

## ***STIFF PERSON SYNDROME, SUATU SINDROMA KEKAKUAN UMUM YANG JARANG***

### ***STIFF PERSON SYNDROME, A RARE GENERALIZED STIFFNESS SYNDROME***

**Putri K Wardhani<sup>1</sup>, MN Gaharu<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Dokter Umum, Internsip RSUD Pademangan, Jakarta

<sup>2</sup>Dokter Spesialis Saraf RS Bhayangkara Tk.I PUSDOKKES POLRI, Jakarta

#### **ABSTRAK**

*Stiff Person Syndrome (SPS)* adalah gangguan gerakan neurologis yang langka, mekanisme yang dihipotesiskan dari SPS adalah disregulasi dari penyaluran saraf, menyebabkan kontraksi otot yang berkelanjutan, kekakuan, dan spasme. Keterlibatan anti-GAD, yang merupakan kelompok enzim sitoplasma yang terlibat dalam GABA diproduksi di otak dan sumsum tulang belakang. Gejala kekakuan pada SPS biasanya dimulai secara tersembunyi terjadi pada otot paraspinal torakolumbal atau bagian batang tubuh. Diagnosis pada pasien SPS dapat didukung secara klinis didukung oleh pemeriksaan elektromiografi (EMG) dan pemeriksaan titer anti-GAD (*Glutamic Acid Decarboxylase Antibody*). Tatalaksana yang dapat dilakukan dengan pemberian benzodiazepin, antispastisitas, imunoterapi. Prognosis SPS dipengaruhi oleh banyak faktor.

Kata Kunci: *Stiff Person Syndrome*, EMG, anti-GAD

#### **ABSTRACT**

*Stiff Person Syndrome (SPS)* is a rare neurological movement disorder, the hypothesized mechanism of SPS is dysregulation of nerve conduction, causing sustained muscle contractions, stiffness, and spasms. Anti-GAD involvement, which is a group of cytoplasmic enzymes involved in GABA being produced in the brain and spinal cord. Stiffness symptoms in SPS usually begin hidden in the thoracolumbar paraspinal muscles or other parts of the. The diagnosis in SPS patients can be supported clinically by electromyography (EMG) examination and anti-GAD (*Glutamic Acid Decarboxylase Antibody*) titers. Treatment can be done by administering benzodiazepines, anti-spasticity agents, immunotherapy. The prognosis for patients with SPS depends on many factors.

Keywords: *Stiff Person Syndrome*, stiffness, EMG, anti-GAD

Sitasi : Putri K Wardhani dkk. J Med Bhay 2023;1:35-38

Korespondensi : Putri K Wardhani, [pputtriik@gmail.com](mailto:pputtriik@gmail.com)

Dikirim : 5 Februari 2023

Diterima : 23 Februari 2023

## LATAR BELAKANG

*Stiff Person Syndrome* (SPS) merupakan suatu gangguan gerak yang langka, terjadi pada 1-2 pasien/1 juta individu. SPS dilaporkan pada pasien di usia pertengahan hingga akhir 30-an. Patofisiologi SPS adalah disregulasi dari penjaluran saraf, menyebabkan kontraksi otot yang berkelanjutan, kekakuan, dan spasme. Namun, rincian mekanisme patogenesis yang tepat belum dapat dijelaskan. Beberapa literatur melaporkan peranan sel-B dan sel-T pada proses patogenesis.<sup>1</sup> Berbagai etiologi dari SPS masih belum jelas, tetapi teori yang diterima secara luas adalah keterlibatan anti-GAD. Berikut tinjauan neuroanatomi pada fenomena menarik ini.

## DISKUSI

Insiden SPS sangat jarang dan prevalensi penyakit ini adalah satu sampai dua pasien dari sejuta individu dan wanita dua hingga tiga kali lebih banyak daripada pria.<sup>2</sup> Patofisiologi yang tepat dari SPS masih belum jelas, tetapi teori yang diterima secara luas adalah keterlibatan anti-GAD, yang merupakan kelompok enzim sitoplasma yang terlibat dalam GABA diproduksi di otak dan sumsum tulang belakang.<sup>3</sup> Mekanisme yang tepat dimana autoantibodi ini berinteraksi dengan antigen intraseluler di parenkim otak masih belum diketahui.<sup>4</sup> GAD (*Glutamic Acid Decarboxylase*) adalah enzim yang bergantung pada piridoksal 59-fosfat dan membatasi dalam sintesis GABA. GAD tidak hanya ditemukan di sel B otak dan pankreas, tetapi juga di temukan di liver, ginjal, kelenjar adrenal, ovarium, dan testis dalam jumlah yang lebih rendah. Ada dua GAD isoform, 65 dan 67 yang merupakan salah satu gen mempengaruhi sintesis GABA, yang berbeda dalam berat molekul, lokasi, dan aktivitas enzim. Di dalam sistem saraf pusat, GAD65 banyak di vesikel sinaptik dan aktivitasnya meningkat mempengaruhi produksi GABA. GAD67 banyak di sitoplasma dan menghasilkan tingkat GABA basal yang stabil. Antibodi anti-GAD adalah spesifik untuk salah satu isoform, antibodi terhadap GAD65 dilaporkan terdeteksi pada sekitar 80% kasus SPS (kadang-kadang, istilah antibodi anti-GAD dan anti GAD65 digunakan

secara bergantian dalam literatur), sedangkan antibodi anti-GAD67 dilaporkan pada sekitar 60%, dengan koeksistensi.<sup>5</sup>

Antibodi anti-GAD juga ditemukan terkait dengan kondisi neurologis selain SPS, seperti ataksia serebular, ensefalitis limbik dengan mioklonus, epilepsi lobus temporal dan lain-lain. Ataksia cerebellar terkait GAD sering disertai dengan poliendokrin autoimunitas termasuk diabetes melitus tipe 1, nystagmus dan dysarthria. Pasien-pasien ini mungkin merespon positif terhadap pemberian steroid.<sup>4</sup>

Kekakuan pada SPS biasanya dimulai secara tersembunyi pada otot paraspinal torakolumbal atau bagian batang tubuh lainnya pada pasien di usia pertengahan hingga akhir 30-an, biasanya tanpa didahului infeksi atau faktor pemicu lainnya, dan dapat menyebar ke kaki proksimal dan otot dinding perut.<sup>3,4</sup> Kekakuan dapat berlanjut ke otot lain di tubuh, misalnya, ke otot dada yang menyebabkan kesulitan bernafas. Keterlibatan otot wajah memberikan penampilan tanpa emosi, seperti topeng.<sup>3</sup> Sebagai akibat dari kekakuan otot, pasien mengalami gaya berjalan seperti robot yang kaku dan hiperlordosis tulang belakang dengan tampilan kaku seperti papan atau *board-like appearance*. Pada awalnya, kekakuan otot terjadi secara fluktuatif tetapi secara bertahap menjadi permanen sehingga pasien tidak mampu untuk membungkuk dan berjalan secara mandiri. Pasien SPS dapat menunjukkan gejala dengan fluktuasi kekakuan selama seminggu atau bahkan sepanjang hari.<sup>4</sup>

Kumpulan gejala patognomonik kedua adalah spasme episodik, timbul secara tiba-tiba dan kadang terasa nyeri. Mereka sering dipicu oleh rangsangan eksternal seperti suara yang keras atau sentuhan dan hambatan fisik dan dapat mengakibatkan jatuh. Selain respon tinggi terhadap rangsangan tak terduga, pasien SPS juga menderita kecemasan yang nyata dan fobia spesifik terhadap sesuatu, dan sering kali terkena depresi.<sup>4</sup> Karena terjadinya spasme otot yang tiba-tiba, terkadang dapat ditemukan adanya dislokasi sendi bahkan fraktur.<sup>3</sup>

Diagnosis pada pasien SPS dapat didukung secara klinis dengan pemeriksaan elektromiografi (EMG), dan pemeriksaan titer anti-GAD (*Glutamic Acid Decarboxylase Antibody*). Pemeriksaan EMG menunjukkan aktivitas unit motorik terus menerus atau *continuous motor unit activity* (CMUA) saat istirahat. Pada pasien SPS dideteksi serum anti-GAD dalam titer tinggi. GAD-Abs paling sering terdeteksi pada diabetes melitus tipe 1 (T1DM), yang terjadi pada sekitar 40% pasien dengan SPS.<sup>6</sup> Titer antibodi anti-GAD yang sangat tinggi pada SPS dapat memicu autoimunitas multi-antigen dan perkembangan penyakit autoimun penyerta lainnya, seperti penyakit tiroid.<sup>5</sup>

Modalitas terapi SPS antara lain:

### 1. Benzodiazepin

Benzodiazepin merupakan pengobatan lini pertama pada pasien yang didiagnosis dengan SPS. Diazepam tidak hanya digunakan sebagai antikonvulsan tetapi juga digunakan dalam SPS manajemen yang memiliki properti relaksasi otot. Dosis terbagi 5-100 mg diazepam atau clonazepam (dosis terbagi 1-6 mg) diberikan secara bertahap dimulai dari 5 – 10 mg dahulu untuk diazepam. Pemberian dosis yang lebih tinggi pada awal pengobatan dapat membuat pasien rentan terhadap efek samping yang berbahaya, termasuk depresi pernapasan, mengantuk dan disartria.<sup>3,7</sup>

### 2. Antispastisitas

Terdiri dari GABA agonis, salah satunya baklofen menjadi yang paling efektif. Antara benzodiazepin dan antispastisitas, baklofen, lebih baik ditoleransi dan tidak menyebabkan adiksi. Pemberian dimulai dengan 10 mg 3 kali sehari tetapi terkadang dosis yang lebih tinggi dapat digunakan untuk hasil yang lebih baik, bahkan hingga 50 mg setiap hari. Pemberian dosis tinggi diperlukan kehati-hatian karena dapat menyebabkan efek samping kognitif.<sup>7</sup> Baklofen digunakan secara oral, bersama dengan diazepam, sebagai pengobatan lini pertama GABA-agonis pada tatalaksana spastisitas. Bioavailabilitas pada cairan serebro-spinal yang rendah, mendasari pemberian baklofen intratekal (50-800 µg/hari) pada spastisitas berat dan menunjukkan

perbaikan gejala SPS. Namun, harus diperhatikan kemungkinan akan terjadi infeksi akibat kateter intratekal.<sup>3</sup>

### 3. Imunoterapi

#### a. Intravenous immunoglobulin (IVIG)

IVIG merupakan agen lini pertama dengan dibuktikan kemanjuran dan toleransi yang sangat baik.<sup>7</sup> Berdasarkan *European Federation of Neurological Societies* (EFNS), pemberian IVIG (2 g/kg selama dua hingga lima hari) harus disediakan untuk pasien yang tidak memiliki perbaikan gejala setelah penggunaan diazepam dan/atau baclofen dan memiliki disabilitas berat dalam melakukan aktivitas sehari-hari. Pada penelitian *randomized, double-blind, placebo-controlled trial, crossover* pada pasien yang diobati dengan IVIG telah menunjukkan perbaikan gejala mereka dengan penurunan yang signifikan dalam kekakuan dan penurunan autoantibodi GAD. Titer autoantibodi GAD juga menurun setelah diberikan IVIG. IVIG kontraindikasi diberikan pada pasien dengan defisiensi IgA.<sup>3</sup>

#### b. Rituximab

Jika IVIG tidak cukup efektif atau benar-benar tidak efektif, dapat dilanjutkan dengan pemberian Rituximab yang telah menunjukkan beberapa manfaat.<sup>7</sup> Rituximab adalah antibodi monoklonal yang direkayasa secara genetik untuk melawan CD20, yang menyebabkan berkurangnya produksi sel B dan telah menunjukkan hasil yang menjanjikan di beberapa penyakit autoimun neurologis.<sup>2</sup> Pemberian rituximab dapat diberikan dengan dosis 350-375 mg/m<sup>2</sup> infus dengan jarak 7 sampai 14 hari atau infus setiap 4 minggu, yang telah menghasilkan penurunan dalam keparahan gejala.<sup>3</sup>

#### c. Plasma Exchange (*Plasmapheresis*) Therapy

Efek terapeutik plasmapheresis dikaitkan dengan dapat mengeliminasi komponen sistem kekebalan. Diantaranya adalah komplemen, sitokin, atau komponen modulator lain sistem kekebalan tubuh. Serangkaian kasus lain menunjukkan efektifitas plasmapheresis jangka pendek pada pasien dengan pengobatan refrakter