 268: 265–275.
- 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.
- Ledowski T, Russell P: Anaesthesia for stiff person syndrome: successful use of total intravenous anaesthesia. *Anaesthesia* 2006; 61: 725.
- 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.
- 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.
- Obara M, Sawamura S, Chinzei M et al.: Anaesthetic management of a patient with Stiff-person syndrome. *Anaesthesia* 2002; 57: 511.
- Ozer S, Ozcan H, Dinç GS et al.: [Two stiff person cases misdiagnosed as conversion disorder]. *Turk Psikiyatri Derg* 2009; 20: 392–397.
- 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: 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.
- 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, 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.
- Zdziarski P: A case of stiff person syndrome: immunomodulatory effect of benzodiazepines: successful rituximab and tizanidine therapy. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94: e954.