

Cerebelárna ataxia a stiff person syndróm u pacientky s anti-GAD protilátkami

MUDr. Zuzana Dean¹, MUDr. Branislav Veselý, PhD.²

¹Neurologické oddelenie, Nemocnica Levice, s. r. o., Levice

²Neurologická klinika, Fakultná nemocnica Nitra

Neurologické prejavy asociované s protilátkami proti dekarboxyláze kyseliny glutamovej (anti-GAD protilátky) sa predovšetkým vyskytujú u mladých žien a žien v strednom veku a sú často asociované s inými autoimunitnými poruchami. V kazuistike referujeme pacientku s anti-GAD asociovanou ataxiou, u ktorej sa v priebehu 2,5 roka od diagnózy objavili symptómy stiff person syndrómu (SPS), diabetu mellitu 1. typu (IDDM) a hypotyreózy.

Kľúčové slová: cerebelárna ataxia, stiff person syndróm, protilátky proti dekarboxyláze kyseliny glutamovej, anti-GAD protilátky.

Cerebellar ataxia and stiff person syndrome in patient with anti-GAD antibodies

Anti-GAD-antibody-associated neurological conditions are typically seen in young or middle-aged females and are often associated with other autoimmune disorders. We report a patient with anti-GAD associated ataxia, in whom symptoms of stiff person syndrome (SPS) as well as diabetes mellitus type 1 (IDDM) and hypothyroidism followed 2.5 years after diagnosis.

Key words: cerebellar ataxia, stiff person syndrome, glutamic acid decarboxylase antibodies, anti-GAD antibodies.



videozáznam ke kazuistice na www.neurologiepropraxi.cz

Kazuistika

30-ročná pacientka, bez vážnejšieho predchorobia, bola v decembri 2015 hospitalizovaná na Neurologickej klinike FN Nitra pre približne 3 mesiace sa zhoršujúce ťažkosti, ktoré začali dvojitém videním, pridružilo sa časté točenie hlavy, vracanie, následne porucha rovnováhy a reči. Objektívne pri prijatí bola prítomná stredne ťažká dysartria, horizontálny nystagmus pri pohľade do strán, downbeat nystagmus pri pohľade nadol, ataxia chôdze, bez dysidiadochokinézy. Základné laboratórne vyšetrenia vrátane hormónov štítnej žľazy boli v norme, vyšetrenie

likvoru ukázalo ľahkú pleocytózu (Le 5, Ly 12, proteín 0,42 g/l), oligoklonálne pruhy sa nepreukázali, vírusové sérológie (anti HSV 1,2, CMV, EBV, kliešťová encefalitída, Borrelia) boli negatívne, MR mozgu bez ložiskových lézií, vizuálne evokované potenciály (VEP), kmeňové evokované potenciály (BAEP) – v norme, CT hrudníka, brucha a malej panvy – negatívne na výskyt malignity. Pre supponovaný autoimunitný pôvod ťažkostí bol podaný IV metylprednizolón v celkovej dávke 3 g so subjektívnym zlepšením stavu. Ambulantne boli následne obdržané výsledky protilátok – Anti Hu, Ri, Yo, anti PNMA2 (Ma2/Ta), amfify-

zín, anti TTG – negatívne, anti GAD protilátky pozitívne s titrom > 2000 U/ml (norma < 5 U/ml).

Pacientka bola po prepustení ambulantne liečená kortikoidmi – prednizón 1 mg/kg, iniciovala sa i liečba azatioprínom (AZT), pri ktorej ale došlo k vývoju vážnej hepatopatie, preto bol AZT vysadený. Počas druhého roka sledovania v roku 2017 pacientka pracovala na plný úväzok, na dávke prednizónu už len 2,5 mg denne a pre dobrý klinický stav sme sa rozhodli nepridávať do liečby ďalšie imunosupresíva. Následne sme v januári 2018 prednizón vysadili.

KORESPONDENČNÁ ADRESA AUTORKY:

MUDr. Zuzana Dean, zuzana.dean@nemocnicalevice.sk

Neurologické oddelenie, Nemocnica Levice, s. r. o., SNP 19, 934 01 Levice

Cit. zkr: Neurol. praxi 2021; 22(1): 158–160

Článok prijat redakci: 3. 6. 2020

Článok prijat k publikaci: 29. 8. 2020

V marci 2018 pacientka opisovala rozvoj svalových spazmov, bolesti chrbta, dolných končatín, nevládala chodiť, mala problém sa rozhýbať, bola citlivá na zvuky, viac-menej ležala doma. Problémy s rovnováhou nemala. Následne bola opäť prijatá na neurologickú kliniku, v objektívnom náleze dominovala stuhnutosť dolných končatín a hyperreflexia. Opakovane sa realizovalo CT hrudníka, brucha a malej panvy, bez malignity, MRI krčnej a hrudnej miechy, bez myelopatie. Stimulačné kondukčné EMG štúdie (STEMG) motorických aj senzitivných nervov horných aj dolných končatín boli v norme, natívne EMG verifikovalo kontinuálnu aktivitu motorických jednotiek, akcentovanú pri startle reakcii, ktoré sme v korelácii s klinickým obrazom hodnotili ako prejavy stiff person syndrómu. Podali sme opäť intravenózne kortikoidy, orálne benzodiazepíny, pacientka bola v zlepšenom stave na liečbe prednizónom 20 mg denne a tizanidínom 1–3 tbl. denne. Pacientka sa znova vrátila do práce. V septembri 2018 však pacientka znova udávala zhoršenie stavu, bolesti chrbta a nôh, úľakové reakcie, zhoršilo sa jej písmo. Navýšili sme dávku kortikoidov a indikovali podanie IVIG, po schválení poisťovňou na ministerskú výnimku sme pacientke ambulantne podali 2 g/kg. Po podaní pacientka referovala výrazné zlepšenie stavu, nevyžadovala hospitalizačnú liečbu, preto sme o plazmaferéze neuvažovali. V priebehu roka 2019 bol pacientke diagnostikovaný diabetes mellitus, ktorý si vyžadoval liečbu inzulínom, a hypotyreóza, pri ktorej bola potrebná liečba L-tyroxínom. V januári 2020, 4 roky po diagnóze, pacientka pracuje na plný úväzok, bez výraznejších neurologických ťažkostí a bez imunosupresívnej terapie.

Diskusia

Anti-GAD protilátky (anti-GAD PL)

Enzym dekarboxyláza kyseliny glutámovej (GAD) katalyzuje v nervovom systéme premenu glutamátu na kyselinu gama-amino-butyrovú (GABA). GAD má 2 izoformy, GAD65 a GAD67. S cerebelárnou ataxiou (CA) sú asociované protilátky proti menšej izoforme GAD65. Anti-GAD PL sú prítomné u 80 % pacientov s IDDM, často ešte pred diagnózou tohto ochorenia. Pacienti s CA a stiff person

syndrómom (SPS) majú v porovnaní s pacientmi s IDDM 10–100× vyššie titre anti-GAD PL v sére a v mozgovo-miechovom likvore (CSF) (Honnorat et al., 2001; Arino et al., 2014).

Anti-GAD PL sú okrem IDDM, SPS a cerebelárnej ataxie asociované i s refraktérnou epilepsiou a limbickou encefalitídou, ktorá sa môže prejaviť ako kognitívny deficit (Arino et al., 2014), opísaná je aj asociácia so syndrómom PERM (progresívna encefalopatia s rigiditou a myoklonom) (Degeneffe et al., 2018) a syndrómom opsoclonus-myoclonus (Markakis et al., 2008).

AntiGAD asociovaná ataxia (GAD-Ab CA)

Autoimunita sa čoraz častejšie diagnostikuje ako príčina cerebelárnej ataxie (CA). Popri paraneoplastickej CA a CA asociovej s anti-TTG protilátkami je CA asociovaná s anti-GAD protilátkami jeden z najlepšie charakterizovaných cerebelárnych syndrémov. Po SPS je CA druhým najčastejším neurologickým syndrómom asociovaným s anti-GAD PL.

Pacienti s neurologickým ochorením spojeným s anti-GAD protilátkami majú často osobnú alebo rodinnú anamnézu i iného autoimunitného ochorenia, typicky autoimunitného ochorenia sprostredkovaného protilátkami. Rodinná anamnéza IDDM 1. typu alebo tyreoiditídy je častá (43–55 % pri SPS/CA a 23 % pre TLE). IDDM 1. typu má približne polovica pacientov pri prezentácii neurologického ochorenia, okrem IDDM sa u väčšiny pacientov vyskytuje jedna alebo viacero ďalších manifestácií systémovej autoimunity, ako je Hashimotova tyreoiditída, perniciozna anémia, Gravesova choroba, celiakia, psoriáza, vitiligo alebo myastenia gravis. Tieto ochorenia sú opäť o niečo častejšie u pacientov s CA/LA (50–70 %) ako pri SPS (30–50 %). Veľmi ojedinele sú anti-GAD protilátky prejavom paraneoplastického ochorenia, najčastejšie v prípade tymómu (Dade et al., 2020).

Doteraz najväčší publikovaný súbor 34 pacientov (Arino et al., 2014) dokumentuje vek pacientov v rozmedzí 33–80 rokov, medián 58 rokov, 82 % tvorili ženy. 85 % pacientov malo súčasne aj iné orgánovo-špecifické autoimunitné ochorenie – v 38 % bol v čase diagnózy prítomný IDDM, počas ďalšieho sledovania stúpla u pacientov prítomnosť IDDM na 68 %,

často sa vyskytovala i autoimunitná tyreopatia a perniciozna anémia. U 38 % pacientov sa ochorenie manifestovalo subakútne v priebehu niekoľkých týždňov, v 62 % chronicky v priebehu mesiacov až rokov. V literatúre je opísaný i akútny priebeh ochorenia (Quintas et al. 2018). V klinickom obraze je najčastejším príznakom ataxia chôdze, nasleduje končatinová ataxia, často asymetrická, dysartria a nystagmus. 26 % pacientov malo svalový hypertonus a spazmy pri stanovení diagnózy, u 10 % sa tieto vyvinuli o 2 až 5 rokov neskôr. 4 pacienti mali epilepsiu, z toho u 3 bola prítomná pred diagnózou CA a u 2 spĺňala kritériá refraktérnej temporálnej epilepsie. Prodromálne neurologické symptómy boli prítomné u 9 (26 %) pacientov pred rozvojom CA, z toho u 6 sa prejavili recidivujúcim vertigom, ktoré trvalo dni až týždne, bez ataxie v objektívnom náleze. U zostávajúcich 3 pacientov boli prítomné tranzitórne neurologické deficity – niekoľko dní trvajúca vertikálna diplopia u 1 pacienta, dysartria a ataxia u ďalších 2 pacientov. Vyšetrenie likvoru býva buď v norme, alebo je prítomná ľahká lymfocytóza, u väčšiny pacientov je pozitívna oligoklonálnych pásov v likvore, anti-GAD protilátky sú prítomné v sére i v CSF. MRI vyšetrenie mozgu je v norme, alebo je prítomná cerebelárna atrofia.

Presné postupy imunoterapie nie sú štandardizované, indukčná terapia by mala pozostávať z kombinácie metylprednizolónu, IVIG, plazmaferézy a rituximabu s cieľom čo najviac redukovať symptómy cerebelárnej ataxie. Udržiavacia liečba zahŕňa orálne kortikoidy, azatioprin, mykofenolát mofetil alebo pravidelné podávanie IVIG. Imunoterapia pri subakútnej forme CA vedie u väčšiny pacientov k dlhodobému zlepšeniu. Naopak, u pacientov s chronickým priebehom anti-GAD asociovej CA je často neúčinná alebo vedie len k miernemu zlepšeniu, u pacientov sa pozoruje počas nasledujúcich rokov zhoršovanie stavu (Mitoma et al., 2015).

Zo spomenutého súboru 34 pacientov (Arino et al., 2018) sa u 25 dal hodnotiť priebeh ochorenia. U 5 pacientov, ktorí nedostávali imunoterapiu, sa stav zhoršil. Z 20, ktorí dostávali niektorú z foriem imunoterapie, sa u 10 stav zlepšil, u 10 nie. Z týchto 20 pacientov 10 dostávalo ako indukčnú terapiu IVIG, 4 kor-

tikoidy (IV metylprednizolón), 4 kombináciu IVIG s kortikoidmi a 1 IVIG, kortikoidy a rituximab. Jeden pacient dostával len perorálny prednizón (1 mg/kg/d). Z týchto 20 liečených pacientov 17 dostávalo udržiavaciu liečbu – 6 IVIG, 11 rôzne kombinácie kortikoidov, azatioprínu a mykofenolátu. K priaznivým

prognostickým faktorom patrili subakútny priebeh ochorenia a skorá imunoterapia.

Záver

Doteraz bolo v literatúre opísaných len niekoľko kazuistík súčasného výskytu anti-GAD asociovanej ataxie a SPS, väčšinou

refraktérnych na imunoterapiu (Seneviratne et al., 2020). Naša pacientka mala subakútnu formu, včasné nasadenie liečby a ľahší klinický priebeh. Vyšetrenie anti-GAD protilátok patrí k diferenciálnej diagnostike akútnej, subakútnej i chronickej ataxie, pričom imunoterapia je efektívna hlavne pri akútnejších formách.

LITERATÚRA

1. Ariño H, Gresa-Arribas N, Blanco Z, Martínez Hernández E, Lidia Sabater L, Petit-Pedrol M, Rouco I, Bataller L, Dalmau JO, Saiz A, Graus F. Cerebellar Ataxia and Glutamic Acid Decarboxylase Antibodies: Immunologic Profile and Long-term Effect of Immunotherapy. *JAMA Neurol* 2014; 71(8): 1009–101.
2. Dade M, Berzero G, Izquierdo C, Giry M, Benazra M, Delattre J-Y, Psimaras D, Alentorn A. Neurological Syndromes Associated with Anti-GAD Antibodies. *Int Mol Sci* 2020; 21(10): 3701.
3. Degeneffe A, Dagonnier M, D'hondt A, Elosegi JA. A case report of rigidity and recurrent lower limb myoclonus: pro-

- gressive encephalomyelitis rigidity and myoclonus syndrome, a chameleon. *BMC Neurology* 2018; 18: 173.
4. Honnorat J, Saiz A, Giometto B, Vincet A, Brieva L, de Andres C, Maestre J, Fabien N, Vighetto A, Casamitjana R, Thiviolet Ch, Tavolato B, Antoine J Ch, Trouillas P, Graus F. Cerebellar Ataxia with Anti-Glutamic Acid Decarboxylase Antibodies. Study of 14 Patients. *Arch Neurol* 2001; 58: 225–230.
5. Markakis I, Alexiou E, Xifaras M, Gekas G, Rombos A. Opsoclonus-myoclonus-ataxia syndrome with autoantibodies to glutamic acid decarboxylase. *Clin Neurol Neurosurg* 2008; 110: 619–621.

6. Mitoma H, Hadjivassiliou M, Honnorat J. Guidelines for treatment of immune-mediated cerebellar ataxias. *Cerebellum & Ataxias* 2015; 2: 14.
7. Quintas S, Lopez Ruiz R, Zapata-Wainberg G, Vivancos J. Rapidly Progressing Cerebellar Ataxia Associated with anti-GAD antibodies. *Neurologia* 2018; 33: 273–275.
8. Seneviratne SO, Buzzard KA, Cruse B, Monif M. Cerebellar Ataxia Followed by Stiff Person Syndrome in a Patient with Anti-GAD Antibodies. *Case Report Immunol* 2020; Feb 8.