

Síndrome de *stiff-person* e diabetes mellitus - a propósito de um caso clínico

Stiff-person syndrome and diabetes mellitus - a clinical case

Ana Maia Silva¹, Marta Almeida², Sofia Teixeira³, Anabela Giestas⁴, Daniel Vaz⁶, Joel Freitas⁶,
Gustavo Melo Rocha⁷, João Chaves⁸, JM Lopes Lima⁹, André Carvalho¹⁰, Jorge Dores¹¹

¹ Interna de Endocrinologia, Serviço de Endocrinologia, Hospital de Santo António, Centro Hospitalar do Porto, EPE.

² Interna de Endocrinologia, Serviço de Endocrinologia, Hospital de Santo António, Centro Hospitalar do Porto, EPE.

³ Interna de Endocrinologia, Serviço de Endocrinologia, Hospital de Santo António, Centro Hospitalar do Porto, EPE.

⁴ Interna de Endocrinologia, Serviço de Endocrinologia, Hospital de Santo António, Centro Hospitalar do Porto, EPE.

⁵ Interno de Endocrinologia, Serviço de Endocrinologia, Hospital de Santo António, Centro Hospitalar do Porto, EPE.

⁶ Interno de Neurologia, Serviço de Neurologia, Hospital de Santo António, Centro Hospitalar do Porto, EPE.

⁷ Assistente Hospitalar de Endocrinologia, Serviço de Endocrinologia, Hospital de Santo António, Centro Hospitalar do Porto, EPE.

⁸ Assistente Hospitalar de Neurologia, Serviço de Neurologia, Hospital de Santo António, Centro Hospitalar do Porto, EPE.

⁹ Assistente Hospitalar de Neurologia, Serviço de Neurologia, Hospital de Santo António, Centro Hospitalar do Porto, EPE.

¹⁰ Assistente Hospitalar de Endocrinologia, Serviço de Endocrinologia, Hospital de Santo António, Centro Hospitalar do Porto, EPE.

¹¹ Assistente Hospitalar de Endocrinologia, Serviço de Endocrinologia, Hospital de Santo António, Centro Hospitalar do Porto, EPE.

Correspondência: Ana Maia da Silva · Serviço de Endocrinologia · Hospital de Santo António, Centro Hospitalar do Porto, EPE · Largo Prof. Abel Salazar - Edifício Neoclássico · 4099-001 PORTO · anamaiasilva@gmail.com

Aceitação: Artigo recebido em 15/10/2010, revisto em 07/11/2010 e aceite para publicação em 07/11/2010.

RESUMO

A síndrome de *stiff-person* (SPS) é uma doença rara caracterizada pela instalação progressiva de rigidez na musculatura axial. Na sua variante autoimune existem anticorpos anti-GAD no sangue e líquido cefalorraquidiano (LCR) que inibem a produção de GABA no cérebro, provocando espasmos musculares. A diabetes mellitus tipo 1 (DM1) desenvolve-se em até 60% dos doentes com SPS, apesar de apenas raramente se desenvolver SPS em doentes com DM1. Os autores apresentam um caso clínico de SPS e diabetes mellitus. A partir dessa situação clínica, fazem uma revisão das características clínicas e fisiopatológicas da SPS e dos dados actualmente disponíveis relativamente à sua relação com a DM, tentando alertar para a importância da vigilância apertada dos doentes com SPS e para a detecção e tratamento precoces das doenças endócrinas mais frequentemente associadas ao SPS.

PALAVRAS-CHAVE

Síndrome de *stiff-person*; Diabetes mellitus; Autoimunidade; Insulinorresistência.

ABSTRACT

Stiff-person syndrome (SPS) is a rare disease characterized by progressive stiffness of the axial muscles. In its autoimmune type, there are anti-GAD autoantibodies in serum and cerebrospinal fluid which inhibit the production of GABA in the brain, causing muscle spasm and contraction. Type 1 diabetes (DM1) is observed in almost 60% of patients with SPS, although SPS is only rarely seen among type 1 diabetic patients. The authors present a clinical case of SPS and diabetes mellitus. Then they make a literature review of the clinical and physiopathology features of SPS and its relationship with DM with emphasis about the clinical importance of the follow-up of those patients in order to promptly detect and treat the endocrine diseases more frequently associated with SPS.

KEYWORDS

Stiff-person syndrome; Diabetes mellitus; Auto-immunity; Insulin resistance.

INTRODUÇÃO

A síndrome de *stiff-person* (SPS), também designada por síndrome de *stiff-man*, é uma patologia rara do foro neurológico descrita pela primeira vez por Moersch e Woltman em 1956¹. Caracteriza-se por uma pronunciada rigidez da musculatura axial, por hiperreflexia e pelo aparecimento de espasmos musculares dolorosos desencadeados por estímulos sonoros ou tácteis, por emoções ou pelo esforço físico²⁻⁶.

É com frequência uma doença esporádica, embora já tenham sido descritos casos familiares⁷. Atinge maioritariamente o sexo feminino (o *ratio* feminino/masculino pode variar entre 2:1 e 5:1 consoante as séries⁸⁻¹⁰), entre as 3ª e 7ª décadas de vida e com um quadro clínico de evolução lenta mas progressiva. A perda insidiosa da flexibilidade do tronco e, posteriormente, da musculatura dos membros condiciona aos doentes um défice funcional significativo e frequentemente dependência de terceiros³.

São reconhecidos alguns casos de SPS associados a patologia tumoral maligna (situações designadas por SPS paraneoplásico), como cancro da mama³ ou timoma¹¹, mas na maior parte das situações (cerca de 60%) é assumida uma etiologia autoimune isolada. Os restantes casos (aproximadamente 35%) têm uma etiologia não totalmente esclarecida (idiopáticos), partilhando as mesmas características neurológicas que a SPS autoimune e paraneoplásica.

A autoimunidade da SPS foi proposta pela primeira em 1988 por Solimena *et al*¹², após a identificação de autoanticorpos anti-descarboxilase do ácido glutâmico (GAD) num paciente com aquela síndrome. A GAD é a enzima limitante na conversão do aminoácido glutamato em ácido gama-aminobutírico (GABA), presente nos neurónios produtores de GABA do sistema nervoso periférico e SNC, pelo que o bloqueio da actividade enzimática pelos autoanticorpos (que circulam no sangue e no líquido cefa-

lorraquidiano) impossibilita a formação daquele neurotransmissor inibitório, criando o estado de hiperexcitabilidade muscular que caracteriza a síndrome¹³.

A SPS tem também sido associado a outras patologias autoimunes, o que reforça o contexto de autoimunidade, tendo já sido descritos casos de doentes com SPS que desenvolveram diabetes mellitus tipo 1 (DM1), tiroidite autoimune, vitíligo, doença de Addison, doença celíaca, anemia perniciosa ou miastenia gravis^{4,6,14,15}.

A relação da SPS com a DM1 envolve a partilha de características patogénicas, nomeadamente do autoantigénio major GAD, presente nas células beta pancreáticas e capaz, em alguns doentes, de activar o sistema imunológico e de induzir a destruição selectiva daquele grupo celular, dando origem à diabetes mellitus.

O diagnóstico de SPS pode ser feito através da associação entre o quadro clínico neurológico anteriormente descrito, na ausência de atingimento cognitivo e uma electromiografia caracterizada por uma actividade contínua da unidade motora tipicamente diminuída ou interrompida pelo diazepam, sono ou anestesia geral ou local^{6,13}. Os estudos de imagem cerebral são, habitualmente, normais.

O tratamento desta doença neurológica crónica, numa primeira fase, visa a reversão dos sintomas, o que geralmente é alcançado pelas benzodiazepinas, das quais o diazepam é o protótipo e pelo baclofeno, um fármaco com potencial de aumento da actividade GABAérgica que também pode ser utilizado para esse efeito^{6,13}. O tratamento das situações resistentes ao tratamento sintomático ou daquelas situações que, pela gravidade, colocam em risco a vida dos doentes implica o recurso à terapêutica imunossupressora. Este tratamento é geralmente iniciado com prednisolona ou equivalente (1mg/Kg/dia, a ajustar consoante a resposta do doente). Nas situações em que os efeitos indesejáveis da corticoterapia são

muito prejudiciais ao doente, como no caso da hiperglicemia em doentes diabéticos, pode-se recorrer ao imunossupressor azatioprina^{5,6,13,16}. O tratamento com imunoglobulinas endovenosas é também uma opção terapêutica nalguns doentes, principalmente se não houver resposta à corticoterapia⁶. A aplicação do rituximab, um anticorpo monoclonal anti-CD20 a esta doença neurológica assenta em investigação clínica escassa; o recurso à plasmafereze para o tratamento da SPS tem produzido resultados muito inconsistentes^{6,13,16}.

A monitorização da resposta à terapêutica imunossupressora sob a forma de avaliação do título de anticorpos e da actividade das células T tem sido efectuada em alguns ensaios clínicos e descrita nalguns casos clínicos (como a redução do título de anticorpos anti-GAD em circulação após imunoglobulinas endovenosas) mas nem sempre com resultados consistentes e por vezes sem correlação com a evolução do quadro clínico^{2,5}.

Os autores apresentam o caso de uma doente com SPS auto-imune tratado com imunoglobulinas e corticoterapia em altas doses que desenvolve diabetes mellitus de apresentação subaguda sob a forma de síndrome hiperosmolar hiperglicémico.

DESCRIÇÃO DO CASO CLÍNICO

Mulher de 49 anos, de origem africana, com IMC de 23,6 Kg/m², perímetro abdominal de 83 cm, sem história familiar conhecida de doenças do foro neurológico ou endocrinológico e medicada cronicamente com ramipril para hipertensão arterial essencial.

Com diagnóstico de síndrome de *stiff-person* autoimune desde há um ano, com electromiografia compatível e positividade para anticorpos anti-GAD séricos, após estudo de um quadro clínico caracterizado por hiperextensão dos membros inferiores, hiperlordose lombar e espasmos musculares

com 4 anos de evolução e com exclusão de outras causas como outras doenças neurológicas, infecção sistémica, défices vitamínicos ou neoplasia maligna.

Simultaneamente, com diagnóstico de tiroidite de Hashimoto feito durante a investigação do contexto autoimune, sem hipotireoidismo [TSH 2,72 uUI/mL (0,27-4,2), T4L 0,9 ng/dL (0,9-1,7)], com anticorpos anti-tireoglobulina negativos (35,5 UI/mL, N<115) e anti-peroxidase positivos (166,4 UI/mL, N<34). A ecografia tiroideia evidenciava uma glândula de ecoestrutura heterogénea, com múltiplas formações pseudonodulares bilateralmente, a maior com 15 mm de maior diâmetro.

Do ponto de vista neurológico estava estável sob terapêutica com diazepam, relaxantes musculares (tizanidina e baclofeno), ciclos mensais de imunoglobulinas e corticoterapia com metilprednisolona 1 mg/Kg em dias alternados (que, no entanto, suspendeu após 2 meses de tratamento, por iniciativa própria).

Cerca de 3 meses após a suspensão do tratamento corticóide (mais de um ano após o diagnóstico de SPS) inicia um quadro clínico caracterizado por poliúria, polidipsia e perda ponderal não quantificada, que se prolongou por 1 mês e foi observada no serviço de urgência por hiperglicemia de novo, com agravamento do estado neurológico.

Apresentou-se com síndrome hiperosmolar hiperglicémico com glicemia venosa de 968mg/dL, sem cetonúria, com disfunção renal aguda [creatinina 2,02 mg/dL (0,5-0,9) e ureia 136 mg/dL (10-50)] e desidratação grave (Na⁺ corrigido de 171mg/dL). Gasimetricamente, não tinha insuficiência respiratória ou acidose metabólica mas apresentava hiperlactatemia e elevação do hiato aniónico (pH 7,398, paO₂ 87,6 mmHg, paCO₂ 45,3 mmHg, HCO₃ 27,3 mmol/L, hiato aniónico 31 mmol/L, lactatos 2,17 mmol/L).

Não apresentava disfunção tiroideia e o estudo posterior revelou ainda peptídeo-C

doseável [2,25 ng/mL (1,1-4,4)] e positividade para os anticorpos anti-GAD (140,28 U/mL, N<1,45), mas com anticorpos anti-ICA e anti-Insulina negativos.

Iniciou tratamento com insulina endovenosa, com dose diária total de insulina de 94 unidades (cerca de 1,8 U/Kg/dia), tendo a transição para a insulino-terapia subcutânea sido feita em associação a uma biguanida (metformina 700 mg/dia) para redução da insulino-resistência associada à corticoterapia entretanto reinstituída.

Com a melhoria do controlo metabólico e reajuste do tratamento da SPS constatou-se uma reversão do seu estado clínico sob o ponto de vista neurológico: à admissão apresentava disartria, dismetria apendicular à esquerda e marcha instável, sem lado preferencial e à data de alta encontrava-se capaz de uma marcha sem ajuda, com base discretamente alargada e tinha disartria ligeira.

Aos 2 meses pós-internamento, apresentava-se estável sob o ponto de vista neurológico e metabólico, com autonomia motora quase total e euglicémica sob 48 unidades diárias de insulina e metformina 700 mg/dia.

COMENTÁRIO

O desenvolvimento de diabetes mellitus tipo 1 verifica-se num número significativo de pacientes com SPS, com uma prevalência que pode variar entre os 25% e os 60%^{9,10,17}, tendo já sido registado o aparecimento da doença endócrina desde o primeiro ano até mais de uma década após o diagnóstico da SPS¹⁸.

De facto, ambas as patologias partilham o autoantígeno GAD, nomeadamente a isoforma GAD-65 desta enzima que, apesar de ser citoplasmática e não reconhecida pelo sistema imunitário *per se* pode passar a sê-lo após a apresentação de alguns fragmentos peptídicos da enzima à superfície celular, que estimulam a resposta imune nomeadamente pelos linfócitos T¹⁹.

Assim parece explicar-se que, existindo anticorpos anti-GAD em circulação no contexto da doença neurológica (com um título muito superior ao registado em doentes diabéticos sem SPS)²⁰, se possa desenvolver também uma resposta imunológica ao nível do pâncreas que culmine na destruição da célula beta e na diminuição da secreção de insulina.

No entanto, não obstante a positividade para o autoanticorpo anti-GAD estar presente em pelo menos 70 a 80% dos diabéticos tipo 1, o aparecimento da SPS num doente previamente diabético é uma situação rara^{4,6,19}. Mais ainda, experiências laboratoriais com ratos mostraram que a administração intratecal de anticorpos anti-GAD extraídos de pacientes com SPS ou ataxia, provocaram descargas contínuas evocativas de SPS, mas não aqueles anticorpos anti-GAD extraídos de pacientes com DM1 sem doença neurológica²¹.

Este diferente comportamento clínico tem sido explicado por vários factores, dos quais se sobressai a especificidade humoral no reconhecimento de distintos epítomos da molécula GAD-65 pelos autoanticorpos na SPS e na DM1^{19,22,23,24}. Epítomos, também designados por determinantes antigénicos, correspondem ao local de um antígeno a que se liga um anticorpo específico e que permite a activação do sistema imunológico.

Com base nos resultados de ensaios clínicos em grupos de pacientes com cada uma das patologias (SPS ou DM1), tem-se verificado que os epítomos-alvo no primeiro grupo estão maioritariamente localizados na extremidade aminoterminal da proteína (ao nível dos primeiros 8 aminoácidos da GAD), ao contrário dos do segundo grupo, que reconhecem epítomos intermédios ou da sua extremidade carboxílica^{19,22,24}. Os epítomos reconhecidos na SPS apresentam maioritariamente uma conformação linear e não conformacional, como na DM1^{19,23}, o que implica que o seu reconhecimento seja obtido pela sequência linear da sua estrutura primária.

Para além desta especificidade humoral, a existência da barreira hematoencefálica que protege o SNC da exposição aos vários anticorpos presentes em circulação, a especificidade da resposta celular pelas células T a diferentes epítomos da GAD e a ausência da expressão de antígenos MHC classe I pelos neurónios podem também ser explicações para que o desenvolvimento da doença neurológica em doentes previamente diabéticos tipo 1 seja rara^{4,6,19}.

Apesar das diferenças imunológicas entre as patologias, as características HLA dos pacientes parecem condicionar a sua susceptibilidade para a associação da DM1 à SPS e reforçar assim a sua relação de autoimunidade. Alguns estudos têm demonstrado a expressão de subtipos HLA de maior susceptibilidade à DM1 em doentes com SPS e DM1 (tal como o HLA DQB1*0201)²⁰ e a expressão de subtipos HLA que conferem maior protecção ao desenvolvimento de DM1 em doentes com SPS sem doença endócrina, como HLA DQ6²⁵.

Para além dos auto-anticorpos anti-GAD, outros anticorpos têm sido avaliados no estudo de doentes com SPS, nomeadamente anticorpos anti-ICA 105, específicos para uma proteína da membrana celular das células β pancreáticas com uma distribuição no SNC semelhante à da GAD cujo título em doentes com SPS foi significativamente superior em relação aos doentes sem doença neurológica num estudo de Martino *et al*²⁶. Esta conclusão permitiu questionar a responsabilidade exclusiva do autoanticorpo anti-GAD na SPS mas o facto de o anti-ICA ser um autoanticorpo major na diabetes mellitus tipo 1 pode também reforçar a discussão acerca da relação entre a doença neurológica e a doença endócrina.

Os anticorpos anti-GAD-67 também existem em doentes com SPS. A GAD-67 é a outra isoforma da proteína GAD, mas de diferente peso molecular e codificada a partir de um gene distinto do da GAD-65, ape-

sar de partilhar com ela cerca de 65% da sequência de aminoácidos. No entanto, a GAD-67 não tem expressão a nível das células pancreáticas na espécie humana e os anticorpos anti-GAD parecem ter como alvo preferencial a molécula GAD-65^{27,28}.

Por último, associados aos anticorpos anti-GAD foram ainda detectados anticorpos dirigidos a outros antígenos, como a 17—hidroxiesteróide desidrogenase tipo 4²⁹ (que degrada o estradiol) e uma proteína associada aos receptores A do GABA e responsável pela sua expressão e estabilidade a nível da membrana celular³⁰, embora não haja descrição da relação entre estas características imunológicas e o desenvolvimento da diabetes mellitus tipo 1.

No caso clínico exposto, foi apresentada uma situação de SPS previamente estabelecida com desenvolvimento posterior de diabetes mellitus. O género feminino e a idade de apresentação da doença neurológica foram semelhantes ao que é descrito na literatura, assim como o aparecimento da diabetes mellitus após pelo menos um ano de diagnóstico de SPS. Relativamente ao facto de ser uma doente de raça negra, apesar de não haver evidência clara de uma associação, foram já descritas situações semelhantes, tanto com SPS na sua forma típica³¹ como com síndrome de *stiff-limb*³², uma variante do SPS.

A positividade para os autoanticorpos anti-GAD na doente descrita foi estabelecida com o doseamento dos anti-GAD65 no sangue (não foi feito o doseamento no LCR), num título pouco elevado em relação ao que é habitualmente descrito nestas situações, o que, não obstante, permitiu classificar a sua doença como SPS autoimune.

Apesar da conhecida relação entre a SPS e a DM1, algumas particularidades neste caso clínico levantam questões sobre a etiopatogenia da doença endócrina. Desde logo, a apresentação insidiosa dos sintomas de insulinocarência (que se prolongaram por cerca de um mês) e o aparecimento do

síndrome hiperosmolar hiperglicémico não são característicos da diabetes mellitus tipo 1A. Por outro lado e talvez de uma relevância clínica superior, a relação temporal entre o tratamento imunossupressor com corticoterapia em altas doses e o aparecimento da hiperglicemia também pode evocar uma relação causal entre eles. É conhecido o efeito hiperglicemiante dos glicocorticóides³³, em especial quando administrados em doses diárias elevadas, durante um período de tempo prolongado e a doentes predispostos (como com excesso ponderal ou obesidade). A doente apresentada era normoponderal mas esteve sujeita a ciclos de prednisolona (1 mg/Kg em dias alternados) alguns meses antes do aparecimento da diabetes mellitus.

A insulinoresistência na SPS tem também sido abordada na literatura, tendo já sido descrito o caso de uma doente de 62 anos com diabetes mellitus tipo 2 sob insulinoterapia cujo diagnóstico de SPS foi estabelecido no decurso da doença endócrina e que não apresentava características de autoimunidade (anti-GAD negativos no sangue e LCR)³⁴. Apresentava necessidades crescentes de insulina para um bom controlo metabólico, com uma situação de insulinoresistência não associada a corticoterapia, mas sim a má absorção subcutânea de insulina, pela rigidez e tensão musculares e dérmicas na SPS.

No caso clínico apresentado neste trabalho, a considerar a insulinoresistência, esta seria induzida pela corticoterapia sistémica. No entanto, a etiopatogenia da diabetes mellitus não é totalmente clara. Por um lado, a positividade para os auto-anticorpos anti-GAD (mais do que a positividade para os anticorpos anti-ICA e anti-Insulina) e a presença de outras doenças auto-imunes (SPS e tiroidite de Hashimoto) dirigem-nos para uma diabetes mellitus do tipo 1. Mais ainda se for tido em conta que frequentemente os autores não pormenorizam a forma de apresentação da diabetes mellitus tipo 1 pós-SPS

(se em cetoacidose diabética ou sob outra forma). No entanto, a apresentação em síndrome hiperosmolar hiperglicémico, o doseamento normal de peptídeo-C e a corticoterapia recente sugerem uma diabetes secundária à insulinoresistência por corticoterapia.

A tipagem HLA da doente teria sido importante para definir o tipo de diabetes mellitus em causa (de acordo com a detecção de HLA de maior predisposição ou de maior protecção em relação à DM1), mas esse estudo não foi efectuado.

Portanto, pela sua especificidade e pela dicotomia da etiologia da diabetes mellitus, o caso clínico descrito assume-se como um apelo à reflexão dos clínicos. Reforça a importância da vigilância que deve ser prestada aos doentes com SPS, pela possibilidade de desenvolverem doenças importantes no decurso da sua vida, e sensibiliza quanto às consequências do tipo de tratamento instituído aos doentes, pela iatrogenia que daí pode advir.

CONCLUSÃO

A SPS é uma doença rara, complicada frequentemente com um diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1A.

A associação da variante autoimune da síndrome com outras patologias autoimunes e em especial a possibilidade de associação a doenças endócrinas autoimunes deverá merecer a atenção dos profissionais de saúde e em particular dos endocrinologistas.

Por ser ainda um tema de muitas indefinições e ser claro que a barreira para a compreensão total dos mecanismos autoimunes subjacentes à relação entre a SPS e a DM1 ainda não foi ultrapassada, entende-se como fundamental a realização de mais ensaios clínicos, nomeadamente estudos longitudinais com avaliação de parâmetros imunológicos em pacientes com SPS antes e após a sua eventual progressão para diabetes mellitus.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

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. Hänninen A, Soilu-Hänninen M, Hampe C, Deptula A, Geubtner K, Ilonen J, Knip M, Reijonen H. Characterization of CD4+ T cells specific for glutamic acid decarboxylase (GAD65) and proinsulin in a patient with stiff-person syndrome but without type 1 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2010;26:271-279.
3. Murinson BB. Stiff person syndrome. *Neurologist*. 2004 May;10(3):131-7.
4. O'Sullivan E, Behan L, King T, Hardiman O, Smith D. A case of stiff-person syndrome, type 1 diabetes, celiac disease and dermatitis herpetiformis. *Clinical Neurology and Neurosurgery* 2009;111: 384-386.
5. Hummel M, Durinovic-Bello I, Bonifacio E, Lampasona V, Endl J, Fessele S, Then Mergh F, Trenkwalder C, Standl E, Ziegler A-G. Humoral and cellular immune parameters before and during immunosuppressive therapy of a patient with stiff-man syndrome and insulin dependent diabetes mellitus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;65:204-208.
6. Helfgott SM. Stiff-person syndrome. www.uptodate.com 2009 (accessed 28.02.2010).
7. 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;61:1291-1293.
8. Meinck HM, Thompson PD. Stiff-man syndrome and related conditions. *Mov Disord* 2002;17:853-66.
9. Solimena M, Folli F, Aparisi R, Pozza G, De Camilli P. Autoantibodies to Gaba-ergic neurons and pancreatic beta cells in stiff-man syndrome. *N Engl J Med* 1990;322:1555-60.
10. Saiz A, Blanco Y, Sabater L, Gonzalez F, Bataller L, Casamitjana R, et al. Spectrum of neurological syndromes associated with glutamic acid decarboxylase antibodies: diagnostic clues for this association. *Brain* 2008;131:2553-63.
11. Essalmi L, Meaux-Ruault N, Hafsaoui C, Gil H, Curlier E, Dupond JL. Syndrome de la personne raide associé à un thymome: efficacité de la thymectomie. *Ver Med Interne* 2007;28:627-30.
12. Solimena M, Folli F, Denis-Donini S, Comi GC, De Camilli P, et al. Autoantibodies to glutamic acid decarboxylase in a patient with stiff-man syndrome, epilepsy and type 1 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1988;318:1012-20.
13. Hijazi J, Bedat-Millet A-L, Hannequin D. Le syndrome de l'homme raide et autres maladies neurologiques associées aux anticorps anti-GAD. *La Revue de médecine interne* 2010; 31:23-28.
14. Tarsy D, Miyawaki E. Stiff-Man Syndrome. *Arch Intern Med*. 1994;154 (11):1285-1288.
15. Bilic E, Sepec BI, Vranjes D, Zagar M, Butorac V, Cerimagic D. Stiff-person syndrome in a female patient with type 1 diabetes, dermatitis herpetiformis, celiac disease, microcytic anemia and copper deficiency. Just a coincidence or an additional shared pathophysiological mechanism? Letter to the Editor / *Clinical Neurology and Neurosurgery* 2009;111:643-646.
16. Hao W, Davis C, Eng Lily, Daniels T, Walsh D, Lernmark A. Plasmapheresis and immunosuppression in stiff-man syndrome with type 1 diabetes: a 2-year study. *J Neurol* 1999;246:731-735.
17. 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.
18. Schloot NC, Batstra MC, Duinkerken G, et al. GAD65-reactive T cells in a non-diabetic stiff-man syndrome patient. *J Autoimmun* 1999;12:289-296.
19. Lohmann T, Hawa M, Leslie R, Lane R, Picard J, Londei M. Immune reactivity to glutamic acid decarboxylase 65 in stiff-man syndrome and type 1 diabetes mellitus. *Lancet* 2000;356:31-35.
20. Pugliese A, Solimena M, Awdeh ZL, Alper CA, Bugawan T, Erlich HA, Camilli P, Eisenbarth GS. Association of HLA-DQB1*0201 with stiff-man syndrome. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 1993;Vol 77:1550-1553.
21. Manto M, Ben Taib NO. A novel approach for treating cerebellar ataxias. *Med Hypotheses* 2008;71:58-60.
22. Daw K, Ujihara N, Atkinson M, Powers AC. Glutamic acid decarboxylase autoantibodies in stiff-man syndrome and insulin-dependent diabetes mellitus exhibit similarities and differences in epitope recognition. *J Immunol*. 1996 Jan 15;156(2):818-25.

23. Vianello M, Keir G, Giometto B, Betterle C, Tavolato B, Thompson EJ. Antigenic differences between neurological and diabetic patients with anti-glutamic acid decarboxylase antibodies. *European Journal of Neurology* 2005;12:294-299.
24. Raju R, Foote J, Banga JP, Hall TR, Padoa CJ, Dalakas MC, et al. Analysis of GAD65 autoantibodies in stiff-person syndrome patients. *J Immunol* 2005;175:7755-62.
25. Pugliese A, Gianani R, Eisenbarth GS, DE Camilli P, Solimena M. Genetics of susceptibility and resistance to insulin-dependent diabetes in stiff-man syndrome. *Lancet* 1994;344:1027-28.
26. Martino G, Grimaldi L, Bazzigaluppi E, Passini N, Sinigaglia F, Rogge L. The insulin-dependent diabetes mellitus-associated ICA 105 autoantigen in stiff-man syndrome patients. *Journal of Neuroimmunology* 1996;69:129-134.
27. Erlander MG, Tobin AJ. The structural and functional heterogeneity of glutamic acid decarboxylase: a review. *Neurochem Res* 1991;16:215-26.
28. Karlsten AE, Hagopian WA, Grubin CE, Dube S, Disteche CM, et al. Cloning and primary structure of a human islet isoform of glutamic acid decarboxylase from chromosome 10. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991;88:8337-8341.
29. Dinkel K, Rickert M, Moller G, Adamski J, Meinck HM, Richter W. Stiff-man syndrome: identification of 17 beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 4 as a novel 80-kDa antineuronal antigen. *J Neuroimmunol* 2002;130:184-93.
30. Raju R, Rakocevic G, Chen Z, Hoehn G, Semino-Mora, Shi W, et al. Autoimmunity to GABAA-receptor-associated protein in stiff-person syndrome. *Brain* 2006;129:3270-6.
31. Fleischman D, Madan G, Zesiewicz T, Fleischman M. Stiff-person syndrome: Commonly mistaken for hysterical paralysis. Letter to the Editor / *Clinical Neurology and Neurosurgery* 2009;111:643-646.
32. Hajjioui A, Benbouazza K, Faris M, Missaoui A, Hassouni N. Stiff limb syndrome: a case report. *Cases Journal* 2010;3:60.
33. MacMahon M, Gerich J, Rizza R. Effects of glucocorticoids on carbohydrate metabolism. *Diabetes Metab Rev* 1988;4:17.
34. Weitgasser R, Somavilla B, Stieglbauer K. Insulin treatment in a patient with Type 2 diabetes and Stiff-person syndrome. *Diabetic Medicine* 2009;26:110-114.