

49. Lim SJ, Chung HW, Choi YL, Moon YW, Seo JG, Park YS. Operative treatment of primary synovial osteochondromatosis of the hip. *J Bone Joint Surg Am* 2006;88(11):2456–64.
50. Robinson P, White LM, Kandel R, Bell RS, Wunder JS. Primary synovial osteochondromatosis of the hip: extracapsular patterns of spread. *Skeletal Radiol* 2004;33(4):210–5.
51. Kim SH, Hong SJ, Park JS i sur. Idiopathic synovial osteochondromatosis of the hip: radiographic and MR appearances in 15 patients. *Korean J Radiol* 2002;3(4):254–9.
52. Postel M, Courpied JP, Augouard LW. [Synovial chondromatosis of the hip. Value of dislocation of the hip for complete removal of pathological synovial membranes]. *Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot* 1987;73(7):539–43.
53. McCarthy JC. Hip Arthroscopy: Applications and Technique. *J Am Acad Orthop Surg* 1995;3(3):115–122.
54. Bozkurt M, Ugurlu M, Dogan M, Tosun N. Synovial chondromatosis of four compartments of the knee: medial and lateral tibiofemoral spaces, patellofemoral joint and proximal tibiofibular joint. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2007;15(6):753–5.
55. Pengatteeeri YH, Park SE, Lee HK, Lee YS, Gopinathan P, Han CW. Synovial chondromatosis of the posterior cruciate ligament managed by a posterior-posterior triangulation technique. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2007;15(9):1121–4.
56. Alkubaidan F, Heffernan EJ, Munk PL. Extra-articular synovial chondromatosis in a prepatellar bursa. *Eur J Radiol Extra* 2007:17–20.
57. Yorgancigil H, Karahan N, Baydar ML. Multiple loose bodies in the joints: from snowstorm to hailstones. *Arthroscopy* 2004;20(8):e113–6.
58. Coolican MR, Dandy DJ. Arthroscopic management of synovial chondromatosis of the knee. Findings and results in 18 cases. *J Bone Joint Surg Br* 1989;71(3):498–500.
59. Galat DD, Ackerman DB, Spoon D, Turner NS, Shives TC. Synovial chondromatosis of the foot and ankle. *Foot Ankle Int* 2008;29(3):312–7.
60. Doral MN, Uzuncugil A, Bozkurt M, Atay OA, Cil A, Leblebicioglu G, i sur. Arthroscopic treatment of synovial chondromatosis of the ankle. *J Foot Ankle Surg* 2007;46(3):192–5.

SINDROM UKOČENE OSOBE (MOERSCH-WOLTMAN)

STIFF PERSON SYNDROME (MOERSCH-WOLTMAN)

DENIS ČERIMAGIĆ, ERVINA BILIĆ*

Deskriptori: Sindrom ukočene osobe – etiologija, dijagnoza, liječenje

Sažetak. Cilj ovog članka je dati pregled znanstveno potvrđenih spoznaja o epidemiologiji, genetici, etiopatogenezi, kliničkoj slici, dijagnostici i liječenju sindroma ukočene osobe. Sindrom je karakteriziran progresivnim mišićnim rigiditetom i bolnim mišićnim spazmima. Tri su oblika ovog sindroma: autoimuni, paraneoplastički i idiopatski. Kod autoimnog oblika verificirana su antitijela na glutamat dekarboksilazu, a kod paraneoplastičke varijante antitijela na presinaptički protein amfifizin i postsinaptički protein gefirin. Dijagnoza se temelji na dijagnostičkim kriterijima (kliničkim, laboratorijskim i elektrofiziološkim) prema Gordonu i Lorishu. Liječenje može biti simptomatsko i imunomodulacijsko (imunosupresijsko). U Republici Hrvatskoj su od 2005. godine publicirana dva prikaza slučaja ovog sindroma. Iako rijedak, ovaj je sindrom od kliničkog značenja, osobito uzevši u obzir postojanje paraneoplastičke varijante te osobitosti anesteziološkog pristupa kod pacijenata s ovom bolesti.

Descriptors: Stiff-person syndrome – etiology, diagnosis, therapy

Summary. The prime goal of this paper is to offer an overview of main scientific points in epidemiology, genetics, pathogenesis, clinical course and therapeutic strategies in stiff person syndrome (SPS). This syndrome is characterized by progressive muscle rigidity and painful muscle spasms. Three major forms of SPS are described, according to the pathophysiologic basis, autoimmune, paraneoplastic and idiopathic SPS. In autoimmune form of SPS the antibodies are specific for an enzyme (glutamic acid decarboxylase, GAD). If the paraneoplastic form takes place, the antibodies may be specific for presynaptic (amphiphysin) or the postsynaptic protein (gephyrin). The SPS diagnosis should be based on clinical, laboratory and electromyoneurographic criteria, according to Gordon and Lorish. The therapeutic approaches are focused on symptomatic therapy managing the muscle spasm and on possible immunomodulatory procedures to attenuate an autoimmune reaction. Two cases of SPS are reported in the Republic Croatia since 2005. Although it is a rare medical condition, SPS is of clinical importance, especially because it may be the first sign of an underlying undiagnosed malignant disease or if the anesthesia is necessary in SPS patient.

Liječ Vjesn 2010;132:110–114

Sindrom ukočene osobe («stiff person»; Moersch-Woltman; SPS) rijedak je neurološki entitet. Postoje autoimuni, paraneoplastički i idiopatski oblik bolesti.¹ Tri su vrste antitijela utvrđene kod bolesnika sa SPS-om: antitijela na glutamat dekarboksilazu (GAD), presinaptički protein amfifizin i postsinaptički protein gefirin.² Sindrom je rijetko povezan s drugim neurološkim poremećajima, ali se kao komorbiditeti mogu javiti brojne autoimune bolesti. Od 2005.

* **Neurološki odjel, Opća bolnica Dubrovnik** (Denis Čerimagić, dr. med.), **Klinika za neurologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb, Referentni centar Ministarstva zdravstva i socijalne skrbi Republike Hrvatske za neuromuskularne bolesti** (doc. dr. sc. Ervina Bilić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. D. Čerimagić, Neurološki odjel, Opća bolnica Dubrovnik, Roka Mišetića bb, 20000 Dubrovnik, e-mail: deniscerimagic@yahoo.com

Primljeno 15. svibnja 2008., prihvaćeno 15. travnja 2009.

godine u Republici Hrvatskoj publicirana su dva prikaza slučaja ovog sindroma, idiopatski³ i paraneoplastički.⁴

Iz povijesti

Prvi opis SPS-a potječe iz 1956. godine, kada su Moersch i Woltman⁵ u Mayo klinici opisali 14 bolesnika. God. 1967. Gordon i suradnici⁶ uvode dijagnostičke kriterije, koji se uz modifikaciju prema Lorishu⁷ rabe i danas. 1988. Solimena i suradnici⁸ utvrđuju postojanje antitijela na GAD kod pacijenata sa SPS-om.

Epidemiologija i genetika

SPS se najčešće javlja u 3. do 5. desetljeća života. Poput većine autoimunih bolesti dva je puta češći kod žena.⁹ Nije utvrđena razlika u učestalosti među rasama.¹⁰ Imunogenetske studije pokazale su prisutnost DR[beta]10301-alela u 70,5% pacijenata. Burns i suradnici opisali su familijarni oblik SPS-a s pozitivnim antitijelima na GAD-65 (protein molekularne težine od 65 kilodaltona) kod oca i kćeri.¹¹

Etiopatogeneza

GAD je enzim nuždan za sintezu gama-aminomaslačne kiseline (GABA), inhibicijskog neurotransmitera.¹² Osim u SZS-u prisutan je i u beta-stanicama gušterače,¹³ parijetalnim stanicama želuca i tiroidnim stanicama. Kod idiopatskog oblika bolesti nalazimo antitijela na GAD, a kod paraneoplastičkog antitijela na amfifizin i gefirin.^{2,10} Antitijela na GAD-65 otkrivena su još 80-ih godina 20. stoljeća kod pacijenata s dijabetesom.¹⁴ Manjak GABE dovodi do poremećaja ravnoteže ekscitacijskih i inhibicijskih utjecaja na alfa-motoneurone lokalizirane u prednjim rogovima kraljeznične moždine.¹⁵ Veza između funkcije ovog enzima i kliničke slike najjasnije je objašnjena kod SPS-a. Spinalni interneuroni imaju ulogu inhibicije spontanijeh pražnjenja spinalnih motoneurona ponajprije posredstvom glicina. Ovo je samo jedan od putova inhibicije, koji uključuje i GABA-ergičku inhibiciju od strane korteksa, moždanog debla i malog mozga. Ako je funkcija GAD značajno reducirana, snižena je razina GABE, a mišići su kontinuirano stimulirani impulsima iz motoneurona. Studija PET s (11)C-flumazenilom pokazala je centralnu disfunkciju GABA-A-receptora kod SPS-a.¹⁶ U prilog imunskoj hipotezi govori poboljšanje kliničkog statusa pacijenata nakon primjene imunomodulacijske/imunosupresivne terapije. Još je nejasno kako intracelularni enzim poput GAD može biti meta imunskog odgovora.¹⁷ Utvrđeno je da se GAD sintetizira i intratekalo.¹⁸ Kod pacijenata s negativnim antitijelima na GAD patogenetski se mehanizam temelji na prisutnosti antitijela na postsinaptičke elemente poput sinaptofizina i GABA-transaminaza. Antitijela na GAD pozitivna su u 60–90% slučajeva idiopatskog oblika SPS-a. Amfifizin je presinaptički protein od 128 kDa važan za transport sinaptičkih vezikula.¹⁹ Antitijela na amfifizin tipična su za paraneoplastički oblik bolesti. Paraneoplastička varijanta SPS-a također je povezana s prisutnošću gefirinskih antitijela. Gefirin je citosolni protein, koji se u višim koncentracijama nalazi u području postsinaptičke membrane inhibicijskih sinapsa gdje je u vezi s GABA-A i glicinskim receptorima.²

Varijante SPS-a¹⁰

Postoje sljedeće varijante ovog sindroma: 1. PERM (progresivni encefalomijelitis s rigiditetom i mioklonusom); 2. klasični SPS; 3. sindrom ukočenog ekstremiteta (»stiff limb

syndrome«; SLS); 4. SPS s pozitivnim amfifizinskim antitijelima; 5. SPS s pozitivnim gefirinskim antitijelima; 6. SPS s negativnim antitijelima; 7. SPS s cerebelarnom simp-tomatologijom (SPS-Cer).

Klinička slika

PERM

PERM je karakteriziran brzom progresijom generaliziranog rigiditeta, encefalopatijom, mioklonizmima i respiracijskom insuficijencijom te fatalnim završetkom nakon 6–16 tjedana. Kognitivne funkcije su najčešće očuvane. Manji dio pacijenata ima visok titar antitijela na GAD, dok je kod većine on tek blago do umjereno povišen. *Post mortem* analize pokazuju opsežne inflamatorne promjene u području moždanog debla i kraljeznične moždine.^{20,21}

Klasični SPS

Rani stadij: Rane manifestacije SPS-a obično započinju u području aksijalne muskulature. Pacijent se žali na bol i nelagodu u leđima²² te katkad u vratu, koji se pogoršavaju s napetošću i stresom.²⁰ Često su prisutni i poremećaji spavanja poput nesаницe i fragmentiranog spavanja. Moguće su i žestoke egzacerbacije, koje spontano regrediraju nakon nekoliko sati ili dana. S obzirom na obično uredan neurološki status i naglašenu psihičku komponentu često se pogrešno dijagnosticira konverzivna neuroza ili histerija, što odgađa primjenu prikladne terapije.²³ *Kasni stadij:* Uz rigiditet aksijalne, paraspinalne muskulature dolazi do afekcije proksimalnih mišićnih skupina na ekstremitetima.¹⁰ Osim osjećaja njihove ukočenosti javljaju se i bolni spazmi te »startle« fenomen (radi se o pojavi bolnih, protrahiranih mišićnih spazama provociranih vanjskim taktilnim, vizualnim, auditivnim podražajima, odnosno stresom i uzbuđenjem).^{10,24} Pacijenti se kreću sporo i oprezno jer brze kretanje provociraju mišićne spazme, a padovi i ozljede su česti. Ovakav hod slikovito se opisuje kao Frankensteinov hod. Zbog kontrakcije mišića trbušne stijenke i rigiditeta lumbalne paraspinalne muskulature dolazi do razvoja lumbalne hiperlordoze.¹⁰ Rani znak ukočenosti facijalne muskulature je hipomimija, što može dovesti do pogrešne dijagnoze Parkinsonove bolesti.⁹ Neurološkim pregledom može se ustanoviti generalizirani rigiditet mišića, izrazitiji na proksimalnim mišićnim skupinama. U ovoj fazi često se susreću depresija i »status spasticus«,⁹ karakteriziran generaliziranim rigiditetom i mišićnim spazmima. *Terminalni stadij:* U ovoj fazi bolesti rijetki mišići nisu zahvaćeni. Osim mišića trupa i ekstremiteta može biti zahvaćena i facijalna te faringalna muskulatura, što može dovesti do smetnji gutanja. Prisutna je i paroksizmalna autonomna disfunkcija (dijforeza, oscilacije krvnog tlaka i pulsa, iznenadna smrt).²⁵ Mogu se javiti deformiteti zglobova, kontrakture, iščašenja, a mišićni spazmi mogu izazvati prijelome kostiju (najčešće kralježaka i dugih kostiju ekstremiteta, ali i kostiju stopala) i mišićne rupture.²⁶ Pacijent je samostalno nepokretan i ovisan o tuđoj pomoći i njezi.

Sindrom ukočenog ekstremiteta (»stiff limb syndrome«, SLS)

SLS je fokalna forma SPS-a karakterizirana afekcijom jednog ekstremiteta (noge).^{20,27} Nalaz je asimetričan, što znači da na zahvaćenoj nozi nailazimo na rigiditet i bolne mišićne spazme, dok je na drugoj nozi nalaz najčešće uredan. Znakovi afekcije aksijalne muskulature nisu prisutni ili su minorni. U mnogim slučajevima i kod ovih pacijenata

nalazimo antitijela na GAD. Dalakas i suradnici smatraju upitno postojanje ove varijante te su u svojoj studiji pokazali da kod svih pacijenata s asimetričnim početkom bolesti slijedi progresija i generalizirano zahvaćanje miškulature.⁹

SPS s pozitivnim amfifizinskim antitijelima

Radi se o paraneoplastičkoj varijanti,²⁸ koja se najčešće susreće kod žena s karcinomom dojke, ali su opisani i slučajevi karcinoma bronha. Za razliku od idiopatskih oblika u početnoj fazi bolesti dominiraju znakovi afekcije vrata i gornjih ekstremiteta, a lumbalna lordoza nije naznačena.¹⁰ Uzrok ove specifičnosti nije jasan, ali nas ona nužno mora potaknuti na uporno traganje za eventualnim malignomom. Od ukupnog broja pacijenata sa SPS-om na ovu varijantu otpada 10%. Osnova liječenja je tretman malignoma, ali ovi pacijenti dobro reagiraju i na primjenu glukokortikoida.

SPS s pozitivnim gefirinskim antitijelima

Do sada je opisan samo jedan slučaj SPS-a s pozitivnim gefirinskim antitijelima i nediferenciranim karcinomom medijastinuma.²⁹ Radilo se o muškarcu s disartrijom, disfagijom i smetnjama hoda, kod kojega je bio prisutan generalizirani rigiditet vrata, trupa i ekstremiteta, ukočenost jezika, a »startle« fenomen su provocirani taktilnom stimulacijom kože lica.

SPS s negativnim antitijelima

U slučajevima ove varijante sindroma potrebno je minucioznom obradom isključiti druge uzroke koji diferencijalnodijagnostički dolaze u obzir. Moguće je da se kod ovih pacijenata radi o postojanju još neidentificiranih antitijela.¹⁰

SPS-Cer

Rakočević i suradnici³⁰ prvi su opisali ovu varijantu sindroma, prikazavši 5 pacijenata sa SPS-om i znakovima cerebelarne disfunkcije (disartrija, dismetrija, vertigo, ataksija, diplopija). Uobičajena terapija kod ovih pacijenata dovodi do smanjenja rigiditeta, ali ne i do regresije cerebelarne simptomatologije. Nije utvrđena razlika u titru antitijela na GAD između pacijenata s klasičnim SPS-om i SPS-Cer, ali je intratekalna produkcija GAD-antitijela kod SPS-Cer varijante 2,5 puta veća.

Dijagnoza

Temelji se na: 1. *anamnezi i kliničkoj slici*; 2. *elektrofiziološkim kriterijima*: elektroneurografija pokazuje uredne motorne i senzorne brzine provodljivosti, dok elektromiografija pokazuje kontinuirano izbijanje M-potencijala uredne morfologije u agonističkim i antagonističkim mišićnim skupinama, bez miotoničkih izbijanja, a uz pozitivan odgovor na diazepam (prestanak izbijanja M-potencijala). Nalaz je osobito vidljiv u paraspinalnoj miškulaturi. Ako je pacijent već na terapiji visokim dozama diazepama, manja je vjerojatnost da će EMG biti patognomoničan.¹⁰ 3. *laboratorijskim kriterijima*: prisutnost visokog titra serumskih protutijela na GAD tipična je za klasični oblik SPS-a. Antitijela se dokazuju radioimunoprecipitacijskim testom (RIA), a osim u serumu mogu se naći i u likvoru oboljelih. Blaži do umjereno povišenog titra antitijela na GAD možemo naći i kod pacijenata s PERM i LADA (latentni autoimuni dijabetes odraslih). U specijaliziranim laboratorijima moguće je određivanje protutijela na amfifizin i gefirin, koja su pozitivna u nekim slučajevima paraneoplastičke varijante SPS-a,

koja se može vidjeti pri karcinomu dojke, pluća, kolona, bubrega te Hodgkinova limfoma.³¹ Likvor obično pokazuje intratekalnu sintezu imunoglobulina G i oligoklonske trake (50% slučajeva). Serumska kreatin-kinaza (CK) umjereno je povišena kao posljedica mišićnog rigiditeta. Osim navedenih pretraga često je indicirana ekstenzivna ultrazvučna, radiološka, endoskopska te dodatna laboratorijska obrada s ciljem isključenja/utvrđivanja komorbiditeta, različitih kliničkih entiteta koji diferencijalnodijagnostički dolaze u obzir te paraneoplastičke varijante sindroma.

Dijagnostički kriteriji (prema Gordonu i Lorishu)^{6,7}

Klasični oblik GAD-pozitivnog SPS-a

1. epizode bolnosti i rigiditeta aksijalne miškulature u ranom stadiju bolesti; 2. rigiditet proksimalne miškulature ekstremiteta u kasnijem stadiju bolesti; 3. »startle« fenomeni (bolni mišićni spazmi provocirani vanjskim podražajima); 4. lumbalna hiperlordoza; 5. uredna kognicija, osjet i motorika; 6. pozitivan odgovor na benzodiazepine (klinički i elektromiografski); 7. visok titar antitijela na GAD.

SPS s pozitivnim amfifizinskim antitijelima

Kriteriji su identični kriterijima za dijagnozu klasičnog oblika SPS-a, osim što umjesto lumbalne hiperlordoze susrećemo rigidnu i deformiranu kralježnicu, a umjesto antitijela na GAD nalazimo antitijela na amfifizin.¹⁰

Diferencijalna dijagnoza¹⁰

1. LADA; 2. »spinalna« multipla skleroza; 3. hiper-ekpleksija; 4. tetanus (nema trizmusa!); 5. konverzivna neuroza i histerija; 6. mioklona epilepsija; 7. distonija; 8. neuromiotonija (Isaacov sindrom); 9. Schwartz-Jampelov sindrom; 10. otrovanje strihninom; 11. paraneoplastički mijelitis; 12. spinalna AVM (arterio-venska malformacija).

Komorbiditeti³¹

1. dijabetes; 2. Hashimotov tiroiditis; 3. perniciozna anemija;⁹ 4. hipoparatiroidizam; 5. miastenija gravis; 6. reumatoidni artritis; 7. vitiligo;¹⁰ 8. SLE; 9. tumori (karcinomi dojke, pluća, kolona, bubrega, timom¹ i Hodgkinov limfom); 10. epilepsija; 11. cerebelarna ataksija;³⁰ 12. groznica Zapadnog Nila;³² 13. notalgia parestetika;⁹ 14. anteriorni skleritis;³³ 15. celijakija;⁹ 16. polimiozitis;⁹ 17. Gravesova (Basedowljeva) bolest;³⁴ 18. rabdomioliza;³⁵ 19. multipli mijelom.³⁶

Liječenje

Terapija SPS-a je simptomatska i imunosupresivna/imunomodulacijska. Inicijalno liječenje uključuje primjenu benzodiazepina ili baklofena. Svaka redukcija terapije mora se obavljati postepeno, zbog mogućnosti egzacerbacije. Boleznik mora biti smješten u okružje gdje je minimalno izložen vanjskim podražajima (buka, svjetlo, dodir, stres), koji bi precipitali pojavu mišićnih spazama.⁹

Simptomatska terapija

1. *Benzodiazepini*: 1963. Howard³⁷ je zapazio učinkovitost diazepama u liječenju SPS-a. Djeluje kao agonist GABA-A-receptora. Osim spazmolitičkog ima i anksiolitički učinak. Preporučuje se početi s nižim dozama (npr. 2 mg dvaput na dan) te postepeno povisivati dozu do 5–20 mg tri ili četiri puta na dan. Moguća je i primjena klonazepama.^{10,31}

2. *Baklofen*: djeluje kao agonist GABA-B-receptora.³⁸ Primjenjuje se u dozi od 3×5–20 mg *per os*. Kod intratekalne primjene rabe se niže doze (300–800 µg/dan).^{31,39} Moguća je i kombinacija peroralne i intratekalne primjene. U slučajevima kvara baklofenske pumpe i posljedičnog prekida ili prekomjerne aplikacije baklofena moguće su teške i potencijalno fatalne egzacerbacije.

Imunosupresijska/imunomodulacijska terapija

1. *Intravenski imunoglobulini*: IVIG moduliraju imunوسي odgovor na antigene neutralizirajući cirkulirajuća antitijela.^{31,40} Primjenjuju se u ukupnoj dozi od 2 g/kg, i to na dva načina: 0,4 g/kg *iv* tijekom 5 dana ili 1 g/kg tijekom dva dana. 2. *Plazmafereza*: pokazala se učinkovitom kod dijela pacijenata.⁴¹ Učinak izmjene plazme objašnjava se odstranjivanjem cirkulirajućih protutijela i imunokompleksa. Serija od pet plazmafereza svaki drugi dan uobičajena je preporuka u liječenju autoimunih poremećaja, ali se mogu rabiti i kraći, kao i duži protokoli, ovisno o kliničkoj slici. 3. *Glukokortikoidi*: suprimiraju imunوسي odgovor smanjenjem aktivnosti i volumena limfatičkog sustava, inhibicijom stvaranja interleukina 1, sniženjem koncentracije imunoglobulina i komplementa, limfocitopenijom, smanjenjem prolaza imunih kompleksa kroz bazalne membrane te sniženjem tkivne reaktivnosti na reakciju antigen-antitijelo. Primjenjuje se prednizon u dozi od 0,75 do 1,5 mg/kg/dan tijekom dva tjedna, potom jednaka doza svaki drugi dan 2–4 mjeseca. Ovisno o učinku postepeno snižavamo dozu do doze održavanja. Rabe se u slučajevima kada se IVIG nisu pokazali učinkovitim.³¹ 4. *Azatioprin, ciklofosfamid*: Azatioprin je analog purina i djeluje citostatskim mehanizmom. U organizmu se pretvara u merkaptopurin, koji ugradnjom u nukleotide blokira stvaranje prethodnika RNK i DNK te proliferaciju limfocita. Ciklofosfamid je alkilirajući agens koji ima sposobnost stvaranja kovalentnih veza s nukleinskim kiselinama te zbog toga inhibira diobu stanice. Mogu se rabiti samostalno ili u kombinaciji s glukokortikoidima jer omogućuju redukciju njihove doze.³¹ 5. *Rituksimab*: Baker i suradnici opisali su slučaj remisije SPS-a nakon primjene CD20-antitijela.⁴²

Ostala terapija.³¹

1. Tizanidin;⁴³ 2. gabapentin; 3. botulinus toksin tip A; 4. dantrolen; 5. vigabatrin; 6. propofol;⁴⁴ 7. natrijev valproat; 8. levetiracetam;⁴⁵ 9. tiagabin;⁴⁶ 10. analgetici; 11. fizikalna terapija; 12. psihijatrijsko liječenje.

Trudnoća kod pacijentica sa SPS-om

Većina lijekova koji se rabe u liječenju SPS-a kontraindicirana je tijekom trudnoće. Kao i kod ostalih autoimunih neuroloških poremećaja (poput multiple skleroze ili miastenije gravis) trudnoća može dovesti do egzacerbacije, ali i remisije.⁴⁷

Anestezija kod pacijenata sa SPS-om

Gros i suradnici preporučuju terapiju IVIG-ima prije planiranog kirurškog zahvata radi prevencije egzacerbacije.⁴⁸ Zbog moguće postoperacijske hipotonije uslijed kombinacije GABA-ergičkog djelovanja anestetika i simptomatske terapije, koju pacijenti sa SPS-om inače uzimaju, u slučajevima planiranih operacija preporučuje se kombinacija opće i epiduralne anestezije, što omogućuje sniženje potrebne doze GABA-ergičkih anestetika.⁴⁹

Zaključno, može se reći da iako rijedak, SPS je klinički važan, osobito uzevši u obzir postojanje paraneoplastičke

varijante te osobitosti anesteziološkog pristupa. Tijek bolesti je varijabilan i nemoguće ga je predvidjeti. Kod dijela pacijenata je benigna s povremenim epizodama ukočenosti i mišićnih spazama, dok je kod drugih maligniji i vodi do nepokretnosti i invaliditeta. Liječenje se temelji na primjeni terapijskih procedura kojima se suprimira ili modulira imunوسي odgovor, odnosno na peroralnoj primjeni medikamentata s više ili manje izraženim gabaergičkim učinkom (benzodiazepini, miorelaksansi, antiepileptici). Uz ovakvu terapiju moguće je postići dugotrajnu remisiju, ali su isto tako moguće i spontane remisije. Komplikacije ove bolesti su brojne i mogu se javiti u bilo kojoj fazi bolesti. One su i glavni uzrok mortaliteta i morbiditeta. Dijagnosticiranje ovog sindroma često je dugotrajan proces pri kojemu je potrebno isključiti brojne kliničke entitete koji diferencijalno-dijagnostički dolaze u obzir te utvrditi i/ili isključiti brojne moguće komorbiditete, što zahtijeva ekstenzivnu kliničku obradu. Možemo pretpostaviti da je značajan broj bolesnika s ovim sindromom neprepoznat, odnosno da im je utvrđena pogrešna dijagnoza te da nisu liječeni na adekvatan način. Stoga je nužno širi krug liječnika različitih specijalnosti upoznat s karakteristikama ovog sindroma.

LITERATURA

1. *Essalmi L, Meaux-Ruault N, Hafsoul C, Gil H, Curlier E, Dupond JL*. Stiff person syndrome associated with thymoma. Efficacy of thymectomy. *Rev Med Interne* 2007;28:627–30.
2. *Murinson BB, Vincent A*. Stiff-person syndrome: autoimmunity and the central nervous system. *CNS Spectr* 2001;6:427–33.
3. *Čerimagić D, Relja M, Telarović S, Glavić J, Ivanković M, Bogoje A*. Sindrom ukočene osobe (Moersch-Woltman). *Neurol Croat* 2005;54:37–44.
4. *Brinar V, Honnorat J, Petelin Ž, Budišić Z, Podolski P*. A patient with stiff person syndrome and negative anti-GAD antibodies. *Neurol Croat* 2006;55:27–33.
5. *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.
6. *Gordon EE, Januszko DM, Kaufman L*. A critical survey of stiff-man syndrome. *Am J Med* 1967;42:582–99.
7. *Lorish TR, Thorsteinsson G, Howard FM Jr*. Stiff-man syndrome updated. *Mayo Clin Proc* 1989;64:629–36.
8. *Solimena M, Folli F, Denis-Donini S i sur*. Autoantibodies to glutamic acid decarboxylase in a patient with stiff-man syndrome, epilepsy, and type I diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1988;318:1012–20.
9. *Dalakas MC, Fujii M, Li M, McElroy B*. The clinical spectrum of anti-GAD antibody-positive patients with stiff-person syndrome. *Neurology* 2000;55:1531–5.
10. *Murinson BB*. Stiff-person syndrome. *Neurologist* 2004;10:131–7.
11. *Burns TM, Jones HR, Phillips 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.
12. *Dinkel K, Meinck HM, Jury KM, Karges W, Richter W*. Inhibition of gamma-aminobutyric acid synthesis by glutamic acid decarboxylase autoantibodies in stiff-man syndrome. *Ann Neurol* 1998;44:194–01.
13. *Walikonis JE, Lennon VA*. Radioimmunoassay for glutamic acid decarboxylase (GAD65) autoantibodies as a diagnostic aid for stiff-man syndrome and a correlate of susceptibility to type I diabetes mellitus. *Mayo Clin Proc* 1998;73:1161–6.
14. *Solimena M, De Camilli P*. Autoimmunity to glutamic acid decarboxylase (GAD) in Stiff-Man syndrome and insulin-dependent diabetes mellitus. *Trends Neurosci* 1991;14:452–7.
15. *Ishizawa K, Komori T, Okayama K i sur*. Large motor neuron involvement in Stiff-man syndrome: a qualitative and quantitative study. *Acta Neuropathol* 1999;97:63–70.
16. *Perani D, Garibotto V, Moresco RM i sur*. PET evidence of central GABAergic changes in stiff-person syndrome. *Mov Disord* 2007;22:1030–3.
17. *Chang T, Lang B*. GAD antibodies in stiff-person syndrome. *Neurology* 2004;63:1999–00.
18. *Dalakas MC, Li M, Fujii M, Jacobowitz DM*. Stiff person syndrome: quantification, specificity, and intrathecal synthesis of GAD65 antibodies. *Neurology* 2001;57:780–4.
19. *Folli F, Solimena M, Cofield R i sur*. Autoantibodies to a 128-kd synaptic protein in three women with the stiff-man syndrome and breast cancer. *N Engl J Med* 1993;328:546–51.

20. *Barker RA, Revesz T, Thom M, Marsden CD, Brown P.* Review of 23 patients affected by the stiff man syndrome: clinical subdivision into stiff trunk (man) syndrome, stiff limb syndrome, and progressive encephalomyelitis with rigidity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 65:633–40.
21. *Gouider-Khouja N, Mekaouar A, Larnaout A, Miladi N, Ben Khelifa F, Hentati F.* Progressive encephalomyelitis with rigidity presenting as a stiff-person syndrome. *Parkinsonism Relat Disord* 2002;8:285–8.
22. *Bastin A, Gurmin V, Mediwake R, Gibbs J, Beynon H.* Stiff man syndrome presenting with low back pain. *Ann Rheum Dis* 2002;61:939–40.
23. *Tinsley JA, Barth EM, Black JL, Williams DE.* Psychiatric consultations in stiff-man syndrome. *J Clin Psychiatry* 1997;58:444–9.
24. *Brown P, Marsden CD.* The stiff man and stiff man plus syndromes. *J Neurol* 1999;246:648–52.
25. *Mitsumoto H, Schwartzman MJ, Estes ML i sur.* Sudden death and paroxysmal autonomic dysfunction in stiff-man syndrome. *J Neurol* 1991; 238:91–6.
26. *Meinck HM.* Stiff Man Syndrome. *CNS Drugs* 2001;15:515–26.
27. *Saiz A, Graus F, Valldeoriola F, Valls-Sole J, Tolosa E.* Stiff-leg syndrome: a focal form of stiff-man syndrome. *Ann Neurol* 1998;43: 400–3.
28. *Wessig C, Klein R, Schneider MF, Toyka KV, Naumann M, Sommer C.* Neuropathology and binding studies in anti-amphiphysin-associated stiff-person syndrome. *Neurology* 2003;61:195–8.
29. *Butler MH, Hayashi A, Ohkoshi N i sur.* Autoimmunity to gephyrin in Stiff-Man syndrome. *Neuron* 2000;26:307–12.
30. *Rakocevic G, Raju R, Semino-Mora C, Dalakas MC.* Stiff person syndrome with cerebellar disease and high-titer anti-GAD antibodies. *Neurology* 2006;67:1068–70.
31. *Amato AA.* Stiff person – stiff limb syndrome. U: Samuels MA, ur. *Manual of neurologic therapeutics.* Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004, str. 199–201.
32. *Hassin-Baer S, Kirson ED, Shulman L i sur.* Stiff-person syndrome following West Nile fever. *Arch Neurol* 2004;61:938–41.
33. *Taban M, Langston RH, Lowder CY.* Scleritis in a person with stiff-person syndrome. *Ocul Immunol Inflamm* 2007;15:37–9.
34. *Chia SY, Chua R, Lo YL, Wong MC, Chan LL, Tan EK.* Acute ataxia, Graves' disease, and stiff person syndrome. *Mov Disord* 2007;22: 1969–71.
35. *Petzold GC, Marcucci M, Butler MH i sur.* Rhabdomyolysis and paraneoplastic stiff-man syndrome with amphiphysin autoimmunity. *Ann Neurol* 2004;55:286–90.
36. *Schiff D, Dalmau J, Myers DJ.* Anti-GAD antibody positive stiff-limb syndrome in multiple myeloma. *J Neurooncol* 2003;65:173–5.
37. *Howard FM Jr.* A new and effective drug in the treatment of stiff-man syndrome: preliminary report. *Proc Staff Meet Mayo Clin* 1963;38: 203–12.
38. *Miller F, Korsvik H.* Baclofen in the treatment of stiff-man syndrome. *Ann Neurol* 1981;9:511–2.
39. *Silbert PL, Matsumoto JY, McManis PG, Stolp-Smith KA, Elliot BA, McEvoy KM.* Intrathecal baclofen therapy in stiff-man syndrome: a double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 1995;45:1893–7.
40. *Dalakas MC, Fujii M, Li M, Lutfi B, Kyhos J, McElroy B.* High-dose intravenous immune globulin for stiff-person syndrome. *N Engl J Med* 2001;345:1870–6.
41. *Harding AE, Thompson PD, Kocen RS, Batchelor JR, Davey N, Marsden CD.* Plasma exchange and immunosuppression in the stiff man syndrome. *Lancet* 1989;2:915.
42. *Baker MR, Das M, Isaacs J, Fawcett PR, Bates D.* Treatment of stiff person syndrome with rituximab. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76:999–01.
43. *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;47:280–7.
44. *Hattan E, Angle MR, Chalk C.* Unexpected benefit of propofol in stiff-person syndrome. *Neurology* 2008; Jan 2 [Epub ahead of print]
45. *Rüegg SJ, Steck AJ, Fuhr P.* Levetiracetam improves paroxysmal symptoms in a patient with stiff-person syndrome. *Neurology* 2004;62:338.
46. *Murinson BB, Rizzo M.* Improvement of stiff-person syndrome with tiagabine. *Neurology* 2001;57:366.
47. *Weatherby SJ, Woolner P, Clarke CE.* Pregnancy in stiff-limb syndrome. *Mov Disord* 2004;19:852–4.
48. *Gros AJ Jr, Thomas LC, McKinley KL, Van Gerpen JA.* Prevention of an acute severe exacerbation of stiff-person syndrome during surgery. *Anesthesiology* 2006;104:885–6.
49. *Yamamoto K, Hara K, Horishita T, Sata T.* Considerations for general anesthesia combined with epidural anesthesia in a patient with stiff-person syndrome. *J Anesth* 2007;21:490–2.



Vijesti News

Hrvatski liječnički zbor
Hrvatsko društvo za kemoterapiju
organizira tečaj trajne edukacije

»Novi aspekti liječenja MRSA-infekcija«

**Hypo centar Zagreb, Slavenska avenija 6
22. svibnja 2010.**



GLAVNE TEME:

- Infekcija krvotoka i endokarditis
- Pneumonija kod mehanički ventiliranih bolesnika
- Infekcije kože, mekih česti i kostiju

Kotizacija: 500,00 kn (uključuje materijale, stanke za kavu, ručak i parkiranje)

Kontakt: Hrvatsko društvo za kemoterapiju HLZ-a, Mirogojska 8, 10000 Zagreb
tel. 01/28 26 190; fax. 01/28 26 295; e-mail: apavelic@bfm.hr

Više informacija na: www.bfm.hr

Hrvatska liječnička komora bodovala je skup sa 10 bodova za slušače.