



HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE  
PROGRAMA DE RESIDÊNCIA MÉDICA

HAGLEY WALSON SOARES LEITE

**UM DIAGNÓSTICO DESAFIADOR DE DOENÇA DO NEURÔNIO MOTOR:  
RELATO DE CASO**

Porto Alegre

2024

HAGLEY WALSON SOARES LEITE

**UM DIAGNÓSTICO DESAFIADOR DE DOENÇA DO NEURÔNIO MOTOR:  
RELATO DE CASO**

Trabalho de Conclusão de Residência apresentado ao Programa de Residência Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre como requisito parcial para a obtenção do título de especialista em Neurofisiologia Clínica.

Orientador: Dr. Pablo Brea Winckler

Porto Alegre

2024

### CIP - Catalogação na Publicação

Leite, Hagley Walson Soares  
Um diagnóstico desafiador de doença do neurônio  
motor: relato de caso / Hagley Walson Soares Leite.  
-- 2024.  
16 f.  
Orientador: Pablo Brea Winckler.

Trabalho de conclusão de curso (Especialização) --  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Hospital de  
Clínicas de Porto Alegre, Residência Médica em  
Neurofisiologia Clínica, Porto Alegre, BR-RS, 2024.

1. Esclerose Lateral Amiotrófica. 2. ELA. I.  
Winckler, Pablo Brea, orient. II. Título.

## RESUMO

**Introdução:** A Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA) é uma doença neurodegenerativa progressiva e fatal, caracterizada pela degeneração dos neurônios motores superiores e inferiores e, conseqüentemente, ocorre a atrofia dos músculos sob influência desses neurônios, resultando na morte dos pacientes devido à insuficiência respiratória, tipicamente dentro de um intervalo de 3 a 5 anos após o surgimento dos sintomas. Embora a maioria dos casos seja esporádica, estima-se que cerca de 5-10% dos casos tenham uma base genética (ELA familiar), sendo um dos genes de risco o *FIG4*. **Objetivos:** Realizar uma revisão da literatura sobre a ELA tipo 11 e relatar um caso clínico de um paciente atendido em um hospital de Porto Alegre. **Métodos:** relatado um caso clínico e realizada uma revisão da literatura por meio de um levantamento bibliográfico nas bases de dados do PubMed e OMIM. Foram incluídos pacientes que apresentam um espectro fenotípico de ELA/ELP e possuem variantes no gene *FIG4*. **Discussão:** Descrevemos o caso de um paciente com ELA11 associada à variante heterozigótica c.122T>C (p.Ile41Thr) no gene *FIG4*. **Conclusão:** As variantes do gene *FIG4* emergiram como importantes contribuintes para a patogênese da ELA. O entendimento dos mecanismos pelos quais as variantes desse gene contribuem para essa patologia pode abrir caminho para o desenvolvimento de novas terapias. Estratégias terapêuticas direcionadas à restauração da homeostase lisossômica e da função de PI(3,5)P2, como potenciais abordagens para o tratamento da ELA11 associada ao gene *FIG4*, são necessárias. **Palavras-chave:** Esclerose Lateral Amiotrófica; ELA; *FIG4*.

## ABSTRACT

**Background:** Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) is a progressive and fatal neurodegenerative disease, characterized by the degeneration of upper and lower motor neurons and, consequently, muscle atrophy occurs under the influence of these neurons, resulting in the death of patients due to respiratory failure, typically within a range of 3 to 5 years after the onset of symptoms. Although most cases are sporadic, it is estimated that around 5-10% of cases have a genetic basis (familial ALS), with one of the risk genes being *FIG4*. **Objectives:** To carry out a review of the literature on ALS type 11 and report a clinical case of a patient treated at a hospital in Porto Alegre. **Methods:** a clinical case was reported and a literature review was carried out through a bibliographic survey in the PubMed and OMIM databases. Patients who present a phenotypic spectrum of ALS/PLS and have variants in the *FIG4* gene were included. **Discussion:** We describe the case of a patient with ALS11 associated with the heterozygous variant c.122T>C (p.Ile41Thr) in the *FIG4* gene. **Conclusion:** *FIG4* gene variants have emerged as important contributors to the pathogenesis of ALS. Understanding the mechanisms by which variants of this gene contribute to this pathology could pave the way for the development of new therapies. Therapeutic strategies aimed at restoring lysosomal homeostasis and PI(3,5)P2 function, as potential approaches for the treatment of ALS11 associated with the *FIG4* gene, are needed.

**Keywords:** Amyotrophic Lateral Sclerosis; ALS; *FIG4*.

## **LISTA DE TABELAS**

Tabela 1 – Achados genômicos e interpretação de variantes .....	12
---	----

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CMT	Doença de Charcot-Marie-Tooth
DFT	Demência Frontotemporal
DPM	Doença de Pelizaeus-Merzbacher
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
HTLV	Vírus-T linfotrópico humano do tipo 1
ELA	Esclerose Lateral Amiotrófica
ELP	Esclerose Lateral Primária
ENMG	Eletroneuromiografia
FIG4	Fosfoinositideo 5-fosfatase
Fig4	Proteína polifosfoinositideo fosfatase
LCR	Liquor cefalorraquidiano
OMIM	Online Mendelian Inheritance in Man
PCR	Reação em cadeia da polimerase
SCA	Ataxia espinocerebelar
SPG	Paraparesia Espástica Hereditária

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO.....</b>	<b>8</b>
1.1	JUSTIFICATIVA .....	9
1.2	OBJETIVOS .....	9
<b>2</b>	<b>MÉTODOS .....</b>	<b>9</b>
<b>3</b>	<b>RELATO DE CASO.....</b>	<b>10</b>
<b>4</b>	<b>REVISÃO DA LITERATURA .....</b>	<b>11</b>
<b>5</b>	<b>RESULTADOS E DISCUSSÃO .....</b>	<b>12</b>
<b>6</b>	<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS .....</b>	<b>14</b>
	<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>15</b>



## 1 INTRODUÇÃO

A Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA) é uma doença neurodegenerativa progressiva e fatal, caracterizada pela degeneração dos neurônios motores superiores e inferiores e, conseqüentemente, ocorre a atrofia dos músculos sob influência desses neurônios, resultando na morte dos pacientes devido à insuficiência respiratória, tipicamente dentro de um intervalo de 3 a 5 anos após o surgimento dos sintomas (1). Embora a maioria dos casos seja esporádica, estima-se que cerca de 5-10% dos casos tenham uma base genética (ELA familiar), sendo os genes de risco mais comuns o *C9orf72* e o *SOD1* (2,3).

Entre os genes associados à ELA, o gene *FIG4* tem sido cada vez mais investigado devido ao seu papel na regulação do tráfego intracelular de vesículas, na homeostase do lisossomo e na degradação proteica. O gene *FIG4*, localizado no cromossomo 6q21, codifica a proteína polifosfoinositideo fosfatase (Fig4), pertencente à família de proteínas SAC, que regula a homeostase do fosfatidilinositol 3,5-bifosfato (PI(3,5)P<sub>2</sub>) e, conseqüentemente, a função do lisossomo (1). A inativação da *FIG4* em camundongos sugere que a disfunção da via de PI(3,5)P<sub>2</sub> e a subsequente disfunção lisossômica desencadeiam um processo devastador de degeneração neuronal em diversas regiões do sistema nervoso central. Este fenômeno é acompanhado por uma marcante vacuolização de neurônios e outras células, evidenciando uma complexa interrupção no equilíbrio celular (4). Dentre as múltiplas origens genéticas da ELA, destaca-se a notável associação com a autofagia e suas vias correlatas (5). Experimentos revelaram que tanto as funções da fosfatase quanto as não catalíticas do *FIG4* são essenciais para evitar in vivo a neurodegeneração (6).

Um estudo de 2009 descreveu 5 pacientes com ELA autossômica dominante-11 (ELA11, MIM 612577), identificando que a heterozigotidade para um alelo deletério da *FIG4* parece constituir um fator de risco tanto para ELA quanto para Esclerose Lateral Primária (ELP) (4). Variantes patogênicas nesse gene têm sido associadas também à Doença de Charcot-Marie-Tooth autossômica recessiva (CMT4J) (MIM 611228) (7,8) e à Síndrome de Yunis-Varon autossômica recessiva (MIM 216340) (9,10). Um caso de uma família consanguínea marroquina com Epilepsia familiar com polimicrogiria temporooccipital bilateral autossômica recessiva (MIM 612691) foi descrito (11).

Os pacientes diagnosticados com ELA e CMT4J que manifestam os sintomas na idade adulta experimentam uma progressão assimétrica da doença, geralmente sem sintomas sensoriais ou cognitivos. Os casos de ELA e ELP exibem velocidades normais de condução nervosa no estudo neurofisiológico e evidências distintas de danos no trato corticoespinal. Já

em pacientes com CMT4J há o envolvimento das células de Schwann, havendo redução da velocidade de condução nervosa devido ao processo de desmielinização (4).

Alguns estudos mostraram que indivíduos portadores da variante *FIG4* apresentaram uma extensão maior na duração da doença, possivelmente podendo servir como um marcador para um bom prognóstico, além de uma incidência significativamente mais alta de comprometimento dos neurônios motores superiores, quando comparados àqueles com ELA que não possuem a referida variante (12–14). Um estudo que correlacionou genótipo-fenótipo da ELA, descreveu a ELA11 como autossômica dominante, de início na fase adulta, com sintomatologia iniciando mais comumente em região bulbar e com progressão para membros, de progressão variável, com sinais de acometimento em neurônios superiores mais proeminentes que nos neurônios inferiores, assim como ausência de sinais de Demência Frontotemporal (DFT) (15).

Relatamos o caso de um paciente com doença do neurônio motor de progressão lenta, associada a uma mutação heterozigótica da *FIG4*, sendo um dos primeiros casos descritos no continente Americano.

## 1.1 JUSTIFICATIVA

Há escassas informações na literatura de casos semelhantes.

## 1.2 OBJETIVOS

Descrever um caso raro de Esclerose Lateral Amiotrófica familiar (Tipo 11).

## 2 MÉTODOS

Neste trabalho, relatamos um caso clínico e realizamos uma revisão narrativa da literatura buscando fundamentar o tema. As fontes deste estudo foram obtidas por meio de um levantamento bibliográfico nas bases de dados do PubMed e OMIM, utilizando as palavras-chave “*amyotrophic lateral sclerosis*”, “*ALS*” e “*FIG4*”. O período de pesquisa abrangeu desde a criação das bases de dados até 31 de março de 2024. Nesta revisão, foram incluídos pacientes que apresentam um espectro fenotípico de ELA/ELP e possuem variantes no gene *FIG4*. Foram encontrados 37 artigos, no qual 9 foram excluídos por não se enquadrarem no tema deste estudo.

### 3 RELATO DE CASO

Um homem de 43 anos, iniciou aos 36 anos com perda gradual de força em membros inferiores, o que provocou dificuldades na marcha, apresentando insegurança para mudar os passos, alterações no rumo e quedas frequentes, das quais não conseguia se levantar. A paresia progrediu para os membros superiores. Evoluiu com tremores, disartria e disfagia de transferência, sem diferenças entre alimentos líquidos ou sólidos. Não apresentou perda de peso.

O exame neurológico revelou tetraparesia de predomínio distal, mais acentuada nos membros inferiores; espasticidade nos quatro membros, também predominante em membros inferiores; reflexos tendinosos profundos hiperativos globalmente, com sinais de Hoffman, Tromner e Babinski positivos bilateralmente; clonus restrito aos membros inferiores; disartria leve a moderada e disfonia. Marcha com passos pequenos, giro em bloco e diminuição do balanço dos braços. Não conseguia caminhar em tandem. Não apresentava tremores, dismetria ou disdiadococinesia. Negava alterações sensitivas. Movimentação ocular preservada. Negava sintomas autonômicos. Não apresentava alterações cognitivas.

Sem história pessoal de doenças neuromusculares. Pouco conhecimento da história familiar, devido ter sido adotado, mas desconhece casos semelhantes. Tem um filho de 9 anos e uma filha com 7 meses, assintomáticos.

A Ressonância Magnética do crânio e da medula espinhal apresentaram resultados dentro da normalidade. A eletroneuromiografia (ENMG) não mostrou alterações significativas. A extensa análise do líquido cefalorraquidiano (LCR) não mostrou indicação de distúrbio infeccioso, inflamatório ou paraneoplásico. Os resultados dos exames laboratoriais de sangue de rotina e para avaliação de deficiências vitamínicas, doenças toxico-metabólicas, infecções (incluindo HIV e HTLV), neoplasias, doenças autoimunes, reumatológicas, hematológicas e lisossômicas de depósito foram normais ou negativos.

Pesquisa de erros inatos do metabolismo, dosagens de Alfa-galactosidase A (pesquisa de Doença de Fabry) e de mucopolissacarídeos (glicosaminoglicanos) urinários e perfis de aminoácidos por espectrometria de massa e de ácidos graxos de cadeia muito longa (doenças peroxissômicas) foram todos normais.

Diversos testes genéticos foram negativos: diagnóstico molecular para investigação de Ataxia de Friedreich por meio das técnicas de PCR longa e análise de fragmentos, assim como Triplet-primed PCR; investigação de Ataxia espinocerebelar (SCA) tipos 1, 2, 3, 6, 7 e 8, por meio das técnicas de PCR e análise de fragmento (todos os tipos), sequenciamento direto de

DNA (tipo 1) e Triplet-primed PCR (tipos 7 e 8); estudo de mutação de ponto no gene *PLP1* pela técnica de MLPA que não detectou variante patogênica em nenhum dos 7 exons deste gene, sendo, portanto, negativo para Doença de Pelizaeus-Merzbacher; diagnóstico molecular de MELAS pelo método de PCR seguida de digestão com a enzima *Apa I* e análise de fragmentos; e avaliação de Síndrome de Leigh e NARP (neuropatia, ataxia e retinite pigmentosa), mediante técnica de PCR seguida de digestão com a enzima *Nci I* e análise de fragmentos.

Devido ao quadro clínico do paciente, ausência de informações sobre histórico familiar e investigação laboratorial/ imaginológica/ genética extensa e normal, decidiu-se realizar painel genético com análise de sequência e teste de duplicação/deleção de 1061 genes, incluindo pesquisa de Paraparesia Espástica Hereditária (SPG), o qual evidenciou uma variante patogênica - c.122T>C (p.Ile41Thr), em heterozigose, no gene *FIG4*. Portanto, mediante a apresentação clínica, segundos os critérios El Escorial, e teste genético positivo, foi feito o diagnóstico de Esclerose Lateral Amiotrófica tipo 11.

#### 4 REVISÃO DA LITERATURA

No ano de 2009, foram descritos os primeiros casos de ELA associado à variante no gene *FIG4*. No estudo de Chow et al., foram encontradas dez variantes únicas e não sinônimas no gene *FIG4*, distribuídas entre nove pacientes, dos quais seis tinham ELA esporádica e três ELA familiar. A idade média de início da doença foi de  $56 \pm 14$  anos (média  $\pm$  desvio padrão), com uma duração média de  $9 \pm 11$  anos. Os resultados revelaram achados notáveis relacionados ao trato corticoespinal. Todos os pacientes eram de ascendência europeia (4). Osmanovic et al. analisaram 200 pacientes da Europa Central com diagnóstico de ELA e encontraram seis pacientes com espectro fenotípico de ELA e com variantes deletérias da *FIG4*, revelando uma frequência global da variante *FIG4* de 3% nessa coorte. Observou-se que a duração da doença foi mais longa e a predominância de sinais de neurônio motor superior foi significativamente mais frequente nesses pacientes (12). Um estudo submeteu à análise genética, com sequenciamento Sanger de 7 genes ou com painel NGS de 23 genes, quase 300 pacientes italianos com ELA. Mutações potencialmente responsáveis em dois ou mais genes da ELA foram identificadas em 11,8% dos pacientes. Dentre estes, 3 pacientes foram identificados com variantes no *FIG4* além de outro gene (*C9orf72*, *FUS* e *SETX*, respectivamente) (16). Uma coorte avaliou 290 pacientes de origem chinesa, sendo 15 com ELA familiar e 275 com ELA esporádica. Foram identificadas

duas variantes heterozigóticas do gene *FIG4* em dois pacientes com ELA esporádica, os quais apresentaram uma progressão mais lenta da doença em relação àqueles que não possuíam mutações nesse gene (14). Um caso relatado de uma variante do gene *FIG4* (c.350dupC, p.Asp118GlyfsTer9) em um paciente com ELA apresentou um fenótipo atípico em comparação com os casos relatados previamente, sendo o aspecto mais marcante uma rápida progressão da doença, sem prejuízo cognitivo, alcançando o desfecho clínico em pouco menos de um ano do início dos sintomas (17). Uma nova variante no gene *FIG4* foi descrita em um paciente com esclerose lateral primária lentamente progressiva e demência frontotemporal (13). Foi relatado o caso de uma paciente caucasiana do sexo feminino, diagnosticada com ELA e uma variante do gene *FIG4*, que manifestou os sintomas da doença em tenra idade (aos 27 anos), com uma progressão rápida, além de exibir déficits cognitivos significativos (18). Todas as regiões codificantes de 17 genes relacionados à ELA foram investigados, usando tecnologia avançada de sequenciamento de próxima geração, em 311 pacientes de ascendência chinesa com diagnóstico de ELA esporádica. Foram encontradas duas variantes do gene *FIG4*, sendo uma de significado incerto e outra provavelmente patogênica (19).

## 5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Descrevemos o caso de um paciente com ELA11 associada à variante heterozigótica c.122T>C (p.Ile41Thr) no gene *FIG4*. Esta mesma mutação foi observada em pacientes com CMT4J (20,21). Um experimento com camundongos modificados geneticamente, utilizando-se um alelo *FIG4* nulo e introduzindo a proteína humana p.Ile41Thr, confirma a hipótese de que a instabilidade da proteína é a principal causa da patogenicidade associada a essa variante (22). Informações detalhadas acerca dos achados genômicos e interpretação dessa variante são mostradas na [Tabela 1](#).

**TABELA 1: achados genômicos e interpretação de variantes**

<b>Variante FIG4 (NM_014845.6)</b>	<b>Localização genômica</b>	<b>Zigosidade</b>	<b>Interpretação</b>
<b>c.122T&gt;C (p.Ile41Thr)</b>	Chr6: 110036336 (hg19) Chr6: 109715133 (hg38)	Heterozigose	Patogênico (PM3, PM2, PP1, PP3, PS3)

Crítérios: PM3, para doenças recessivas, detecção em trans com uma variante patogênica; PM2, variantes estavam ausentes nos controles; PP1, co-segregação com doença em múltiplos membros afetados da família em um gene que definitivamente

causa a doença; PP3, múltiplas linhas de evidência computacional apoiaram um efeito deletério nas variantes; PS3, estudos funcionais *in vitro* ou *in vivo* bem estabelecidos que fornecem suporte a um efeito prejudicial no gene ou produtos gênicos

Embora o diagnóstico de ELA11 seja suportado pela identificação da variante patogênica no gene *FIG4*, é essencial considerar os diagnósticos diferenciais com base na apresentação clínica, nos resultados dos exames e avaliação da história familiar. No caso do nosso paciente, devido ao quadro de paraparesia progressiva relativamente lenta, com gradual piora para tetraparesia, e importante espasticidade e sinais de neurônio motor superior, foi inicialmente suspeitado o diagnóstico de Paraparesia Espástica Hereditária. No entanto, o teste genético positivo para uma mutação no gene *FIG4*, assim como os resultados negativos para avaliação genética de SPG, sugerem fortemente o diagnóstico de ELA11. As SPGs são um grupo de condições neurológicas hereditárias que afetam os tratos corticospinais, resultando em sintomas característicos de espasticidade e fraqueza nos membros inferiores; são marcadas por uma disfunção progressiva dos nervos, levando a dificuldades de movimento e coordenação nas extremidades inferiores (23). Embora a ELA esporádica possa ocorrer sem história familiar de doença neuromuscular, a presença de uma variante patogênica em um gene associado à ELA11, fornece uma base genética para o diagnóstico de ELA de etiologia genética. A ausência de sintomas sensitivos e a presença marcante de sinais de primeiro neurônio motor em nosso paciente, descarta a hipótese de CMT4J. A CMT é um grupo heterogêneo de doença hereditária degenerativa que afeta predominantemente os nervos periféricos, causando déficits motores e sensitivos, assim como sinais de neurônio motor inferior, como hipo/arreflexia (24). Algumas formas de ataxias hereditárias podem apresentar sintomas semelhantes, incluindo fraqueza muscular e incoordenação da marcha e da fala (25). No entanto, os resultados dos testes genéticos realizados para ataxias específicas foram negativos, o que enfraquece a probabilidade de um diagnóstico desse grupo de doenças. A Síndrome de Yunis-Varon é uma doença autossômica recessiva rara caracterizada por características craniofaciais distintas, como macrocefalia, hipertelorismo, micrognatia e fenda palatina, além de atraso no desenvolvimento e malformações esqueléticas e cardíacas (10), portanto não tendo relação fenotípica com o caso descrito. As leucodistrofias hereditárias, como a Doença de Pelizaeus-Merzbacher (DPM), são condições degenerativas que afetam particularmente a mielinização do sistema nervoso central, resultando em sintomas neurológicos graves, como atraso no desenvolvimento motor, espasticidade, dificuldades de coordenação motora, convulsões e déficit intelectual (26). Os testes genéticos para esse grupo de patologias foram negativos.

## 6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

As variantes do gene *FIG4* emergiram como importantes contribuintes para a patogênese da ELA. A variabilidade fenotípica associada a mutações nesse gene pode ser explicada por mecanismos genéticos e ambientais complexos que influenciam a expressão fenotípica da doença. O entendimento dos mecanismos pelos quais as variantes desse gene contribuem para essa patologia pode abrir caminho para o desenvolvimento de novas terapias. Estratégias terapêuticas direcionadas à restauração da homeostase lisossômica e da função de PI(3,5)P2, como potenciais abordagens para o tratamento da ELA11 associada ao gene *FIG4*, são necessárias.

## REFERÊNCIAS

1. Burk K, Pasterkamp RJ. Disrupted neuronal trafficking in amyotrophic lateral sclerosis. *Acta Neuropathol (Berl)*. 2019;137(6):859–77.
2. Byrne S, Walsh C, Lynch C, Bede P, Elamin M, Kenna K, et al. Rate of familial amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. junho de 2011;82(6):623–7.
3. Feldman EL, Goutman SA, Petri S, Mazzini L, Savelieff MG, Shaw PJ, et al. Amyotrophic lateral sclerosis. *The Lancet*. outubro de 2022;400(10360):1363–80.
4. Chow CY, Landers JE, Bergren SK, Sapp PC, Grant AE, Jones JM, et al. Deleterious Variants of FIG4, a Phosphoinositide Phosphatase, in Patients with ALS. *Am J Hum Genet*. 2009;84(1):85–8.
5. Nguyen DKH, Thombre R, Wang J. Autophagy as a common pathway in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurosci Lett*. abril de 2019;697:34–48.
6. Lenk GM, Frei CM, Miller AC, Wallen RC, Mironova YA, Giger RJ, et al. Rescue of neurodegeneration in the *Fig4* null mouse by a catalytically inactive FIG4 transgene. *Hum Mol Genet*. 15 de janeiro de 2016;25(2):340–7.
7. Chow CY, Zhang Y, Dowling JJ, Jin N, Adamska M, Shiga K, et al. Mutation of FIG4 causes neurodegeneration in the pale tremor mouse and patients with CMT4J. *Nature*. 17 de julho de 2007;448(7149):68–72.
8. Nicholson G, Lenk GM, Reddel SW, Grant AE, Towne CF, Ferguson CJ, et al. Distinctive genetic and clinical features of CMT4J: a severe neuropathy caused by mutations in the PI(3,5)P2 phosphatase FIG4. *Brain*. julho de 2011;134(7):1959–71.
9. Campeau PM, Lenk GM, Lu JT, Bae Y, Burrage L, Turnpenny P, et al. Yunis-Varón Syndrome Is Caused by Mutations in FIG4, Encoding a Phosphoinositide Phosphatase. *Am J Hum Genet*. maio de 2013;92(5):781–91.
10. Nakajima J, Okamoto N, Shiraishi J, Nishimura G, Nakashima M, Tsurusaki Y, et al. Novel FIG4 mutations in Yunis-Varon syndrome. *J Hum Genet*. 2013;58(12):822–4.
11. Baulac S, Lenk GM, Dufresnois B, Ouled Amar Bencheikh B, Couarch P, Renard J, et al. Role of the phosphoinositide phosphatase FIG4 gene in familial epilepsy with polymicrogyria. *Neurology*. 25 de março de 2014;82(12):1068–75.
12. Osmanovic A, Rangnau I, Kosfeld A, Abdulla S, Janssen C, Auber B, et al. FIG4 variants in central European patients with amyotrophic lateral sclerosis: a whole-exome and targeted sequencing study. *Eur J Hum Genet*. março de 2017;25(3):324–31.
13. Bergner CG, Neuhofer CM, Funke C, Biskup S, Von Gottberg P, Bartels C, et al. Case Report: Association of a Variant of Unknown Significance in the FIG4 Gene With Frontotemporal Dementia and Slowly Progressing Motoneuron Disease: A Case Report



- Depicting Common Challenges in Clinical and Genetic Diagnostics of Rare Neuropsychiatric and Neurologic Disorders. *Front Neurosci.* 22 de dezembro de 2020;14:559670.
14. Liu CY, Lin JL, Feng SY, Che CH, Huang HP, Zou ZY. Novel Variants in the *FIG4* Gene Associated With Chinese Sporadic Amyotrophic Lateral Sclerosis With Slow Progression. *J Clin Neurol.* 2022;18(1):41.
  15. Li HF, Wu ZY. Genotype-phenotype correlations of amyotrophic lateral sclerosis. *Transl Neurodegener.* dezembro de 2016;5(1):3.
  16. Lamp M, Origone P, Geroldi A, Verdiani S, Gotta F, Caponnetto C, et al. Twenty years of molecular analyses in amyotrophic lateral sclerosis: genetic landscape of Italian patients. *Neurobiol Aging.* junho de 2018;66:179.e5-179.e16.
  17. Yilihamu M, Liu X, Liu X, Chen Y, Fan D. Case report: A variant of the *FIG4* gene with rapidly progressive amyotrophic lateral sclerosis. *Front Neurol.* 24 de agosto de 2022;13:984866.
  18. Bertolin C, Querin G, Bozzoni V, Martinelli I, De Bortoli M, Rampazzo A, et al. New *FIG4* gene mutations causing aggressive ALS. *Eur J Neurol [Internet].* março de 2018 [citado 11 de abril de 2024];25(3). Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ene.13559>
  19. Zhang H, Cai W, Chen S, Liang J, Wang Z, Ren Y, et al. Screening for possible oligogenic pathogenesis in Chinese sporadic ALS patients. *Amyotroph Lateral Scler Front Degener.* 3 de julho de 2018;19(5–6):419–25.
  20. Beloribi-Djefaflija S, Morales RJ, Fatehi F, Isapof A, Servais L, Leonard-Louis S, et al. Clinical and genetic features of patients suffering from CMT4J. *J Neurol.* março de 2024;271(3):1355–65.
  21. Peddareddygar LR, Grewal RP. Clinical and Genetic Analysis of a Patient with CMT4J. *Neurol Int.* 10 de fevereiro de 2022;14(1):207–11.
  22. Lenk GM, Ferguson CJ, Chow CY, Jin N, Jones JM, Grant AE, et al. Pathogenic Mechanism of the *FIG4* Mutation Responsible for Charcot-Marie-Tooth Disease CMT4J. Hamilton BA, organizador. *PLoS Genet.* 2 de junho de 2011;7(6):e1002104.
  23. Murala S, Nagarajan E, Bollu PC. Hereditary spastic paraplegia. *Neurol Sci.* março de 2021;42(3):883–94.
  24. Nicholson G, Lenk GM, Reddel SW, Grant AE, Towne CF, Ferguson CJ, et al. Distinctive genetic and clinical features of CMT4J: a severe neuropathy caused by mutations in the PI(3,5)P2 phosphatase *FIG4*. *Brain.* julho de 2011;134(7):1959–71.
  25. Jayadev S, Bird TD. Hereditary ataxias: overview. *Genet Med.* setembro de 2013;15(9):673–83.
  26. Aicardi J. The inherited leukodystrophies: A clinical overview. *J Inherit Metab Dis.* julho de 1993;16(4):733–43.