

EXPANDINDO O ESPECTRO FENOTÍPICO DA LEUCOENCEFALOPATIA COM ATAXIA RELACIONADA AO CLCN2

NÓBREGA, paulo ribeiro^{1,2}, DE PAIVA ,anderson rodrigues brandão^{2,3}, CABRAL, katiene sayão souza², SANTOS, carolina de figueiredo^{5,6}, FREUA, fernando^{2,3}, LUCATO, leandro^{7,8}, KOK, fernando^{2,3}, HOULDEN, henry¹⁰, BRAGA-NETO, pedro^{1,4}, LYNCH, david¹⁰

E-mail: paulo_r_med@yahoo.com.br

Filiações:

1 Divisão de Neurologia, Departamento de Clínica Médica, Universidade Federal do Ceará, Brasil

2 Serviço de Neurogenética, Departamento de Neurologia, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil

3 Mendelics Análise Genômica, São Paulo, Brasil

4 Centro de Ciências da Saúde, Universidade Estadual do Ceará, Fortaleza, Ceará, Brasil

5 Universidade de Fortaleza, Brasil

6 Hospital Infantil Albert Sabin, Brasil

7 Serviço de Neurorradiologia, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, São Paulo, Brasil.

8 Grupo Fleury, São Paulo, Brasil.

9 University College London, Inglaterra

10 Prevent Senior, São Paulo, Brasil

Introdução: Mutações em *CLCN2* constituem uma causa rara de leucoencefalopatia com ataxia autossômica recessiva. Há poucos casos relatados até o momento. **Objetivos:** Reportar a heterogeneidade fenotípica das variantes em *CLCN2* e expandir o espectro fenotípico dessa condição. **Métodos:** Foi obtido consentimento informado de todos os pacientes, os quais foram submetidos ao sequenciamento completo do exoma ou painéis de sequenciamento genético para identificação de variantes. **Resultados:** Descrevemos nove pacientes com variantes bialélicas em *CLCN2*, incluindo duas variantes *missense* provavelmente patogênicas e uma variante *nonsense* recorrente no Brasil (p.Trp570Ter). As manifestações clínicas incluem ataxia, cefaléia, espasticidade e outros sintomas, com idade de início variável. Destacamos um paciente com convulsões como clínica proeminente, uma criança com transtorno do espectro autista e atraso neuropsicomotor, pacientes com início tardio de ataxia flutuante e rápida deterioração neurológica após injúria, bem como um paciente com lesão isquêmica perinatal, cujos sintomas se sobrepõem aos da doença relacionada ao *CLCN2*. Esses relatos expandem o espectro fenotípico dessa condição. No entanto, todos os pacientes apresentaram anormalidades quase idênticas na neuroimagem, típicas de leucoencefalopatia relacionada a *CLCN2*. As características marcantes da difusão envolvendo os tratos longos de substância branca levaram à suspeita diagnóstica de doença relacionada ao *CLCN2* antes dos resultados do sequenciamento do exoma, na maioria dos casos. **Conclusões:** Até o presente momento, esse estudo é a maior série de casos de leucoencefalopatia relacionada a *CLCN2* e corrobora a hipótese de que, embora o aspecto da neuroimagem seja uniforme, a expressão fenotípica dessa condição é altamente heterogênea.