

10. Spagnoli C, Schiavoni S, Rizzi S, Salerno GG, Frattini D, Fusco C. New biallelic GBA2 variant in a patient with SPG46. *Clin Neurol Neurosurg.* 2020 Apr;191:105676.
11. Nakamura-Shindo K, Kenjiro O, Koh K, Ishiura H, Tsuji S, Takiyama Y, et al. A novel mutation in the GBA2 gene in a Japanese patient with SPG46: A case report. *eNeurologicalSci.* 2020 Jun;19:100238.
12. Kloz K, Cozma C, Bester M, Gerloff C, Biskup S, Zittel S. Dys-tonia as initial presentation of compound heterozygous GBA2 mutations: Expanding the phenotypic spectrum of SPG46. *Eur J Med Gene.* 2020 Sep;63:103992.
13. Holla V, Kumar B, Prasad S, Thota N, Stezin A, Pal PK, et al. SPG46 due to truncating mutations in GBA2: 2 cases from India. *Parkinsonism Relat Disord.* 2021 Jan;82:13–5.

C. Cores Bartolomé^{a,*}, E. Rubio Nazábal^a, M.J. Sobrido^b y C. Pérez Sousa^a

^a *Servicio de Neurología, Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña (CHUAC), Coruña, España*

^b *Instituto de Investigación Biomédica de A Coruña (INIBIC), Servicio Galego de Saúde, Coruña, España*

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: cores.15@hotmail.com (C. Cores Bartolomé).

<https://doi.org/10.1016/j.nrl.2022.06.002>

Síndrome neuroléptico maligno por aripiprazol depot

Neuroleptic malignant syndrome induced by aripiprazole depot

Sr. Editor:

El aripiprazol es un neuroléptico de segunda generación con indicación en la esquizofrenia. Las formulaciones inyectables de liberación retardada (ILR) fueron aprobados por la EMA en 2013-2015¹.

El síndrome neuroléptico maligno (SNM) es una complicación infrecuente y grave de los neurolépticos de primera y segunda generación. Constituye una urgencia vital² y los criterios diagnósticos incluyen la administración de un neuroléptico en las 72 h previas, hipertermia, rigidez y alteración del nivel de conciencia (criterios mayores), y la presencia de al menos 3 de los siguientes signos: taquicardia, diaforesis, incontinencia urinaria, taquipnea, labilidad tensional, elevación de CK y leucocitosis, y la exclusión de otras causas. Su inicio tiene lugar 24-72 h tras la toma de neurolépticos, aunque puede retrasarse varios días con una duración variable entre uno y 44 días, y un curso monofásico que puede alargarse varias semanas³.

El SNM es menos frecuente y menos grave cuando lo producen neurolépticos de segunda generación y las formulaciones ILR no implican un aumento de la frecuencia o de la mortalidad del SNM^{4,5}.

Presentamos un SNM de presentación atípica tras la administración de aripiprazol-ILR.

Se trata de un varón de 37 años con antecedentes de un brote psicótico no filiado hacia 14 años, que acude a Urgencias por un cuadro delirante. Se inició tratamiento con neurolépticos y benzodiazepinas, pero, ante la sospecha de que el paciente no tomaba la medicación, se inyectaron 800 mg de una formulación retardada de aripiprazol.

A los 30 días de la inyección del neuroléptico de segunda generación el paciente desarrolló un cuadro clínico parkinsoniano con rigidez y bradicinesia severas. Se inició tratamiento oral con diazepam, con escasa respuesta. A los 4 días el paciente comenzó con diaforesis, taquipnea y fiebre de hasta 39 °C, leucocitosis y elevación de la CK hasta 630 U/L, con preservación del nivel de conciencia. Con el

diagnóstico de posible SNM se trasladó a la UCI y se inició tratamiento con dantroleno (60 mg/6 h iv) y bromocriptina 5 mg/8 h, tras descartar un foco infeccioso sistémico y del SNC mediante una punción lumbar. La evolución en UCI fue favorable, con buen control de la hipertermia, mejoría del parkinsonismo y normalización de la CK, siendo trasladado a la planta de Neurología a los 10 días. La evolución posterior fue tórpida, comenzando de nuevo con temperatura de hasta 40 °C y empeoramiento de la rigidez, sin elevación de la CK, por lo que se realizó un TAC Body que fue normal. Finalmente, el paciente fue trasladado de nuevo a la UCI para manejo de la hipertermia con dantroleno intravenoso con buena evolución posterior, siendo trasladado de nuevo a planta.

Fue necesario mantener dosis orales de dantroleno (100 mg/8 h) y se sustituyeron los agonistas dopaminérgicos por levodopa para minimizar las complicaciones psiquiátricas. Se solicitaron analítica, anticuerpos antineuronales, RM craneal y DaTSCAN, que fueron normales. El paciente presentó una mejoría progresiva en las 3 semanas siguientes, aunque persistían verbalizaciones extrañas y pensamiento obsesivoide. Los síntomas parkinsonianos remitieron a las 6 semanas.

Dada la buena evolución posterior, no se plantearon otras opciones terapéuticas como amantadina o TEC.

El SNM es una urgencia neurológica con una incidencia que varía entre un 0,02 y un 3% de los pacientes tratados con neurolépticos^{5,6}.

Las formulaciones ILR son útiles para evitar recaídas en pacientes con esquizofrenia⁵, aunque se usan con menos frecuencia que las formulaciones orales debido a su mayor coste y el temor a efectos secundarios como el SNM, aunque no hay evidencia de que el riesgo de SNM esté aumentado frente a los orales³. Sí hay evidencia de que el SNM por formulaciones ILR tiene un peor curso clínico⁵.

Este caso ilustra un ejemplo de SNM en relación con una formulación retardada de aripiprazol. El retraso en el inicio del SNM, el curso bifásico y la duración prolongada en nuestro paciente constituyen datos atípicos frente a las descripciones clásicas del SNM.

Los casos de SNM por aripiprazol presentan menos complicaciones motoras y menor duración debido a su farmacodinámica (agonista parcial de receptores dopaminérgicos y serotoninérgicos)⁷. Sin embargo, nuestro paciente

presentó como síntoma inicial una rigidez generalizada que se mantuvo durante semanas.

Estas peculiaridades en la evolución del SNM posiblemente se deban a la compleja farmacodinámica de la formulación retardada de aripiprazol^{8,9} y a las dosis empleadas. Aunque el SNM es una reacción idiosincrásica, hay evidencia de que dosis altas de aripiprazol se relacionan con una mayor frecuencia de SNM¹⁰.

Como conclusión, se puede afirmar que las formulaciones ILR de aripiprazol pueden presentar como complicación un SNM. El retraso en el inicio tras la administración del fármaco, la severidad de los síntomas y la duración de los mismos se derivan de la compleja farmacodinámica de estas formulaciones.

Autoría

ACC y ED han recogido los datos y han redactado el artículo. JGD y FG han hecho la revisión crítica. Todos los autores han aprobado la versión definitiva que se presenta.

Bibliografía

1. Belvederi Murri M, Guaglianone A, Bugliani M, Calcagno P, Respino M, Serafini G, et al. Second-generation antipsychotics and neuroleptic malignant syndrome: Systematic review and case report analysis. *Drugs R D*. 2015;15:45–62, <http://dx.doi.org/10.1007/s40268-014-0078-0>.
2. Oruch R, Pryme IF, Engelsens BA, Lund A. Neuroleptic malignant syndrome: An easily overlooked neurologic emergency. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2017;13:161–75, <http://dx.doi.org/10.2147/NDT.S118438>.
3. Gurrera RJ, Caroff SN, Cohen A, Carroll BT, DeRoos F, Francis A, et al. An international consensus study of neuroleptic malignant syndrome diagnostic criteria using the Delphi method. *J Clin Psychiatry*. 2011;72:1222–8.

4. Guinart D, Taipale H, Rubio JM, Tanskanen A, Correll CU, Tiihonen J, et al. Risk factors incidence, and outcomes of neuroleptic malignant syndrome on long-acting injectable vs oral antipsychotics in a nationwide schizophrenia cohort. *Schizophr Bull*. 2021;47:1621–30, <http://dx.doi.org/10.1093/schbul/sbab062>.
5. Misawa F, Okumura Y, Takeuchi Y, Fujii Y, Takeuchi H. Neuroleptic malignant syndrome associated with long-acting injectable versus oral second-generation antipsychotics: Analyses based on a spontaneous reporting system database in Japan. *Schizophr Res*. 2021;231:42–6, <http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2021.02.016>.
6. Gurrera RJ, Mortillaro G, Velamoor V, Caroff SN. A validation study of the international consensus diagnostic criteria for neuroleptic malignant syndrome. *J Clin Psychopharmacol*. 2017;37:67–71.
7. Ohno Y, Shimizu S, Tokudome K. Pathophysiological roles of serotonergic system in regulating extrapyramidal motor functions. *Biol Pharm Bull*. 2013;36:1396–400.
8. Trollor JN, Chen X, Chitty K, Sachdev PS. Comparison of neuroleptic malignant syndrome induced by first- and second-generation antipsychotics. *Br J Psychiatry*. 2012;201:52–6.
9. Misawa F, Kishimoto T, Hagi K, Kane JM, Correll CU. Safety and tolerability of long-acting injectable versus oral antipsychotics: A meta-analysis of randomized controlled studies comparing the same antipsychotics. *Schizophr Res*. 2016;176:220–30, <http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2016.07.018>.
10. Hatano M, Kamei H, Shimato A, Yamada S, Iwata N. Trend survey on adverse event profiles of antipsychotic long-acting injections and oral agents using the Japanese adverse drug event report database. *Psychiatry Res*. 2020;291:113249, <http://dx.doi.org/10.1016/j.psychres.2020.113249>.

A. Contreras Chicote^{a,b,*}, E. Díaz^{a,b}, J. García Domínguez^a y F. Grandas^{a,b}

^a *Servicio de Neurología, Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España*

^b *Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España*

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: anacontreraschicote@hotmail.com (A. Contreras Chicote).

<https://doi.org/10.1016/j.nrl.2022.05.003>

A new CYP27A1 mutation in a case of cerebrotendinous xanthomatosis

Una nueva mutación CYP27A1 en un caso de xantomatosis cerebrotendinosa

Dear Editor,

Cerebrotendinous xanthomatosis (CTX) is a rare autosomal-recessive lipid storage disease caused by mutations in the CYP27A1 gene. Clinical manifestations of CTX are so broad and diverse that diagnostic delay or under-diagnosis happened frequently, especially in the early disease phase.

We present the case of a 31-year-old Chinese woman presented with gait disturbance for more than 1 year. She developed recurrent diarrhea since birth and suffered from frequent coughing and fever since the age of 4. She had learning difficulties and was poor at sports throughout childhood. At 10 she developed progressive vision loss, and had operation due to bilateral cataracts 6 years later. Cholecystectomy was performed for cholecystitis with cholecystolithiasis at the age of 27. Recently, she was found short-tempered and difficult to communicate.

Her physical examination demonstrated bilateral ptosis, decreased myodynamia of lower limbs (grade 4), ataxia, knee and ankle hyperreflexia, positive ankle clonus and positive bilateral pathological signs. The protuberance on her achilles tendons are visible and palpable on both sides. Her Mini-Mental State Examination score was 24.