



AVANCES EN DIABETOLOGÍA

www.elsevier.es/avdiabetol



CARTA CIENTÍFICA

Anticuerpos antiGAD involucrados en la patogenia del síndrome del hombre rígido y su asociación con diabetes mellitus. A propósito de un caso



AntiGAD antibodies involved in the pathogenesis of stiff man syndrome and its association with diabetes mellitus. A case report

Varón de 37 años remitido a nuestras consultas con antecedentes personales de hipotiroidismo primario por tiroiditis de Hashimoto de 4 años de evolución en tratamiento sustitutivo con levotiroxina 88 µg/día.

En febrero de 2012 presentó durante una semana mal-estar general, aquejando posteriormente inestabilidad de la marcha con empeoramiento progresivo, acompañada de alteración en el lenguaje y rigidez dolorosa a nivel proximal de las 4 extremidades que conllevaba pérdida de la base de sustentación y dificultad en la manipulación de objetos, motivo por el que acude a urgencias de nuestro hospital y se decide su ingreso hospitalario para completar el estudio.

Para ello, se determinaron en suero vitamina B₁₂, vitamina E, perfil tiroideo, se realizó estudio de líquido cefalorraquídeo (LCR) y serología de virus de inmunodeficiencia humana y otros virus neurotrópicos con resultados sin hallazgos de interés, así como electroencefalograma, tomografía computarizada y resonancia magnética nuclear sin datos patológicos que pudieran explicar el cuadro.

Para esclarecer el diagnóstico se realizó electromiograma, objetivando actividad continua de unidades motoras sin datos de desmielinización.

Ante la sospecha clínica de «síndrome del hombre rígido» se determinaron en sangre anticuerpos antiglutamato descarboxilasa (antiGAD), con resultado de 63 U/l (normal para el laboratorio < 10 U/l), que aunque elevados, corresponden a niveles anormalmente bajos para dicha enfermedad.

Se administró como primer escalón terapéutico inmunoglobulina por vía intravenosa en pauta cíclica con mejoría ostensible de la sintomatología y descenso del título de los antiGAD hasta niveles normales para el laboratorio de referencia.

Se remitió al paciente a consultas de Endocrinología para seguimiento de su hipotiroidismo y descartar enfermedades autoinmunes como diabetes mellitus, entre otras.

Actualmente permanece asintomático sin tratamiento inmunomodulador, en seguimiento por Salud Mental por síndrome depresivo asociado de aparición posterior al diagnóstico de síndrome del hombre rígido, y por Endocrinología, desde donde recientemente se ha detectado inicio de diabetes mellitus tipo 1 en tratamiento insulínico con régimen de bolo basal.

El síndrome del hombre rígido fue descrito por primera vez en 1956 por Moersch y Woltman en una serie de 14 pacientes¹. Es un cuadro neurológico progresivo infrecuente y crónico caracterizado por rigidez y deformidad de la musculatura axial, y espasmos musculares².

Su prevalencia exacta es desconocida, afectando con mayor frecuencia a mujeres de mediana edad, e incluso en algunos pacientes se han descrito formas familiares de presentación³.

En relación con su etiología, se postulan diversas posibilidades. La más extendida aboga por una entidad de naturaleza autoinmune (60%), debido a la presencia de anticuerpos antiGAD en el suero de estos pacientes (observados en más del 80% de los casos)⁴. Dichos anticuerpos interferirían en la vía de señalización del ácido γ-aminobutírico (GABA), potente neurotransmisor inhibidor del impulso nervioso a nivel del sistema nervioso central⁵. En estos casos, en más del 80% de los pacientes existe asociación con otras enfermedades de origen autoinmune, tales como diabetes mellitus insulínica dependiente. No obstante, debe tenerse en cuenta que el título de anticuerpos antiGAD observado en los pacientes con síndrome del hombre rígido es muy superior, respecto al de los pacientes con diabetes mellitus tipo 1, y probablemente ello obedezca a diferentes epítopos del antígeno^{5,6}. Respecto a esto, existen 3 isoformas del antígeno GAD (GAD65, GAD67 y GAD96), siendo la forma predominante en las células beta de los islotes pancreáticos GAD65, que a pesar de ser citoplasmática puede presentar algunos fragmentos peptídicos en la superficie celular estimulando la respuesta inmune de linfocitos T. A nivel neuronal se ha objetivado que las células de Purkinje son capaces de interiorizar IgG del LCR, lo que explicaría el cuadro clínico que nos ocupa⁶.

En los pacientes con síndrome del hombre rígido se objetiva infiltración perivascular linfocitaria en el sistema nervioso central. El hecho de que no todos los pacientes con

síndrome del hombre rígido desarrollen diabetes mellitus insulínoddependiente, y viceversa, hace pensar que puedan existir otros factores involucrados.

Por ello, la presencia de títulos elevados de antiGAD no solo se relaciona con este síndrome, sino también con otras alteraciones neurológicas, como ataxia cerebelosa.

En cuanto a la diabetes mellitus insulínoddependiente asociada a este síndrome, no posee características diferenciadoras respecto a otras en cuanto a necesidades insulínicas y a aparición de complicaciones micro o macrovasculares se refiere⁶.

La evolución del título de anticuerpos en estos pacientes no ha sido estudiada, si bien la instauración de tratamiento específico conlleva el descenso de sus niveles en sangre y LCR, y la presencia o ausencia de los mismos no guarda relación con el espectro clínico manifestado⁷.

Además, la existencia de dichos anticuerpos se asocia con mayor presencia en suero de anticuerpos antiisletos pancreáticos, antitiroideos, anticélulas parietales y anti-músculo liso⁷, lo que predispone la asociación con otras enfermedades autoinmunes.

La más comúnmente asociada es la tiroiditis, como en el caso clínico expuesto. Ya con menor frecuencia se ha asociado a insuficiencia suprarrenal de origen autoinmune, anemia perniciosa, miastenia o vitiligo⁸.

La aparición de estas enfermedades puede ser previa a la del cuadro neurológico, coincidente en el tiempo o posterior al mismo.

Recientemente, apoyando más si cabe la base autoinmune de dicha entidad, se ha descrito la presencia de anticuerpos contra la proteína asociada al receptor GABA (en más del 70% de los casos), anticuerpos contra el receptor de glicina (GlyRa1) o anticuerpos antianfifisina o antigeprina, involucrados estos 2 últimos en la patogenia paraneoplásica del síndrome del hombre rígido⁹ objetivada en el 30% de los casos en el contexto de cáncer de mama, microcítico de pulmón o timoma. La existencia de dichos anticuerpos antianfifisina o antigeprina en estos pacientes afectaría la vía de transmisión gabaérgica de forma similar a la acción de los anticuerpos antiGAD. El resto de pacientes (10%) presentan causa idiopática^{8,9}.

Respecto a las manifestaciones clínicas, los síntomas acontecen de forma progresiva y pertenecen preferentemente a la esfera neurológica. En primer lugar aparece rigidez en la musculatura axial, extendiéndose posteriormente a nivel proximal de los miembros. Se acompaña de mioclonías dolorosas, hiperreflexia e hipertonia, que conllevan de forma secundaria lordosis cervical o lumbar acentuada con el consiguiente riesgo de fracturas.

A su vez, en casos más avanzados existe disfunción autonómica paroxística, con la presencia de hipertermia, hipertensión, taquicardia y taquipnea, que incluso pueden conllevar la muerte¹⁰.

El deterioro clínico progresivo puede conllevar de forma secundaria la aparición de ansiedad, depresión y fobia en estos pacientes¹⁰.

El diagnóstico de sospecha inicial se establece por la existencia de antecedentes personales de otras enfermedades de naturaleza autoinmune en un contexto clínico compatible; la presencia de anticuerpos antiGAD y antianfifisina viene a apoyar de forma consistente el diagnóstico, aunque su ausencia no excluye el mismo.

La prueba de mayor utilidad diagnóstica para esclarecer el cuadro clínico es la electromiografía. El hallazgo característico consiste en la presencia de actividad continua de las unidades motoras que cede tras la administración de benzodiazepinas. Las pruebas de imagen, así como el análisis de LCR mediante punción lumbar, no aportan datos de interés en estos pacientes⁷⁻¹⁰.

En cuanto al tratamiento, no existen guías de manejo al respecto. Tradicionalmente se ha utilizado como terapia de elección inicial la administración de benzodiazepinas (fundamentalmente diazepam). Como segunda opción terapéutica puede utilizarse baclofeno o corticoesteroides a dosis altas, si bien su eficacia no ha sido demostrada y ha de tenerse en cuenta el efecto deletéreo del uso de corticoesteroides sobre la glucemia. Otros fármacos, tales como la toxina botulínica y el ácido valproico, han sido empleados, aunque con escasa experiencia.

Sin embargo, sí existen estudios sobre el uso de terapia inmunosupresora administrada por vía intravenosa (inmunoglobulinas), reservada actualmente para pacientes en los que existen formas severas de afectación y/o ineficacia de las anteriores⁷.

Debe prestarse especial atención a la aparición concomitante de las otras enfermedades autoinmunes asociadas anteriormente mencionadas.

El pronóstico de la enfermedad no está claramente establecido, existiendo un amplio espectro de posibilidades, desde los pacientes que se mantienen asintomáticos tras la administración del tratamiento, hasta pacientes con graves deformidades que incapacitan para las actividades básicas de la vida diaria.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Bibliografía

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. *Mayo Clin Proc.* 1956;31:421-7.
2. Burton AR, Baquet Z, Eisenbarth GS. Central nervous system destruction mediated by glutamic acid decarboxylase-specific CD4+ T cells. *J Immunol.* 2010;184:4863.
3. Burns TM, Jones HR, Philips LH, Bugawan TL, Erlich HA, Lennon VA. Clinically disparate stiff-person syndrome with GAD65 autoantibody in a father and daughter. *Neurology.* 2003;61:1291-3.
4. Solimena M, Folli F, Aparisi R, Pozza G, de Carmilli P. Autoantibodies to Gaba-ergic neurons and pancreatic beta cells in stiff-man syndrome. *N Engl J Med.* 1990;322:1555-60.

5. Egwuonwu S, Chedebeau F. Stiff-person syndrome: A case report and review of the literature. *J Natl Assoc.* 2010;102: 1261–3.
 6. Daw K, Ujihara N, Atkinson M, Powers AC. Glutamic acid decarboxylase autoantibodies in Stiff-man syndrome and insuline-dependent diabetes mellitus exhibit similarities and differences in epitope recognition. *J Immunol.* 1996;156: 818.
 7. Barker RA, Marsden CD. Successful treatment of stiff man syndrome with intravenous immunoglobulin. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1997;62:426.
 8. Dalakas MC, Fujii M, Li M. The clinical spectrum of anti-GAD antibody-positive patients with stiff-person syndrome. *Neurology.* 2000;55:1531–5.
 9. Alexopoulos H, Dalakas MC. Immunology of stiff person syndrome and other GAD-associated neurological disorders. *Expert Rev Clin Immunol.* 2013;9:1043–53.
 10. Mitsumoto H, Schwartzman MJ, Estes ML. Sudden death and paroxysmal autonomic dysfunction in stiff-man syndrome. *J Neurol.* 1991;238:91–6.
- Ignacio Jiménez Varo*, Ana Reyes Romero Lluch, Beatriz González Aguilera, Noelia Gros Herguido y Miguel Ángel Mangas Cruz
- Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Virgen del Rocío; Unidad de Gestión Clínica Endocrinología y Nutrición Provincial de Sevilla, Sevilla, España*
- * Autor para correspondencia.
Correo electrónico: ignaciojimenez85@hotmail.com
(I. Jiménez Varo).