



# NEUROLOGÍA

[www.elsevier.es/neurologia](http://www.elsevier.es/neurologia)



## CARTA AL EDITOR

### Paraparesia espástica SPG-46 por mutación de GBA2: a propósito del primer caso descrito en España

#### SPG-46 spastic paraparesis due to GBA2 mutation: Description of the first case in Spain

Las paraparesias espásticas hereditarias abarcan un grupo de enfermedades neurodegenerativas que cuentan con una gran heterogeneidad tanto desde el punto de vista clínico como genético, lo que las convierte en una enfermedad de complejo diagnóstico. Actualmente en España no se conoce la prevalencia real de las paraparesias espásticas hereditarias, sin embargo, en un reciente estudio se ha establecido en 2,24 casos/100.000 habitantes. En nuestro país, de las dominantes, las más frecuentes son SPG4 y SPG17, y de las recesivas las más frecuentes son SPG7 y SPG11<sup>1</sup>. Se distinguen formas dominantes (HAD), recesivas (HAR), ligadas al cromosoma X y mitocondriales.

Se han descrito, al menos, 86 tipos genéticos. Existen formas puras y formas complicadas, que se acompañan de otra sintomatología neurológica o extraneurológica. Su primera clasificación fue establecida por Harding en 1983<sup>2</sup>.

Los avances en el campo de la genómica han supuesto una revolución en esta enfermedad, al ayudar a esclarecer su diagnóstico y al descubrimiento de nuevas variantes no descritas hasta la fecha<sup>3</sup>. Presentamos el caso clínico de una paciente diagnosticada de SPG 46, una variante recesiva causada por mutación en el gen de la beta-glucosidasa 2 (GBA2).

Se trata de una mujer caucásica de 57 años que fue derivada a consultas de Neurología por trastorno de la marcha de años de evolución. No presentaba antecedentes familiares de enfermedades neurodegenerativas ni de consanguinidad de progenitores. Los primeros síntomas motores (dificultad para correr) aparecieron en la infancia, acompañados de bajo rendimiento escolar. Fue diagnosticada de retraso intelectual leve. El cuadro motor avanzó lentamente para, a partir de la quinta década de vida, hacerse más patente, asociado a caídas frecuentes. Se vio confinada en una silla de ruedas a los 54 años.

En la exploración neurológica cabe destacar un minimal de Folstein (MMSE) de 26/30. Presentaba sacadas oculares hipométricas horizontales, sin nistagmo. En el ámbito motor, destacaba una actitud distónica en manos, tetraparesia espástica de predominio distal y en extremidades inferiores (balance muscular proximal y distal 4/5 en las

4 extremidades) con datos de piramidalismo (reflejos tendinosos exaltados de forma global, reflejo cutáneo plantar extensor bilateral y clono aquileo bilateral), pies cavos y equinos. En el ámbito sensitivo, cabe reseñar afectación de la sensibilidad posicional en extremidades inferiores. Dicha sintomatología se acompañaba de un cuadro cerebeloso de bradialia, disartria, dismetría dedo-nariz y talón-rodilla bilateral y marcha ataxoespástica. Valorada por Oftalmología, se le detectaron cataratas bilaterales. El estudio analítico completo (incluyendo hormonas tiroideas y vitaminas, ácido láctico y pirúvico, cobre y ceruloplasmina, enzimas musculares, aminoácidos, esteroides y ácidos grasos ramificados) no mostró alteraciones reseñables. El análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR) puso de manifiesto hiperproteíorraquia (77,9 mg/dL; nivel normal: 15-45 mg/dL) junto con patrón de síntesis intratecal de IgG (oligoclonal en LCR y policlonal en suero) con valores de IgG en LCR de 4,75 mg/dL (nivel normal: 1-4 mg/dL), un índice IgG de 0,0036, así como un cociente albúmina/LCR de 27,7 mg/dL (nivel normal: 13,9-24,6).

Los potenciales evocados somatosensoriales demostraron en miembros inferiores una prolongación de latencias de forma bilateral de perfil desmielinizante. El estudio de nervio periférico detectó una polineuropatía de predominio desmielinizante (probable desmielinización secundaria) de tipo mixto (motor y sensitivo) y predominio distal. Los estudios de imagen con RMN cerebral (figs. 1 y 2) y cervical y TAC toraco-abdomino-pélvico así como la biopsia de deltoides y nervio sural resultaron normales. El estudio genético de ataxias espinocerebelosas (SCA1, SCA2, SCA3, SCA6, SCA7, SCA12, SCA17, DRPLA) mediante amplificación por PCR no demostró alteraciones.

Por último, se realizó estudio genético de paraparesias espásticas (genes NPC1, NPC2, GBA, GBA2, PSAP, POLG, APTX, HFE, CYP27A1 y ATP7A) teniendo en cuenta la relación genotipo-fenotipo, mediante una técnica de secuenciación masiva: tecnología Ampliseq y ultrasecuenciación en la plataforma Ion PGM. Se detectó en homocigosis la delección de 2 nucleótidos en el exón 9 del gen GBA2: NM\_020944:exon9:c.1475\_1476del, que en la proteína se traduce previsiblemente en un desplazamiento del marco de lectura a partir del codón 492 (NP\_065995.1:p.T492fs.). Esta variante no se observó en las bases de datos poblacionales y de variantes patogénicas consultadas.

Se realizó, asimismo, estudio genético a su hermano (asintomático), que resultó portador en heterocigosis de la variante descrita. No se llevaron a cabo estudios de segregación en otros familiares (abuelos y padres fallecidos, hermano único sin descendencia). Los resultados se confir-

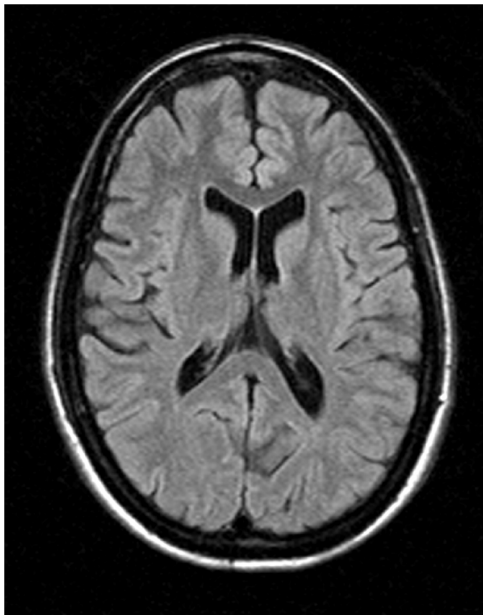


Figura 1 RMN del encéfalo.

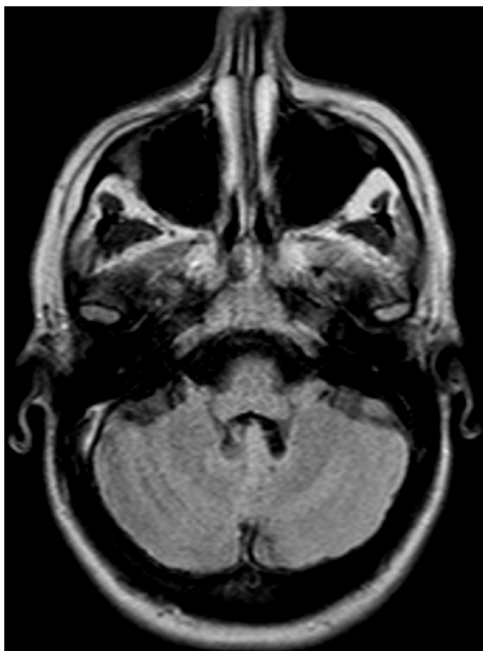


Figura 2 RMN del cerebelo.

maron mediante PCR y secuenciación Sanger bidireccional, por lo que se estableció el diagnóstico de SPG46.

El gen GBA2 se encuentra en el cromosoma 9 y cuenta con 17 exones<sup>4</sup>. Codifica la enzima beta-glucosidasa 2, que cataliza la hidrólisis de la glucosilceramida a glucosa libre y ceramida<sup>5</sup>. La glucosilceramida es un precursor de los esfingolípidos, los cuales se encuentran en abundancia en las membranas celulares del sistema nervioso central. Se ha visto que aumentan en número a lo largo del crecimiento, que se modifican con el desarrollo y la diferenciación axonal y que son importantes para el crecimiento de dichas estructuras neuronales<sup>6</sup>. Los primeros casos de mutación en

GBA2 se describieron en 2013 en 3 familias tunecinas<sup>7</sup>. Desde entonces, se han descrito pacientes con mutaciones en GBA2 en distintos países como Italia, China, Japón, Alemania e India<sup>8-13</sup>, tanto con el fenotipo clásico con piramidalismo en extremidades inferiores acompañado de sintomatología cerebelosa y deterioro cognitivo progresivo, como asociando otros síntomas, como distonía<sup>12,13</sup>.

Como conclusión, presentamos el primer caso de SPG46 descrito hasta la fecha en nuestro país. Nuestra paciente muestra la particularidad de la hiperproteíorraquia en LCR, no descrita en la literatura revisada. El grupo de las paraparesias espásticas hereditarias ha experimentado una revolución con los avances en el campo de la secuenciación genómica. Resaltamos la importancia de seguir implementando los métodos para diagnóstico genómico en el campo de la Neurología, ya que creemos que conllevará hallazgos en enfermedades hasta el momento no filiadas y abrirá nuevas vías para posibles terapias.

## Financiación

No.

## Conflicto de intereses

No.

## Bibliografía

1. Ortega Suero G, Abenza Abildúa MJ, Serrano Munuera C, Rouco Axpe I, Arpa Gutiérrez FJ, Adarmes Gómez AD, et al. Mapa epidemiológico transversal de las ataxias y paraparesias espásticas hereditarias en España. *Neurología*. 2021 Mar 25;S0213-4853:00021–29.
2. Harding AE. Classification of the hereditary ataxias and paraplegias. *Lancet*. 1983 May 21;1:1151–5.
3. Hansiek A, Kirker S, Reid E. Diagnosis, investigation and management of hereditary spastic paraplegias in the era of next-generation sequencing. *J Neurol*. 2015 Jul;262:1601–12.
4. Woeste MA, Wachten D. The enigmatic role of GBA2 in controlling locomotor function. *Mol Neurosci*. 2017 Nov 28;10:386.
5. Martin E, Schüle R, Smets K, Rastetter A, Boukhris A, Loureiro JL, et al. Loss of function of glucocerebrosidase GBA2 is responsible for motor neuron defects in hereditary spastic paraplegia. *Am J Hum Genet*. 2013 Feb 7;92:238–44.
6. Svennerholm I, Bostrom K, Fredman P, Manson JE, Rosengren B, Rynmark BM. Human brain gangliosides: Developmental changes from early fetal stage to advanced age. *Biochim Biophys Acta*. 1989 Sep 25;1005:109–17.
7. Hammer MB, Eleuch-Fayache G, Schottlaender LV, Houda N, Gibbs JR, Arepalli SK, et al. Mutations in GBA2 cause autosomal-recessive cerebellar ataxia with spasticity. *Am J Hum Genet*. 2013 Feb 7;92:245–51.
8. Citterio A, Arnoldi A, Panzeri E, D'Angelo MG, Filosto M, Dilella R, et al. Mutations in CYP2U1, DDHD2 and GBA2 genes are rare causes of complicated forms of hereditary spastic paraparesis. *J Neurol*. 2014 Feb;261:373–81.
9. Yang YJ, ZZhou ZF, Liao XX, Luo YY, Zhan ZX, Huang MF, et al. SPG 46 and SPG 56 are rare causes of hereditary spastic paraplegia in China. *J Neurol*. 2016;263:2136–8.

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<sup>a,\*</sup>, E. Rubio Nazábal<sup>a</sup>, M.J. Sobrido<sup>b</sup> y C. Pérez Sousa<sup>a</sup>

<sup>a</sup> *Servicio de Neurología, Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña (CHUAC), Coruña, España*

<sup>b</sup> *Instituto de Investigación Biomédica de A Coruña (INIBIC), Servicio Galego de Saúde, Coruña, España*

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [cores.15@hotmail.com](mailto: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 2013-2015<sup>1</sup>.

El síndrome neuroléptico maligno (SNM) es una complicación infrecuente y grave de los neurolépticos de primera y segunda generación. Constituye una urgencia vital<sup>2</sup> 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 semanas<sup>3</sup>.

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<sup>4,5</sup>.

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<sup>5,6</sup>.

Las formulaciones ILR son útiles para evitar recaídas en pacientes con esquizofrenia<sup>5</sup>, 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 orales<sup>3</sup>. Sí hay evidencia de que el SNM por formulaciones ILR tiene un peor curso clínico<sup>5</sup>.

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)<sup>7</sup>. Sin embargo, nuestro paciente