

RESULTADO DA ESTIMULAÇÃO ELÉTRICA INTRAMUSCULAR COMO TRATAMENTO ADJUVANTE DA SÍNDROME DO HOMEM RÍGIDO – RELATO DE CASO

INTRAMUSCULAR ELECTROSTIMULATION AS ADJUVANT TREATMENT OF A STIFF-PERSON SYNDROME: CASE REPORT

VIRGÍNIA BARBEITOS CRUZ¹; RODRIGO SUÁREZ²; IGOR MATSUY PACHECO³; FREDERICO BARRA DE MORAES⁴

RESUMO

A “Síndrome da Pessoa Rígida” é uma doença rara do sistema nervoso central, mais prevalente em mulheres, entre 30 e 60 anos, que cursa com contratura espástica intermitente, dolorosa, da musculatura de tronco e membros. Considera-se a origem autoimune, pela frequente associação à outras doenças autoimunes, como diabetes tipo I, e pela presença de anticorpos anti-GAD65 (against 65-kDa glutamic acid decarboxylase) na maioria desses indivíduos. Apresentamos relato de caso de paciente masculino jovem, com quadro de contratura muscular espástica generalizada, precedido por timoma, com repercussão motora e ventilatória progressivas, tratado com farmacoterapia e estimulação elétrica intramuscular/eletroacupuntura.

DESCRIPTORES: “SÍNDROME DO HOMEM RÍGIDO”; ANTI-GAD65; ESPASMO MUSCULAR; TIMOMA; ESTIMULAÇÃO ELÉTRICA INTRAMUSCULAR; ELETROACUPUNTURA.

ABSTRACT

The stiff-person syndrome is a rare disease of the central nervous system, with no focal signs, underdiagnosed, more prevalent in women, between 30 and 60 years old, characterized by intermittent, painful, and progressive stiffness and muscular spasms of the trunk and limbs. The autoimmune origin of this condition is considered, given its frequent association with insulin-dependent diabetes and the presence of antibodies against 65-kDa glutamic acid decarboxylase in 60–80% of these individuals. It also manifests as a paraneoplastic syndrome, associated with thyroid and thymus tumors. The authors report the case of a 41-year-old male patient with generalized spastic muscle contracture, preceded by thymoma, with progressive motor and ventilatory repercussions, treated with pharmacotherapy and electroacupuncture.

KEYWORDS: ANTI-GLUTAMIC ACID DECARBOXYLASE ANTIBODIES; ELECTROACUPUNCTURE; MUSCLE SPASM; PERCUTANEOUS ELECTRICAL NEUROMODULATION THERAPY; STIFF-PERSON SYNDROME; THYMOMA

INTRODUÇÃO

A Síndrome do Homem Rígido, ou da Pessoa Rígida, primeiro descrita em 1956, é uma condição rara que acomete o sistema nervoso central (SNC), com prevalência estimada em 1:1.000.000 de casos na população geral, mais frequente em mulheres, na proporção de 2-3:1, entre 30 e 60 anos. A ação direta dos linfócitos-T sobre o sistema nervoso não foi demonstrada, porém a etiologia autoimune é a mais aceita, uma vez a síndrome muitas vezes estar associada a outras

doenças autoimunes, como diabetes tipo I, Doença de Graves, Tireoidite de Hashimoto^{1, 2, 3, 4, 5}

Anticorpos anti-GAD65 (against 65-kDa glutamic acid decarboxylase) são encontrados no líquido e sangue periférico de 85% dos indivíduos acometidos. Supõe-se que estes anticorpos interfiram na ação dos interneurônios medulares, sobre neurônios motores alfa, via inibição do ácido gama-aminobutírico (GABA), desde as sinapses nervosas do córtex, tronco cerebral e cerebelo. Inibidas as sinapses gabaérgicas, e potencializadas as

1. Doutoranda do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Goiás (UFG), Brasil.

2. Acupuntura e tratamento da dor, Grupo de Estudos em Acupuntura Neurofuncional (GEANF), RS, Brasil.

3. Médico residente de Ortopedia e Traumatologia, Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Goiás (UFG), Brasil.

glutamatérgicas, ocorre hiperexcitação de neurônios motores, e a contração muscular sustentada. O GABA é um neurotransmissor inibitório intrassináptico, responsável pelo relaxamento muscular, em condições normais^{6, 7, 8}

Níveis elevados de anti-GABARAP (GABA-receptor-associated protein), relacionados ao bom funcionamento de receptores GABA, foram mais recentemente encontrados em 50% dos pacientes com diagnóstico de síndrome de stiff person⁸

A síndrome está associada a um bloqueio neuroquímico, e não estrutural. O exame histopatológico revela vacuolização das células do corno anterior da medula, infiltrado de macrófagos, gliose de neurônios motores e interneurônios. A biópsia dos músculos é normal^{3, 9, 10}

Sinais e sintomas incluem contratura muscular proximal, espástica, dolorosa, tônica, paroxística ou constante, de instalação insidiosa, hiperextensão do tronco, hipertonía da parede abdominal, levando à restrição ventilatória. São também relatados transtornos de humor, abuso de álcool, agorafobia, sinais de disfunção autonômica, como sudorese excessiva, dilatação pupilar, taquicardia, hipertensão arterial^{3, 11}

A deambulação é lenta, uma vez que movimentos rápidos podem desencadear espasmo e dor, assim como stress emocional, ruídos de alta intensidade, infecção, trauma ou leve toque. Ruptura muscular e/ou tendínea, quedas frequentes, fraturas e deformidades osteoarticulares também são descritas. Disfunção sensitiva ou cognitiva não são relatadas^{5, 9}

A dor é atribuída aos espasmos, à baixa oxigenação dos músculos comprometidos, bem como à sensibilização central¹

São reconhecidas variantes clínicas da doença: (1) a focal, com acometimento um dos quatro membros; (2) a encefalomielite subaguda ou crônica, progressiva, que cursa com rigidez e mioclonia, comprometimento da medula de membros superiores, predominantemente, em que anticorpos anti-anfifisina e anti-gefrina são encontrados no sangue periférico. Estão principalmente associados a esta última forma, os cânceres de mama, cólon, pulmão, timo e linfático^{3, 4, 13}

O diagnóstico diferencial deve ser feito com transtorno de ansiedade generalizada; trauma ou compressão raquimedular; miopatias tóxicas, metabólicas e infecciosas; doenças do neurônio motor, como esclerose lateral amiotrófica; esclerose múltipla; encefalomielite progressiva, em que o anticorpo anti-receptor de glicina alfa (anti-GlyR) é caracteristicamente encontrado; epilepsia “tipo grande mal”; neuromiotomia ou Síndrome de Isaac; Síndrome de Schwartz-Jampel^{3, 5, 11}

Exames complementares ao diagnóstico visam afastar outras doenças autoimunes, distúrbios endócrino-metabólicos, neoplasia. TC com contraste é padrão ouro, para identificação de cistos intratumorais e eventual invasão vascular, no caso de timoma^{12, 14}

O anti-GAD insinua-se com marcador a síndrome de stiff person, porém não tem ação patogênica demonstrada. Não é recomendado para monitoramento destes pacientes, e não reflete eficácia do tratamento. Na forma paraneoplásica, dois outros antígenos foram identificados, também de sem interferência direta conhecida sobre o mecanismo conhecido da doença: a anfifisina, pré-sináptica, e a gefirina, pós-sináptica, ambas envolvidas na transmissão gabaérgica, a segunda ligada aos receptores de glicina^{4, 9, 12}

Têm sido usados, com resultados controversos: baclofeno, benzodiazepínicos, tiazinidina, anticonvulsivantes, barbitúricos, antidepressivos, prednisolona, imunoglobulina-G, rituximabe (anticorpo monoclonal anti-CD20), toxina botulínica, estimulação elétrica medular e plasmaferese^{3, 4}

Aqueles pacientes que apresentam a forma focal da doença, geralmente evoluem para um acometimento generalizado. O prognóstico da síndrome de stiff person é imprevisível, talvez mais crítico na forma paraneoplásica. Morte súbita tem sido atribuída à disfunção autonômica e parada cardiorrespiratória³

Apresentamos o relato de paciente, cujas manifestações tiveram início com um tumor de timo, de grandes dimensões, com metástase e repercussão ventilatória e morte.

RELATO DE CASO

Paciente masculino, 41 anos, caixa de banco, atendido em consultório privado, com diagnóstico prévio de timoma, cuja primeira manifestação constituiu de nódulos cervicais. TC contrastada (08/09/2011) identificou (1) linfonodos aumentados em nível V, bilateralmente, no pescoço, o maior à esquerda (1,4cm x 0,8cm), sem compressões relevantes; (2) massa mediastinal anterior (14,0 x 11,0 x 9,1cm), heterogênea, expansiva, lobulados, calcificações de perimeio, sem infiltração a estruturas adjacentes; (3) aumento do volume de parte mole em parede torácica interna, paravertebral direita, à altura de T11 (3,5 x 1,8cm), com realce ao contraste, sugestivo de implante secundário; (4) abdome sem alteração. Estudo histológico e imuno-histoquímico (15/09/2011) da massa mediastinal e lesões em cúpula diafragmática direita, parede torácica interna direita e região paravertebral supra-diafragmática, evidenciou timoma invasor tipo B1, da classificação da OMS15. O paciente passou, então, a apresentar espasmos musculares dolorosos e intermitentes em tronco e membros. Perda ponderal estimada em 18Kg, nos dois meses que precederam ao diagnóstico, associada à fraqueza e tosse em salva, não produtiva. Timectomia foi seguida de quimio e radioterapia. Oito meses depois, vômitos incontrolláveis, foi submetido à laparotomia, por suspeita de obstrução intestinal, que não se confirmou. A partir deste último

evento, hipertonía dolorosa sustentada (EVA 8), de instalação insidiosa, acometendo toda a cadeia paravertebral, bem como de paredes abdominais anterior e posterior. Os espasmos eram desencadeados pelo leve toque, movimentos voluntários, ruído e ansiedade. Hiperlordose lombar, mesmo no repouso e retropulsão mantida de tronco, quando em supino, de forma compensatória, para garantir a marcha. Mímica facial comprometida, espasmos hemiface direita, com desvio de comissura labial. Pupilas fotorreativas, função cognitiva, memória, equilíbrio preservados. Hiperreflexia de nervos periféricos, avaliados em membros superiores e inferiores. Mioclonia e fasciculação em membros e tronco, acompanhadas de taquiarritmia e desconforto respiratório, eram observadas após crises prolongadas de espasmo muscular. Câimbras severas, durante sono noturno. Alta fadigabilidade muscular, movimentava-se lentamente, a passos curtos, por temor aos espasmos mais intensos. Inapetente, pressão da parede abdominal era fator restritivo ao volume de ingestão de alimentos, contudo, sem dificuldade de deglutição. Segundo protocolo de Dalakas⁴, neste paciente, o Índice de Distribuição de Rigidez, que se refere à distribuição anatômica dos espasmos, alcançou 6 pontos, numa escala de 6, enquanto a Escala de Aumento de Sensibilidade, que identifica eventos desencadeadores dos espasmos, alcançou 6, em 7. Exames complementares ao diagnóstico, de re-estadiamento do tumor primário e monitoramento de implantes metastáticos são descritos a seguir: (1) RX tórax (23/08/2012): massa médio-mediastinal, de limites parcialmente definidos, mergulhada no tórax (2) eletroneuromiografia (01/08/2015): polineuropatia de padrão axonal sensitivo e motor crônico, além de atividade contínua, do tipo tônica, em unidade motora em paraespinais, de agonistas e antagonistas, mesmo em flexão, sugerindo origem central; (3) tomografia de tórax (19/05/2015): lesão sólida, lobulada, sub-pleural, em lobo pulmonar inferior direito, com realce após injeção de contraste, sugestiva de metástase, o que foi confirmado por biópsia. Anti-GAD (29/11/2017) fortemente positivo, 2000UI/mL (valor de referência: <10UI/mL). TC de abdome (09/04/2018) evidencia duas lesões sugestivas de implantes neoplásicos secundários: formação nodular sólida (10,6 x 5,6 x 8,5cm), expansiva e heterogênea, de limites mal definidos, sem realce significativo pelo meio de contraste, entre 9º e 10º espaços intercostais direitos, determinando compressão extrínseca sobre o fígado; a segunda lesão, de características semelhantes, localizada no segmento posterior do lobo inferior direito, subparietal e paravertebral, medindo 3,8 x 2,6 x 1,5 cm. TC do tórax apontava distorções arquiteturais nos ápices pulmonares,

atelectasias e opacidades parenquimatosas. Tratamento medicamentoso incluiu: pregabalina, 150mg/dia; alprazolam, 2mg, até de 8/8 horas; baclofen, 10mg, de 2/2 horas; fosfato de codeína, 50mg/dia, com atenuação insatisfatória da dor e da contratura. O paciente passou a apresentarausências, tratadas com fenitoína, 100mg, de 8/8 horas, durante dois anos, com controle das crises, mas sem melhora do quadro muscular. Insônia grave, refratária, apresentava componente fóbico. Enquanto predominava o acometimento muscular, foram realizadas 15 sessões de estimulação elétrica intramuscular/eletroacupuntura, com duração de 25 minutos cada, entre 10/11/2017 e 24/01/2018, em que a abordagem metamérica foi adotada: agulhas de acupuntura (agulhas de acupuntura (0,25 x 50 mm, Dong Bang) e eletroestimulação, de intensidade adequada à tolerância do paciente (corrente elétrica pulsada, bifásica, com frequência variando entre 2 e 10 Hz - Eletroestimulador NKS-EL 608), aplicadas na emergência das raízes nervosas paravertebrais (aproximadamente 2,0cm dos processos espinhais) cervicais (de C3/4 a C6/7), dorsais (de C7/D1 a D6/7) e lombares (L3/4 a L5/S1), além do n. acessório espinal, ao qual são atribuídas ações motoras e autonômicas, todos bilateralmente, devido à extensa área de espasmo. O paciente referia relaxamento muscular e atenuação da intensidade da dor, em 80%, nas 4 horas seguintes ao estímulo, aproximadamente. O agravamento da restrição ventilatória e as múltiplas lesões metastáticas, motivaram segunda toracotomia, depois da qual foi mantido em respiração mecânica invasiva, por 93 dias, até o óbito, em 17/10/2018, depois de 7 anos do diagnóstico.

Os autores declaram não haver conflito de interesse.

O termo de consentimento livre e esclarecido, para publicação de relato e imagens foi assinado pela mãe do paciente, após o óbito.

DISCUSSÃO

O conjunto de sinais e sintomas que compõem o relato de caso se enquadra aos critérios clínicos estabelecidos para o diagnóstico de Síndrome de Stiff Person – PLUS (DALAKOS, 2008), em que manifestação neurológica, a epilepsia, se soma às musculoesqueléticas, tendo por pano de fundo um timoma. Nosso paciente não apresentava acometimento neurológico prévio, nem histórico pessoal ou familiar de doença autoimune. Os níveis séricos de anti-GAD65, medidos no sangue periférico, mostraram-se 200 vezes maior que os valores de referência, relatados por Dalakas⁴.

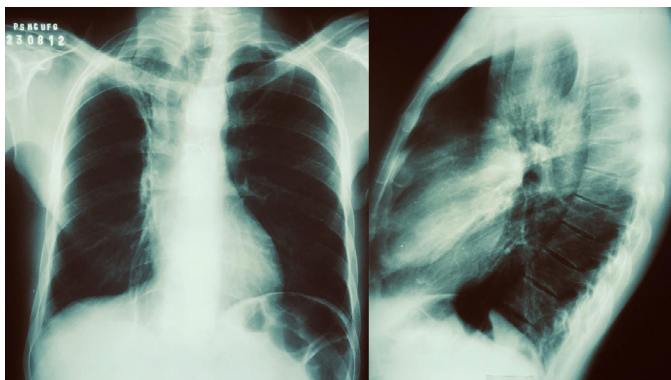
Lesões subpleurais e em parede tóracoabdominal, identificados à TC, foram acompanhados ao longo do processo de doença, histologicamente compatíveis com implantes tumor

primário. Consta que metástases para fígado, rins, ossos e cérebro não sejam frequentemente associadas ao timoma¹⁴.

Estimulação elétrica intramuscular em nervo periférico, ou eletroacupuntura, tem ação terapêutica reconhecida em várias doenças dolorosas e da motricidade, com efeito miorrelaxante, inclusive, daí ter sido prescrita, como tratamento adjuvante, já que o paciente não apresentava melhora com farmacoterapia exclusiva. O mecanismo de ação se dá por resposta fisiológica de neurotransmissores ao estímulo, e mecanismos adaptativos, fenômenos estes conhecidos por neuroplasticidade¹⁶. Foram utilizadas neste paciente técnicas modulatórias do tipo bottom-up, a partir de imputs aferentes da periferia, com o objetivo de induzir uma mudança plástica nas vias segmentares e no córtex motor. A repetição do estímulo, necessária para se alcançar resultado terapêutico, está fundamentada na ativação de mecanismos de memória ou somação central, que se processa no hipocampo e giro médio temporal^{17, 18, 19}.

Optamos por frequências elétricas mistas, de baixa voltagem, com o objetivo de reduzir a excitabilidade no córtex motor e a facilitação intracortical, alcançando, teoricamente, a modulação dos interneurônios inibitórios gabaérgicos^{20, 21, 22, 23}. Fenômenos da neuroplasticidade e da long-term potentiation (LTP) estão vinculados resposta prolongada da eletroacupuntura, mas não a sua irreversibilidade²⁴. Não alcançamos efeito terapêutico duradouro, neste paciente, o que atribuímos à provável competição do anti-GAD pelas sinapses gabaérgicas.

O presente relato de caso visa contribuir com a comunidade médica no diagnóstico de uma doença rara, síndrome de stiffperson, ou síndrome do homem rígido. O protocolo de eletroacupuntura adotado para o nosso paciente, teve por objetivo modular a contração muscular e a intensidade da dor, a nível central. O mesmo protocolo pode, eventualmente, ser reproduzido no controle contraturas musculoesqueléticas advindas de trauma do esporte, doenças do neurônio motor, e doenças degenerativas do SNC, como Parkinson. A eletroacupuntura de base neurofuncional é um método seguro, acessível, de eficácia comprovada em várias condições médicas, especialmente as que cursam com dor. **REFERÊNCIAS**



1. Albahra S, Yates SC, Joseph D, De Simone N, Burner JD, Sarode R. Role of plasma exchange in stiff persons syndrome. *Transfus Apher Sci*. 2019 Jun;58(3):310-312. doi: 10.1016/j.transci.2019.03.015. Epub 2019 Mar 19. PMID: 30952585.
2. Abbate-marco JR, Willis MA, Wilson RG, Nagel SJ, Machado AG, Bethoux FA. Case Series: Intrathecal Baclofen Therapy in Stiff-Person Syndrome. *Neuromodulation*. 2018 Oct;21(7):655-659. doi: 10.1111/ner.12765. Epub 2018 Mar 13. PMID: 29532593.
3. Baizabal-Carvallo JF, Jankovic J. Stiff-persons syndrome: insights into a complex autoimmune disorder. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015 Aug;86(8):840-8. doi: 10.1136/jnnp-2014-309201. Epub 2014 Dec 15. PMID: 25511790.
4. Dalakas MC. Progress and stiff challenges in understanding the role of GAD-antibodies in stiff-persons syndrome. *Exp Neurol*. 2013 Sep;247:303-7. doi: 10.1016/j.expneurol.2013.02.010. Epub 2013 Feb 26. PMID: 23485793.
5. Ali F, Rowley M, Jayakrishnan B, Teuber S, Gershwin ME, Mackay IR. Stiff-persons syndrome (SPS) and anti-GAD-related CNS degenerations: protean additions to the autoimmune central neuropathies. *J Autoimmun*. 2011 Sep;37(2):79-87. doi: 10.1016/j.jaut.2011.05.005. Epub 2011 Jun 16. PMID: 21680149.
6. Zhu F, Shan W, Lv R, Li Z, Wang Q. Clinical characteristics of GAD 65-associated autoimmune encephalitis. *Acta Neurol Scand*. 2020 Sep;142(3):281-293. doi: 10.1111/ane.13281. Epub 2020 Jun 15. PMID: 32416610.
7. Ngo DH, Vo TS. An Updated Review on Pharmaceutical Properties of Gamma-Aminobutyric Acid. *Molecules*. 2019 Jul 24;24(15):2678. doi: 10.3390/molecules24152678. PMID: 31344785; PMCID: PMC6696076.
8. Raju R, Rakocvic G, Chen Z, Hoehn G, Semino-Mora C, Shi W, Olsen R, Dalakas MC. Autoimmunity to GABA_A-receptor-associated protein in stiff-persons syndrome. *Brain*. 2006 Dec;129(Pt 12):3270-6. doi: 10.1093/brain/awl245. Epub 2006 Sep 19. PMID: 16984900.
9. Bhatti AB, Gazali ZA. Recent Advances and Review on Treatment of Stiff Person Syndrome in Adults and Pediatric Patients. *Cureus*. 2015 Dec 22;7(12):e427. doi: 10.7759/cureus.427. PMID: 26848416; PMCID: PMC4727915.
10. Hadavi S, Noyce AJ, Leslie RD, Giovannoni G. Stiff persons syndrome. *Pract Neurol*. 2011 Oct;11(5):272-82. doi: 10.1136/practneurol-2011-000071. PMID: 21921002.
11. Cervantes CE, Lee Lau H, Binazir TA, O'Brien KO, Cross JS. Why It Is Not Always Anxiety: A Tough Diagnosis of Stiff Person Syndrome. *Case Rep Neurol Med*. 2017;2017:7431092. doi: 10.1155/2017/7431092. Epub 2017 Aug 14. PMID: 28890837; PMCID: PMC5584351.
12. Balint B, Meinck HM. Pragmatic Treatment of Stiff Person Spectrum Disorders. *Mov Disord Clin Pract*. 2018 Jul 19;5(4):394-401. doi: 10.1002/mdc3.12629. PMID: 30363317; PMCID: PMC6174384.
13. Buechner S, Florio I, Capone L. Stiff Person Syndrome: A Rare Neurological Disorder, Heterogeneous in Clinical Presentation and Not Easy to Treat. *Case Rep Neurol Med*. 2015;2015:278065. doi: 10.1155/2015/278065. Epub 2015 May 27. PMID: 26106494; PMCID: PMC4461724.
14. Mikhail M, Mekhail Y, Mekhail T. Thymic neoplasms: a clinical update. *Curr Oncol Rep*. 2012 Aug;14(4):350-8. doi: 10.1007/s11912-012-0246-8. PMID: 22639107.
15. Marx A, Chan JK, Coindre JM, Detterbeck F, Girard N, Harris NL, Jaffe ES, Kurrer MO, Marom EM, Moreira AL, Mukai K, Orazi A, Ströbel P. The 2015 World Health Organization Classification of Tumors of the Thymus: Continuity and Changes. *J Thorac Oncol*. 2015 Oct;10(10):1383-95. doi: 10.1097/JTO.0000000000000654. PMID: 26295375; PMCID: PMC4581965.
16. Chen D, Zhang Y, Wang C, Wang X, Shi J, Zhang J, Guan W, Li B, Fan W. Modulation of hippocampal dopamine and synapse-related proteins by electroacupuncture improves memory deficit caused by sleep deprivation. *Acupunct Med*. 2020 Oct;38(5):343-351. doi: 10.1177/0964528420902147. Epub 2020 May 5. PMID: 32370535.
17. Napadow V, Ahn A, Longhurst J, Lao L, Stener-Victorin E, Harris R, Langevin HM. The status and future of acupuncture mechanism research. *J Altern Complement Med*. 2008 Sep;14(7):861-9. doi: 10.1089/acm.2008.SAR-3. PMID: 18803495; PMCID: PMC3155097.
18. Faingold CL. Electrical stimulation therapies for CNS disorders and pain are mediated by competition between different neuronal networks in the brain. *Med Hypotheses*. 2008 Nov;71(5):668-81. doi: 10.1016/j.mehy.2008.06.030. Epub 2008 Aug 30. PMID: 18762389; PMCID: PMC2650838.
19. Zhao ZQ. Neural mechanism underlying acupuncture analgesia. *Prog Neurobiol*. 2008 Aug;85(4):355-75. doi: 10.1016/j.pneurobio.2008.05.004. Epub 2008 Jun 5. PMID: 18582529.
20. Murakami T, Sakuma K, Nomura T, Nakashima K. Short-interval intracortical inhibition is modulated by high-frequency peripheral mixed nerve stimulation. *Neurosci Lett*. 2007 Jun 8;420(1):72-5. doi: 10.1016/j.neulet.2007.04.059. Epub 2007 May 1. PMID: 17512117.
21. Ridding MC, Brouwer B, Miles TS, Pitcher JB, Thompson PD. Changes in muscle responses to stimulation of the motor cortex induced by peripheral nerve stimulation in humans subjects. *Exp Brain Res*. 2000 Mar;131(1):135-43. doi: 10.1007/s002219900269. PMID: 10759179.
22. Chipchase LS, Schabrun SM, Hodges PW. Peripheral electrical stimulation to induce cortical plasticity: a systematic review of stimulus parameters. *Clin Neurophysiol*. 2011 Mar;122(3):456-463. doi: 10.1016/j.clinph.2010.07.025. Epub 2010 Aug 23. PMID: 20739217.
23. Ibuki T, Hama AT, Wang XT, Pappas GD, Sagen J. Loss of GABA-immunoreactivity in the spinal dorsal horn of rats with peripheral nerve injury and promotion of recovery by adrenal medullary grafts. *Neuroscience*. 1997 Feb;76(3):845-58. doi: 10.1016/s0306-4522(96)00341-7. PMID: 9135056.
24. Liu CZ, Kong J, Wang K. Acupuncture Therapies and Neuroplasticity. *Neural Plast*. 2017;2017:6178505. doi: 10.1155/2017/6178505. Epub 2017 Apr 27. PMID: 28536659; PMCID: PMC5425831.