

DISTÚRBIOS RELACIONADOS AO GRN: DEMÊNCIA FRONTOTEMPORAL E LIPOFUSCINOSE CERÓIDE TIPO 11.

DE PAIVA anderson rodrigues brandão MD,PHD ^{1,2} , AMORIM antonio MD ¹ , ANDRADE-VALENÇA luciana patrizia MD, PHD ³ , LIMA carlos frederico leite de souza MD,MSc ⁴ , DE MELO, eduardo souza MD,PHD ^{3,5} , DE CARVALHO jose ronaldo lima MD ⁶ , RESENDE rosane guazi MD ⁷ , CABRAL katiane sayão souza MD, PHD ¹ , CARVALHO gerson da silva MD ⁸ , NÓBREGA paulo ribeiro MD, MSc ⁹ , DE BARCELOS, isabella peixoto MD ¹⁰ , KOK fernando MD,PHD ¹

¹ Serviço de Neurogenética, Departamento de Neurologia, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil;

² Serviço de Neurologia, Hospital São Rafael-Rede D'Or São Luiz, Salvador, Brasil;

³ Departamento de Neuropsiquiatria, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Brasil;

⁴ Serviço de Neurologia, Hospital Universitário Oswaldo Cruz, Recife, Brasil;

⁵ Departamento de Neurologia, Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Brasil;

⁶ Serviço de Oftalmologia, Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Brasil;

⁷ Instituto de Olhos Carioca, Rio de Janeiro, Brasil;

⁸ Unidade de Genética Médica, Hospital de Apoio de Brasília, Brasília, Brasil;

⁹ Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina da Universidade do Ceará, Fortaleza, Brasil;

¹⁰ Children's Hospital of Philadelphia, Filadélfia, Estados Unidos da América.

E-mail: duarte_de_amorim@yahoo.com.br

INTRODUÇÃO: As variantes patogênicas do *GRN* (granulina) têm sido associadas a duas entidades distintas: lipofuscinose ceróide tipo 11 (CLN11) e demência frontotemporal (FTD). Relatamos quatro casos com heterogeneidade genético-fenotípica. **RELATO DE CASOS:** Homem de 22 anos, filho de pais consanguíneos, apresentando retinopatia bilateral, convulsões, sinais cerebelares, mioclonias de membros superiores e craniocervicais, com atrofia cerebelar. Um painel revelou homozigose para a variante p.Ile256Thrfs*2 no *GRN*. Avô do primeiro caso, diagnosticado com DFT, com declínio cognitivo e distúrbio da marcha desde os 65 anos, evoluindo para mutismo cinético e sinais de liberação frontal. O sequenciamento Sanger do *GRN* mostrou heterozigose para a mesma variante. Mulher de 21 anos, filha de pais consanguíneos, apresentando retinopatia bilateral progressiva desde os 4 anos, dismetria e hiperreflexia de membros inferiores, hiperintensidade da substância branca periventricular e atrofia cerebelar. O painel de retinopatia hereditária revelou a variante p.Gln257Profs*27, em homozigose, no *GRN*. Homem de 30 anos, sem consanguinidade, apresentando convulsões, retinopatia bilateral progressiva, mioclonia de membros superiores, marcha cerebelar atáxica e comprometimento cognitivo desde os 13 anos, com atrofia cerebelar difusa. O painel de epilepsia revelou duas variantes patogênicas em heterozigose no *GRN*: p>Arg493* e p.Gln468*. **PROPEDÊUTICA:** Estudo observacional retrospectivo incluindo quatro indivíduos com fenótipos neurológicos de 3 famílias brasileiras não

aparentadas com análise genética. **RESULTADOS:** Destes 4 casos, 3 apresentaram variantes bialélicas no *GRN* ocasionando CLN11 e 1 com variante monoalélica levando a FTD. **CONCLUSÕES:** Este estudo reforça a complexidade da doença relacionada ao *GRN*, com fenótipos bi e monoalélicos, incluindo manifestações raras como mioclonia negativa.

PALAVRAS-CHAVE: GRN. Granulina. Lipofuscinose ceróide tipo 11. Demência frontotemporal. CLN11.