



HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
PROGRAMA DE RESIDÊNCIA MÉDICA NEUROLOGIA PEDIÁTRICA

GABRIEL DE LELLIS NETO

SÍNDROME DE LABRUNE – GENE SNORD118: RELATO DE CASO

Porto Alegre

2024

GABRIEL DE LELLIS NETO

SÍNDROME DE LABRUNE – GENE SNORD118: 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 Neurologia Pediátrica.

Orientador: Prof. Dr. Rudimar dos Santos Riesgo

Porto Alegre

2024

CIP – Catalogação na Publicação

De Lellis Neto, Gabriel
Síndrome de Labrune - Gene SNORD118: Relato de Caso
/ Gabriel De Lellis Neto. -- 2024.
24 f.
Orientadora: Rudimar dos Santos Riesgo.

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

1. Síndrome de Labrune. 2. Leucoencefalopatia. 3.
Calcificações cerebrais. 4. Cistos cerebrais. 5.
SNORD118. I. Riesgo, Rudimar dos Santos, orient. II.
Título.

RESUMO

A Síndrome de Labrune é uma desordem rara, que tem como característica o desenvolvimento de uma microangiopatia nos vasos cerebrais que leva à seguinte tríade de alterações radiológicas no parênquima cerebral: leucoencefalopatia com presença de calcificações cerebrais e cistos (LABRUNE P, et al. 1996). Recentemente, foi descoberto o gene responsável pela microangiopatia, gene SNORD118 (JENKINSON EM, et al. 2016) porém o mecanismo envolvido na fisiopatologia ainda é incerto. Clinicamente a síndrome pode apresentar convulsões, sintomas piramidais, extrapiramidais e cerebelares, que variam de acordo com a localização das lesões (LABRUNE P, et al. 1996). O presente estudo pretende realizar um relato sobre um caso diagnosticado ainda na infância e discorrer sobre as manifestações observadas durante o acompanhamento do paciente.

Palavras-chave: Leucoencefalopatia, calcificações cerebrais, cistos cerebrais, SNORD 118, Síndrome de Labrune.

ABSTRACT

Labrune Syndrome is a rare disorder, characterized by the development of a microangiopathy in the cerebral vessels that leads to the following triad of radiological changes in the brain parenchyma: leukoencephalopathy with the presence of cysts and calcifications (LABRUNE P, et al. 1996). Recently, the gene responsible for the microangiopathic alterations was discovered, the SNORD118 gene (JENKINSON EM, et al. 2016), but the mechanism involved in the pathophysiology is still uncertain. Clinically, the syndrome may present seizures, pyramidal, extrapyramidal and cerebellar symptoms, which may vary according to the location of the lesions (LABRUNE P, et al. 1996). The present study intends to report on a case diagnosed in the childhood period and expatiate on the manifestations observed during the patient's follow-up.

Keywords: Leukoencephalopathy, brain calcifications, brain cysts, SNORD 118, Labrune Syndrome,

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Manchas café com leite – Braço Direito.....	11
Figura 2 - Efélides na região cervical.....	12
Figura 3 - Manchas café com leite em tronco e membro inferior direito.....	12
Figura 4 - Machas café com leite no tronco e efélides na região axilar.....	13
Figura 5 - Tomografia de crânio da chegada: Presença de inúmeras calcificações.....	14
Figura 6 - Tomografia da chegada: Lesão cística no centro semi-oval direito associado a hipodensidade da substância branca adjacente.....	15
Figura 7 - Tomografia da chegada mostrando ausência de lesões císticas no cerebelo.....	15
Figura 8 - Ressonância magnética 9 dias após a chegada.....	16
Figura 9 - Ressonância magnética visão coronal em T1.....	16
Figura 10 - Ressonância magnética mostrando ausência de lesões císticas no cerebelo.....	17
Figura 11 - Ressonância magnética de Neuroeixo apresentando ausência de lesões sugestivas de Neurofibromatose tipo 1.....	17
Figura 12 - Ressonância Magnética realizada durante o acompanhamento ambulatorial: mostrando lesão cística no hemisfério cerebelar esquerdo.....	19
Figura 13 - Ressonância magnética realizada durante o acompanhamento ambulatorial: mostrando redução do cisto no centro semi-oval direito.....	19

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

LCC – Leucoencefalopatia com calcificações e cistos

MCRCC – Microangiopatia Cerebral Retiniana com Calcificações e Cistos

TC – Tomografia Computadorizada

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	8
2	REVISÃO DA LITERATURA.....	9
2.1	EPIDEMIOLOGIA.....	9
2.2	ETIOLOGIA.....	9
2.3	FISIOPATOLOGIA.....	9
2.4	MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS.....	9-10
2.5	DIAGNÓSTICO.....	10
2.6	TRATAMENTO.....	10
3	APRESENTAÇÃO DO CASO.....	11-19
4	DISCUSSÃO.....	20-21
5	CONCLUSÃO.....	22
	REFERÊNCIAS.....	23-24

1 INTRODUÇÃO

A Síndrome de Labrune, ou Leucoencefalopatia com Calcificações e Cistos (LCC), é uma doença extremamente rara, com menos de 100 casos diagnosticados desde sua primeira descrição (SIM et al. 2022). O primeiro relato da síndrome foi de uma série de 3 casos em crianças sem grau de parentesco, que foram descritos por Labrune e colaboradores em 1996 (LABRUNE, et al. 1996). Inicialmente, a comunidade científica acreditava que a Síndrome de Labrune fazia parte do espectro de uma doença chamada Microangiopatia Cerebral Retiniana com Calcificações e Cistos (MCRCC), mas essa hipótese foi refutada após análise genética dos pacientes com LCC, pois estes não apresentavam as mutações no gene CTC1 presentes nos pacientes com MCRCC (ANDERSON et al., 2012; POLVI et al., 2012). Apenas em 2016 foi descrito o gene associado com a LCC, sendo este um gene responsável pela codificação de RNA que auxilia na síntese de ribossomos SNORD118 (JENKINSON, et al. 2016), mas até o momento não há explicação de como a ribossomopatia leva às alterações cerebrais.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Epidemiologia

Por ser uma doença extremamente rara não há relato preciso da incidência na população, foram relatados menos de 100 casos na literatura até o momento (SIM, et al. 2022). A patologia tem início na infância, mas os relatos da literatura descrevem uma idade de início dos sintomas que varia desde 1 mês de vida até 71 anos (KOBETS, et al. 2021).

2.2 Etiologia

A etiologia da doença é genética, relacionada a mutações bialélicas no gene SNORD118 responsável pela síntese de ribossomos (JENKINSON, et al. 2016). Por ser uma herança recessiva ainda não foi possível calcular uma incidência da presença destas mutações na população geral, foram encontradas diferentes alterações no gene SNORD118 nas populações estudadas, com as alterações genéticas diferindo entre pacientes com descendência europeia (JENKINSON, et al. 2016; CULLINANE, et al. 2020) e asiática (SIM, et al. 2022; IWAMA, et al. 2017) sugerindo que existem diversas mutações no SNORD118 responsáveis pela doença.

2.3 Fisiopatologia

Ocorre uma microangiopatia nos vasos cerebrais, que leva à um aumento da tortuosidade dos pequenos vasos, com subsequente calcificação dos vasos o que gera um edema local e aumenta a quantidade de água presente na substância branca. A formação dos cistos parece estar associada a áreas de necrose devido as lesões pela microangiopatia, a confluência e união destes pequenos cistos pode explicar o surgimento dos cistos de grande tamanho observados na doença (JOSHI, et al. 2021). Achados histológicos incluem depósitos de hialina, fibras de Rosenthal e calcificações perivasculares o que acaba ocasionando em degeneração progressiva do tecido cerebral (SENER, et al. 2006).

2.4 Manifestações clínicas

Há uma diversidade de apresentações clínicas da doença, que variam de acordo com o local em que as calcificações e cistos surgem, as manifestações inicialmente descritas foram: convulsões, manifestações compatíveis com síndrome piramidal, sintomas extrapiramidais e cerebelares, podendo variar entre os pacientes (LABRUNE, et al. 1996). Os achados radiológicos se destacam como as manifestações mais frequentes da síndrome, inicialmente foram descritos como uma tríade: Leucoencefalopatia, calcificações cerebrais e cistos

(LABRUNE, et al. 1996), mas ao longo dos anos outros sinais e sintomas foram relatados em pacientes portadores da síndrome, como cefaleia, sinais de hipertensão intracraniana (PAHUJA, et al. 2017), dificuldade escolar, coreoatetose, alterações comportamentais como choro involuntário (SIM, et al. 2022). Foram inclusive descritos casos na literatura de pacientes que não apresentavam cistos cerebrais no momento do diagnóstico (HERMENS, et al. 2018; SIM, et al. 2022), todos os estudos demonstram manifestações restritas ao sistema nervoso central, corroborando a descrição que a LCC e a MRCC apresentam apenas algumas manifestações neurológicas em comum e que apenas a MRCC apresenta acometimento de órgãos fora do sistema nervoso central (POLVI et al., 2012).

2.5 Diagnóstico

O diagnóstico clínico da Síndrome de Labrune deve ser realizado após a exclusão de outras patologias que possam gerar os sintomas apresentados pelo paciente, sendo necessário excluir causas infecciosas, especialmente infecções parasitárias como criptococose e equinococose (JOSHI, et al. 2021), outras leucodistrofias e astrocitoma (WANG, et al. 2016). Os principais auxiliares no diagnóstico são as alterações na neuroimagem (LABRUNE, et al. 1996) e a confirmação por testagem genética com detecção do gene SNORD118 (JENKINSON, et al. 2016), o principal diagnóstico diferencial é com a Microangiopatia Cerebral Retiniana com Calcificações e Cistos que apresenta manifestações não restritas ao sistema nervoso central e alterações no gene CTC1 (ANDERSON et al., 2012; POLVI et al., 2012).

2.6 Tratamento

No momento não há tratamento curativo para a doença, o manejo deve ser voltado para os sintomas que o paciente apresenta, muitas vezes é necessário o uso de anticonvulsivantes para o controle das crises convulsivas, antipsicóticos para o manejo comportamental, podendo inclusive ser necessário a abordagem cirúrgica dos cistos para evitar o efeito de massa ocasionado pelas lesões (WAACK, et al. 2022). Alguns estudos apresentaram resultados promissores com a inibição do fator de crescimento endotelial realizada através do uso do Bevacizumabe, esta medicação foi utilizada com intuito de diminuir a permeabilidade vascular na LCC e assim reduzir o tamanho dos cistos, um dos estudos apresentou melhora radiológica e clínica em dois pacientes (FAY, et al. 2017) no outro estudo foi obtida melhora apenas do padrão radiológico da doença sem uma melhora clínica (MARTINEZ-MATILLA. et al 2020).

3 APRESENTAÇÃO DO CASO

Paciente do sexo feminino de 5 anos, nasceu com 35 semanas de idade gestacional e 1200g de peso, a paciente apresentou importante atraso no desenvolvimento neuropsicomotor, iniciou sustento cefálico apenas com 1 ano de idade, tempo em que também começou a falar as primeiras palavras, aos 3 anos paciente começou a caminhar, mas a mãe já percebia um grau de ataxia de marcha. Inicialmente, os médicos assistentes suspeitavam de um quadro de neurofibromatose tipo 1, pois a paciente apresentava manchas café com leite (figuras 1,2,3 e 4), porém na época não foi dado seguimento à investigação. Em Março de 2022 iniciou com regressão do desenvolvimento, com perda progressiva de força no hemicorpo esquerdo e dificuldade na marcha.

Figura 1 – Manchas café com leite – Braço Direito



Figura 2 – Efélides na região cervical



Figura 3 – Manchas café com leite em tronco e membro inferior direito



Figura 4 – Machas café com leite no tronco e efélides na região axilar



Três meses após, a paciente apresentou crise epiléptica afebril, caracterizada por movimentos tônico-clônicos generalizados, foi levada ao serviço de emergência de sua cidade, onde foi realizada tomografia computadorizada de crânio, na qual ficou evidente a leucoencefalopatia com presença de microcalcificações e cistos, um deles, volumoso no centro semi-oval direito com aspecto expansivo, foi então transferida para hospital terciário. No momento da avaliação inicial, ela não conseguia mais ficar em pé sem apoio. Além disso, surgiu desvio divergente do olho direito, diminuição na quantidade de palavras ditas mas sem comprometimento da capacidade de deglutição ou da compreensão do que lhe era falado.

No exame físico da admissão, a paciente obedecia a comandos, tinha pupilas isocóricas e fotorreagentes, estrabismo divergente a direita, com trofismo globalmente diminuído, hipotonia axial, com sustento cefálico parcial, hipotonia apendicular a direita, hipertonia distal a esquerda mais evidente na mão esquerda que já se encontrava em garra, força muscular grau 3-4 no hemicorpo direito, grau 2-3 no membro superior esquerdo, grau 3 no membro inferior esquerdo, reflexos miotáticos fásicos hipoativos e assimétricos, mais vivos a esquerda em comparação com a direita, apresentava diversas manchas café com leite espalhadas pelo tronco e membros superiores, poupando face e membros inferiores.

Durante a internação, foram realizados exames para descartar neurofibromatose tipo 1 e descartar alterações em demais tecidos e sistemas e confirmar a hipótese inicial de síndrome de Labrune. Foram realizados os seguintes exames: EEG que apresentou paroxismos difusos, nova tomografia computadorizada de crânio que corroborou os achados verificados no exame anterior (figuras 5,6 e 7), ressonância magnética de crânio que confirmou os achados da TC (figuras 8, 9 e 10), ressonância magnética de neuroeixo (figura 11), que descartou presença de neurofibromas ou lesões sugestivas de neurofibromatose tipo 1. A paciente foi então avaliada pelas equipes de oftalmologia, neurocirurgia e genética médica. A equipe de oftalmologia descartou quaisquer lesões na retina, a equipe de neurocirurgia discutiu abordagem cirúrgica do caso, porém devido ao posicionamento do cisto e pela dificuldade de abordagem dele, foi optado por não realizar intervenção cirúrgica no momento.

Figura 5 – Tomografia de crânio da chegada: Presença de inúmeras calcificações

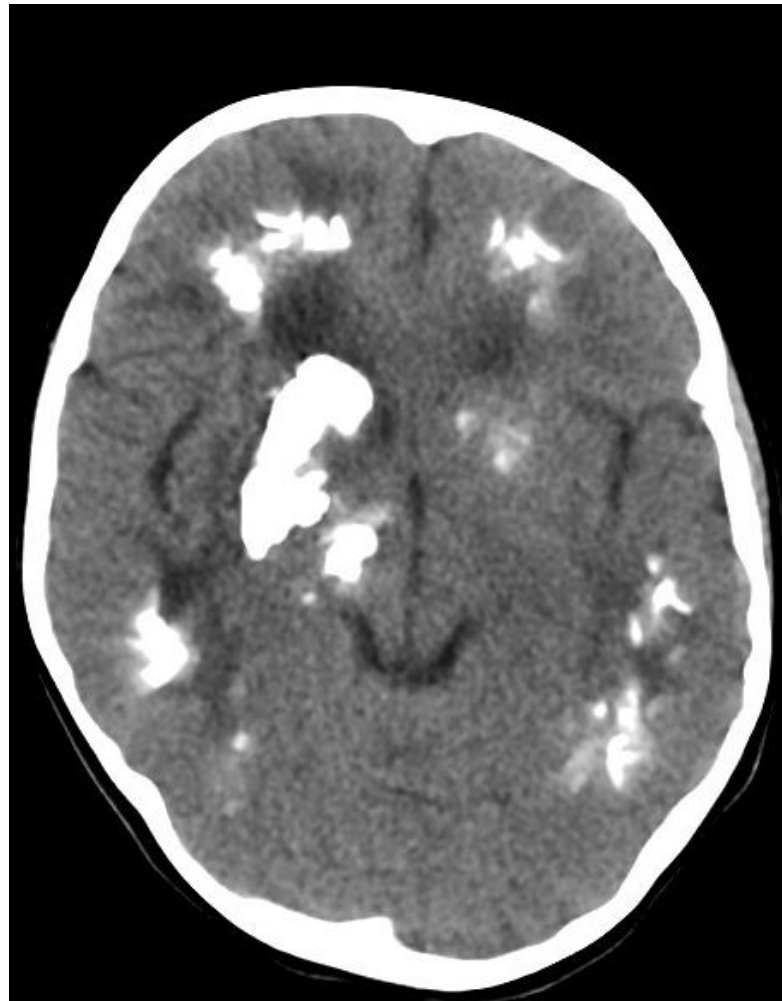


Figura 6 – Tomografia da chegada: Lesão cística no centro semi-oval direito associado a hipodensidade da substância branca adjacente

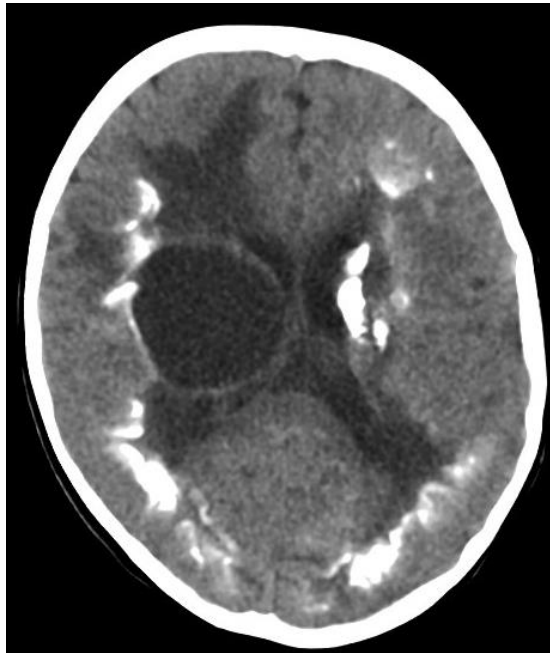


Figura 7 – Tomografia da chegada mostrando ausência de lesões císticas no cerebelo



Figura 8 – Ressonância magnética 9 dias após a chegada

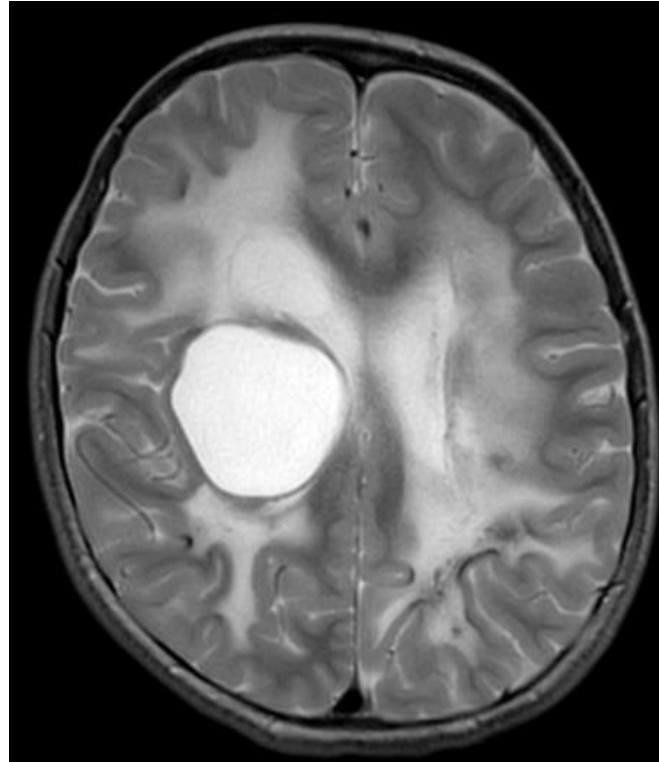


Figura 9 – Ressonância magnética visão coronal em T1



Figura 10 – Ressonância magnética mostrando ausência de lesões císticas no cerebelo



Figura 11 – Ressonância magnética de Neuroeixo apresentando ausência de lesões sugestivas de Neurofibromatose tipo 1



A equipe de genética avaliou a paciente e, posteriormente ao descarte da hipótese de neurofibromatose tipo 1, ela foi submetida a teste genético para confirmação do quadro de Síndrome de Labrune, que apresentou resultado positivo para presença de mutação no gene SNORD118, alguns meses após a chegada no hospital. Durante a internação, foi necessário o uso de ácido valproico para controle das crises convulsivas, sendo atingido controle total das crises com dose de 25mg/kg/dia, foi necessário ainda o uso de atropina devido à sialorreia apresentada durante a internação, recebeu alta hospitalar ainda com as alterações presentes em hemicorpo direito.

A paciente manteve acompanhamento ambulatorial com as equipes de genética médica, neurologia infantil e neurocirurgia, e foi orientada a manter acompanhamento com a fisioterapia, fonoaudiologia, nutrição e terapia ocupacional.

Nas consultas de retorno com a equipe de neurologia infantil, não houve evidência de piora das manifestações clínicas nas consultas que ocorreram até Junho/23, inclusive a paciente apresentou discreta melhora da mobilidade do hemicorpo direito. A equipe de neurocirurgia solicitou nova Ressonância Magnética para seguimento do quadro, o exame foi realizado em 17/08/23 cerca de 1 ano após as imagens iniciais. O novo exame demonstrou diminuição das dimensões do cisto no centro semi-oval direito, porém houve o surgimento de nova lesão cística, de características similares a primeira, na região do hemisfério cerebelar esquerdo (figuras 12 e 13). Este fato demonstra a progressão das lesões císticas da paciente que agora acometem a região supra e infra-tentorial do sistema nervoso central.

No momento do retorno em Novembro/23 com a equipe de neurologia infantil, não foi observada piora da paciente ao exame físico, os pais foram questionados sobre o surgimento de novas alterações como movimentos atáxicos de membros superiores e/ou inferiores mas negaram o surgimento de novos sintomas desde o internação da paciente. A paciente vem apresentando dificuldade importantes no ganho de peso, permanece com controle adequado das crises convulsivas. Após nova avaliação com a equipe de neurocirurgia foi mantido o plano de não realizar abordagem cirúrgica das lesões císticas, devido à natureza progressiva da doença e pela dificuldade de acesso às lesões.

Figura 12 – Ressonância Magnética realizada durante o acompanhamento ambulatorial: mostrando lesão cística no hemisfério cerebelar esquerdo.

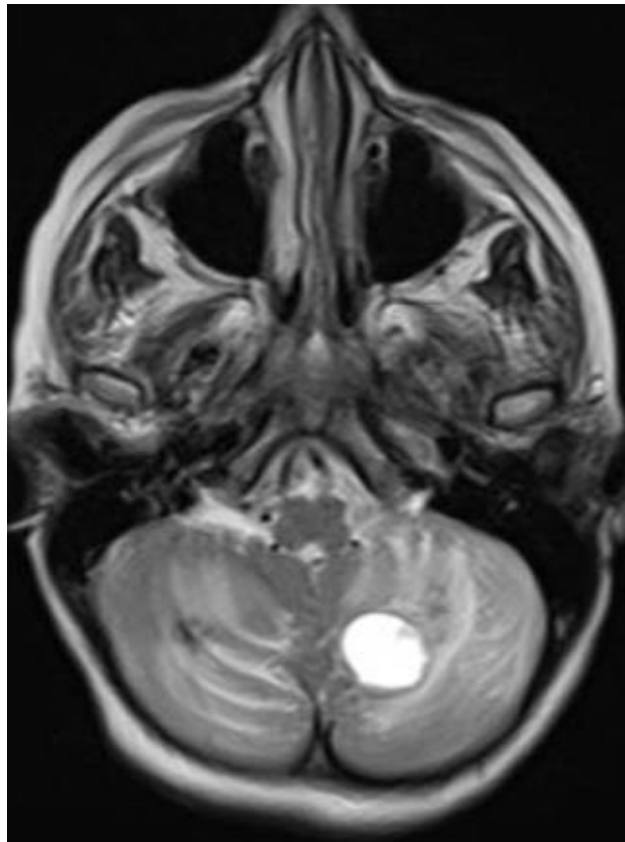
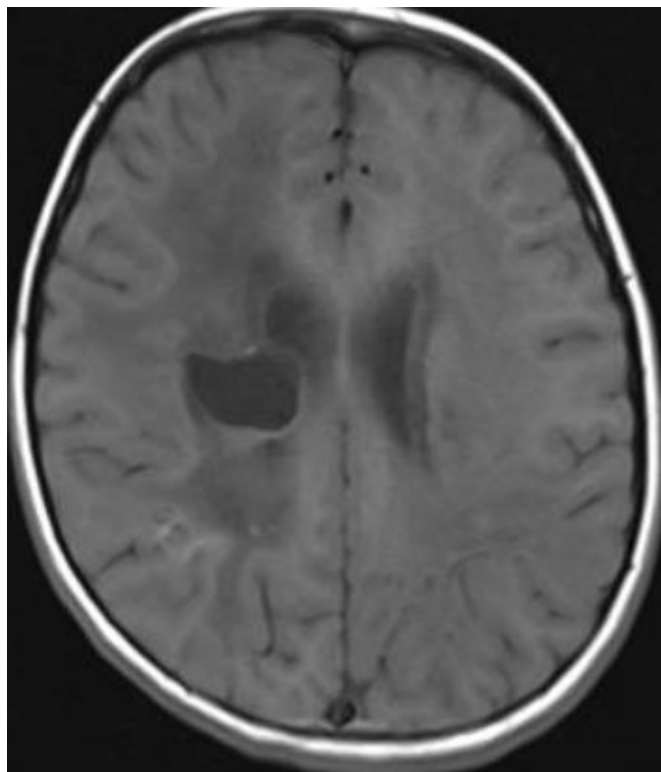


Figura 13 – Ressonância magnética realizada durante o acompanhamento ambulatorial: mostrando redução do cisto no centro semi-oval direito



4 DISCUSSÃO

A Síndrome de Labrune é uma doença rara, descrita em 1996, que tem como base diagnóstica a tríade: Leucoencefalopatia, calcificações cerebrais e cistos (LABRUNE, et al. 1996). Pode apresentar uma apresentação clínica variável sendo as manifestações mais comuns as descritas no trabalho inicial de Labrune, sendo: convulsões, manifestações compatíveis com síndrome piramidal, sintomas extrapiramidais e cerebelares, podendo variar entre os pacientes (LABRUNE, et al. 1996).

Ao longo dos anos mais manifestações clínicas foram sendo incluídas na miríade de sintomas que podem surgir como resultado desta síndrome, entre eles cefaleia, hipertensão intracraniana (PAHUJA, et al. 2017), dificuldade escolar, coreoatetose, alterações comportamentais como choro involuntário (SIM, et al. 2022), havendo inclusive relatos de acidente vascular cerebral em decorrência das alterações causadas pela síndrome (SENER, et al. 2006). Porém, não foram constatados relatos na literatura de pacientes com manchas café com leite como apresenta a paciente descrita neste caso.

Este fato reforça como as diferentes mutações no gene SNORD118 podem levar a quadros clínicos distintos (JENKINSON, et al. 2016), inclusive com testes genéticos positivos, mas sem a apresentação radiológica clássica da doença, em que alguns pacientes não apresentaram cistos cerebrais no momento do diagnóstico (HERMENS, et al. 2018; SIM, et al. 2022), reforçando a importância da testagem genética em casos suspeitos.

Como as manifestações clínicas da doença não são patognomônicas da mesma e acabam surgindo em outras doenças, entre elas a Microangiopatia Cerebral Retiniana com Calcificações e Cistos, o diagnóstico desta patologia necessitava de um alto nível de suspeita por parte da equipe assistente e da exclusão de outras doenças com clínica semelhante (CROW et al 2021; WANG, et al. 2016).

Com o avanço da investigação genética foi possível corroborar ao longo dos anos que a Leucoencefalopatia com calcificações e cistos é uma entidade patológica diferente da Microangiopatia Cerebral Retiniana com Calcificações e Cistos (ANDERSON et al., 2012; POLVI et al., 2012) e não doenças dentro de um mesmo espectro como se acreditava até 2012. O isolamento do gene responsável pela Síndrome de Labrune diminuiu o tempo de diagnóstico e a necessidade de obrigatoriamente excluir outras patologias como era proposto em um fluxograma criado por Wang e colaboradores (WANG, et al. 2016).

É importante ressaltar que apesar de progressiva, a Síndrome de Labrune parece ser passível de manejo clínico sem a necessidade de cirurgia para remoção dos cistos, conforme os

relatos de melhora clínica e radiológica através do uso de Bevacizumabe (FAY, et al. 2017) porém como a fisiopatologia ainda é incerta nem todos os pacientes parecem se beneficiar clinicamente do uso desta medicação (MARTINEZ-MATILLA. et al 2020) sendo muitas vezes necessário o manejo cirúrgico para alívio dos sintomas (WAACK, et al. 2022).

5 CONCLUSÃO

A Síndrome de Labrune é uma patologia raríssima com menos de 100 casos relatados até o momento (SIM, et al. 2022) e parece ter uma apresentação clínica clássica conforme a descrição original (LABRUNE, et al. 1996), mas ao mesmo tempo ampla ao ponto de ser necessário o diagnóstico diferencial inicial com diversas outras patologias (CROW et al 2021; WANG, et al. 2016; SIM, et al. 2022).

Não ficou claro até o momento a associação direta entre as alterações ribossomais apresentadas pelas diversas mutações possíveis no gene SNORD118 e as manifestações clínicas dos pacientes (JENKINSON, et al. 2016) ou mesmo se há uma origem comum para as alterações recessivas, pois existem alterações genéticas em diferentes partes do gene que levam a fenótipos patológicos similares (CULLINANE, et al.; IWAMA, et al. 2017).

Sendo assim, para que seja possível um avanço na terapêutica da doença se faz necessário um estudo mais profundo da relação fisiopatológica entre as alterações na síntese de ribossomos e sua correlação com as alterações microangiopáticas encontradas (JENKINSON, et al. 2016), caso contrário ficaremos sujeitos a tratamentos experimentais, muitas vezes com desfechos discordantes (FAY, et al. 2017; MARTINEZ-MATILLA. et al 2020) ou apenas manejo das complicações evitando piora da morbidade (WAACK, et al. 2022).

REFERÊNCIAS

- Anderson, B. H., et al. **Mutations in CTC1, encoding conserved telomere maintenance component 1, cause Coats plus.** *Nature Genet.* 44: 338-342, 2012
- Crow YJ, et al. **Leukoencephalopathy with calcifications and cysts: genetic and phenotypic spectrum.** *Am J Med Genet A.* 2021;185(1):15–25.
- Cullinane PW, et al. **Phenotypic variability in leukoencephalopathy with brain calcifications and cysts: case report of siblings from an Irish traveller family with a homozygous SNORD118 mutation.** *J Mol Neurosci.* 2020;70:1354–1356
- Fay AJ, et al. **Treatment of leukoencephalopathy with calcifications and cysts with bevacizumab.** *Pediatr Neurol.* 2017;71:56–59
- Hermens M, et al. **A brother and sister with intellectual disability and characteristic neuroimaging findings.** *Eur J Paediatr Neurol.* 2018;22:866–869
- Iwama K, et al. **Identification of novel SNORD118 mutations in seven patients with leukoencephalopathy with brain calcifications and cysts.** *Clin Genet.* 2017;92:180–187.
- Jenkinson EM, et al. **Mutations in SNORD118 cause the cerebral microangiopathy leukoencephalopathy with calcifications and cysts.** *Nat Genet.* 2016;48:1185–1192
- Joshi AR, Kulkarni K, Shah AU. **Labrune Syndrome: A Very Rare Association of Leukoencephalopathy, Cerebral Calcifications, and Cysts.** *Indian J Radiol Imaging.* 2021 Nov 13;31(3):772-775
- Kobets A, et al. **Surgical considerations in Labrune syndrome.** *Childs Nerv Syst.* 2021;37:1765–1770
- Labrune P, et al. **Extensive brain calcifications, leukodystrophy, and formation of parenchymal cysts: a new progressive disorder due to diffuse cerebral microangiopathy.** *Neurology.* 1996;46(5):1297–1301
- Martinez-Matilla M, et al. **Apparent radiological improvement in an infant with Labrune syndrome treated with bevacizumab.** *Pediatr Neurol.* 2020;112:53–55
- Pahuja L, et al. **Labrune syndrome: A unique leukoencephalopathy.** *Ann Indian Acad Neurol.* 2017 Jan-Mar;20(1):59-61. doi: 10.4103/0972-2327.192386. PMID: 28298845; PMCID: PMC5341271.
- Polvi, A., et al. **Mutations in CTC1, encoding the CTS telomere maintenance complex component 1, cause cerebroretinal microangiopathy with calcifications and cysts.** *Am. J. Hum. Genet.* 90: 540-549, 2012
- Sener U, et al. **Leukoencephalopathy, cerebral calcifications, and cysts.** *AJNR Am J Neuroradiol.* 2006;27(1):200–203.

Sim CY, et al. **Labrune's syndrome presenting with stereotypy-like movements and psychosis: a case report and review.** J Mov Disord. 2022;15(2):162–166

Waack A, et al. **Leukoencephalopathy, calcifications, and cysts: Labrune syndrome.** Radiol Case Rep. 2022 Nov 28;18(2):584-590

Wang M, et al. **Leukoencephalopathy with cerebral calcification and cysts: cases report and literature review.** J Neurol Sci. 2016;370:173–179