

Stiff person syndrome er fortsat en vanskelig og overset diagnose

Mette Scheller Nissen^{1,2}, Jonatan Forsberg¹, Matthias Bode¹ & Morten Blaabjerg^{1,2}

KASUISTIK

1) Neurologisk Afdeling, Odense Universitets-hospital
2) Klinisk Institut, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Syddansk Universitet

Ugeskr Læger
2019;181:V03190166

Stiff person syndrome (SPS) er en neurologisk sygdom med progredierende øget muskeltonus og smertefulde spasmer fortrinsvis i den aksiale muskulatur [1]. Sygdommen er sjælden med en estimeret incidens på ca. 1 pr. mio. og en prævalens på 1-2 pr. mio. Klassisk er SPS associeret med antistoffer mod enzymet *glutamic acid decarboxylase* 65 kDa (GAD65) eller som en paraneoplastisk variant med antistoffer mod amphiphysin [2, 3].

Inden for de seneste årtier er der beskrevet en række nye antistoffer, som kan give SPS, men de er i reglen ledsaget af andre neurologiske/systemiske manifestationer. Man har derfor udvidet SPS-begrebet til *stiff person syndrome-related disorders* [4].

SYGEHISTORIE

En 44-årig mand blev henvist til en neurologisk afdeling med ti år varende progredierende muskel- og ledsmerter. Han havde bilateral hulfod, vitiligo og diabetes mellitus type 1 (DM 1) med høj p-GAD65-titer (>

1.000 IE) og var blevet diagnosticeret 20 år forinden. Han var blevet tiltagende stiv i ryg-, abdominal- og lår-muskler, kropsholdningen var bagoverbøjet, og han var generet af ufrivillige muskelspjæt, særligt udløst ved berøring.

Forud for henvisningen havde han gennemgået en ekstensiv udredning i reumatologisk og neurologisk regi samt på et rygcenter. En tidligere MR-skanning af columna totalis viste mb. Scheuermann og *kissing spine*, mens en MR-skanning af cerebrum viste normale forhold.

Ved en neurologisk undersøgelse fandt man øget aksial muskeltonus, rigiditet i begge underekstremiteter, stivbenet gang, hyperlordosering af lænden (**Figur 1**) og hyperekpleksi ved manipulation af underekstremiteterne. På mistanke om SPS blev blodet undersøgt for anti-GAD65-antistoffer, og man fandt en middelstærk titer. I spinalvæsken fandtes normale celletal, men oligokloni og stærkt positiv anti-GAD65-titer.

Det kliniske billede i kombination med fund af anti-GAD65 i både serum og cerebrospinalvæsken fandtes at være foreneligt med diagnosen SPS. Man påbegyndte behandling med clonazepam i tillæg til baclofen, hvilket medførte moderat bedring af symptomerne og funktionsniveaet.

DISKUSSION

SPS-diagnosen er vanskelig at stille, hvilket ofte medfører flere års latens til diagnose. SPS debuterer ofte i 20-50-årsalderen, og kvinder rammes 2-3 gange hyppigere end mænd. Klinisk fremtræder patienterne med svær aksial tonusøgning og lumbal hyperlordosering. De vil ofte have hyperekpleksi med øget *startle*-respons, og berøring kan udløse voldsomme muskelspasmer [1]. Diagnosen stilles ud fra den kliniske tilstand samt forekomsten af relevante antistoffer og kan understøttes af elektromyografisk undersøgelse. Denne vil vise kontinuerlig synkron aktivitet af de aksiale muskler. Tilstanden findes i en fokal variant med affektion af oftest en underekstremitet og kaldes *stiff limb syndrome*.

Det hyppigst påviste antistof er rettet mod GAD65 [2]. Det er fortsat uklart, om antistoffet er direkte patologisk, idet antigenet sidder intracellulært og derfor ikke burde blive hæmmet af antistoffet [4]. Teoretisk

FIGUR 1

Svær lumbal hyperlordosering hos patienten i sygehistorien.



 **TABLE 1**

Antigen	Placering Effekt	Typiske manifestationer/red flags
GAD65	Intracellulært Hæmmer syntese af GABA	Hyppigste antistof ved SPS Bør være i høj titer: > 1.000 Ofte andre autoimmune sygdomme: DM 1, vitiligo Aksial øget muskeltonus, hyperlordosering, hyperekpleksi Kan give andre neurologiske fænotyper: epilepsi og cerebellar ataksi
Amphiphysin	Intracellulært Hæmmer endocytose af neurotransmitter	Ofte paraneoplastisk: mammacancer, småcellet lungecancer Ofte kvinder, mere cervikal involvering
Gephyrin	Intracellulært Ukendt effekt	Set hos 2 SPS-patienter Paraneoplastisk
GABARAB	Intracellulært Ukendt effekt	Kun set sammen med GAD65-antistof
GABA _A R	Ekstracellulært Hæmning af GABA _A R	Debut i tidlig alder Ofte encefalitis med epilepsi Multifokale kortikale og subkortikale forandringer ved MR-skanning
GlyR	Ekstracellulært Internalisering af GlyR	Ligner GAD65-SPS, ofte prominent hyperekpleksi
GlyT2	Ekstracellulært Præsynaptisk optag af glycin	Set hos 2 patienter med SPS sammen med GAD65
DPPX	Ekstracellulært Glykoprotein associeret med kaliumkanaler	Udtrykkes i hjernen og tarmen Ofte prodromal langvarig diarré Ofte mange andre neurologiske manifestationer med svær hyperekpleksi, ataksi og encefalopati Ofte mange smerter: allodyni

DM 1 = diabetes mellitus 1; DPPX = dipeptidylpeptidaselignende protein 6; GABA = gammaaminosmørsyre; GABA_AR = GABA A-receptor; GABARAB = GABA A-receptorassocieret protein; GAD65 = glutamic acid decarboxylase 65 kDa; GlyR = glycinreceptor; GlyT2 = glycintransporter 2; SPS = *stiff person syndrome*.

Antistoffer associeret med stiff person syndrome, stiff limb syndrome og stiff person syndrome-related disorders.

vil hæmningen af GAD65 dog medføre en nedsat produktion af gammaaminosmørsyre og dermed mindre inhibition af muskulaturen. Anti-GAD65 findes ved andre tilstande, herunder DM 1, og 30% af patienterne med anti-GAD65-SPS har DM 1. Vitiligo forekommer også hyppigt.

Der er enighed om, at patienter, som har neurologisk sygdom, der er associeret med anti-GAD65, i reglen har meget høj antistoftiter (> 1.000 IE) [2]. Nyere cellebaserede analysemetoder er formentlig mere specifikke til måling af antistoffer ved neurologiske manifestationer. Modsat patienter med anti-amphiphysin-SPS er GAD65 sjældent associeret med underliggende cancer.

I de senere år er der fundet en række nye antistoffer, som fænotypisk kan give SPS, men ofte med et udvidet klinisk billede med andre neurologiske og systemiske manifestationer [4]. Fælles for disse sygdomme er, at antistofferne er rettet mod ekstracellulære komponenter og menes at have direkte patologisk effekt. De karakteristiske manifestationer af disse er opsummeret i **Tabel 1**.

Behandling af SPS er primært symptomlindring med benzodiazepiner og baclofen. Hvis dette ikke er sufficient, kan immunmodulerende behandling overve-

jes. Dette vil i reglen tilsigte at fjerne antistoffer med intravenøs indgift af immunglobulin eller plasmaferese, eventuelt suppleret med anti-CD20-terapi med rituximab. Immunmodulerende behandling bør foretages ved fund af de nye varianter med ekstracellulære antistoffer [5].

SUMMARY

Mette Scheller Nissen, Jonatan Forsberg, Matthias Bode & Morten Blaabjerg:

Stiff person syndrome: still a difficult and overlooked diagnosis

Ugeskr Læger 2019;181:V03190166

We present a case of stiff person syndrome (SPS) with a description of the diagnostic challenges and a discussion of the implication of novel antibodies. SPS is a rare neurological disorder presenting with severe rigidity, muscle spasms and impaired gait function, and diagnosis is often delayed due to low awareness. SPS is classically associated with antibodies directed against glutamic acid decarboxylase or amphiphysin. However, recent advances have contributed to our understanding because of detection of several new antibodies, which cause SPS, mostly with additional neurological/systemic manifestations.

KORRESPONDANCE: *Mette Scheller Nissen.*

E-mail: mette.scheller.nissen2@rsyd.dk

ANTAGET: 9. maj 2019

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 2. september 2019

INTERESSEKONFLIKTER: ingen. Forfatternes ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR: Findes i artiklen publiceret på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

1. Moersch FP, Woltman HW. Progressive fluctuating muscular rigidity and spasm («stiff-man» syndrome); report of a case and some observations in 13 other cases. *Proc Staff Meet Mayo Clin* 1956;31:421-7.
2. McKeon A, Tracy JA. GAD65 neurological autoimmunity. *Muscle Nerve* 2017;56:15-27.
3. Murinson BB, Guarnaccia JB. Stiff-person syndrome with amphiphysin antibodies: distinctive features of a rare disease. *Neurology* 2008;71:1955-8.
4. Balint B, Bhatia KP. Stiff person syndrome and other immune-mediated movement disorders – new insights. *Curr Opin Neurol* 2016;29:496-506.
5. Balint B, Meinck HM. Pragmatic treatment of stiff person spectrum disorders. *Mov Disord Clin Pract* 2018;5:394-401.