

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2202020

综述

儿童脑白质营养不良的临床遗传学研究进展

黄喆兰 综述 周文浩 审校

(复旦大学附属儿科医院新生儿科, 上海 201102)

[摘要] 脑白质营养不良 (leukodystrophy, LD) 是一组以原发性神经胶质细胞和髓鞘异常为特征的遗传异质性疾病, 是常见的儿童神经系统疾病, 具有显著的基因型-表型相关性。近年来, 高通量测序技术的进步改变了LD的诊疗模式, 发育过程中自然病史的采集和多模态神经影像学的评估等精细化的表型分析为临床遗传诊断提供了重要参考。该文从临床遗传学角度切入对LD展开综述, 旨在提升我国儿科医师对该病的整体认识。

[中国当代儿科杂志, 2022, 24 (6): 711-716]

[关键词] 脑白质营养不良; 临床遗传学; 基因; 儿童

Research advances in the clinical genetics of leukodystrophy in children

HUANG Zhe-Lan, ZHOU Wen-Hao. Department of Neonatology, Children's Hospital, Fudan University, Shanghai 201102, China (Zhou W-H, Email: zhouwenhao@fudan.edu.cn)

Abstract: Leukodystrophy (LD) is a group of genetic heterogeneous diseases characterized by primary abnormalities in glial cells and myelin sheath, and it is a common nervous system disease in children and has significant genotype-phenotype correlation. In recent years, the improvement in high-throughput sequencing has changed the diagnostic and therapeutic mode of LD, and elaborative phenotype analysis, such as the collection of natural history and multimodal neuroimaging evaluation during development, also provides important information for subsequent genetic diagnosis. This article reviews LD from the perspective of clinical genetics, in order to improve the awareness of this disease among pediatricians in China. [Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2022, 24(6): 711-716]

Key words: Leukodystrophy; Clinical genetics; Gene; Child

1 脑白质营养不良的定义

1984年, 脑白质营养不良 (leukodystrophy, LD) 被定义为由少突胶质细胞或髓鞘的原发损伤所导致的脑白质病变^[1]。2015年, 国际脑白质营养不良协会达成以下共识: 脑白质病 (leukoencephalopathy, LE) 包含所有获得性和遗传性的脑白质异常疾病。LD为一组由遗传性原发性神经胶质细胞和髓鞘损伤所导致的脑白质病变。遗传性脑白质病 (genetic leukoencephalopathy, gLE) 为存在显著脑白质异常的遗传性疾病, 但不伴有神经胶质细胞和髓鞘的原发损害 (如全身系统性病变引起的髓鞘继发损伤)^[2]。2019年, van

der Knaap等^[3]认为所有遗传因素所导致的LE都可被称为LD, 该定义更广泛地囊括了2015年共识中的gLE。

由于脑白质相关疾病的表型和发病机制复杂, 如何对其进行定义和分型一直难以统一, 但随着对疾病理解的加深, 高通量测序技术在临床中普遍应用, LD的定义将会更加符合疾病本质。本文将沿用2015年的定义共识, 对近年来LD的临床遗传学研究进展展开综述。

2 LD的流行病学

由于LD的临床特征存在显著异质性, 因此其

[收稿日期] 2022-02-09; [接受日期] 2022-04-21

[作者简介] 黄喆兰, 女, 博士研究生。

[通信作者] 周文浩, 男, 主任医师。Email: zhouwenhao@fudan.edu.cn。

流行病学资料十分有限。国内尚无相关报道。国外基于住院患儿的流行病学调查显示：遗传因素所致的儿童LD的总体发病率约为1.2/10万，其中约50%为LD^[4]。基于人类基因突变数据库（<http://www.hgmd.cf.ac.uk>）和基因组聚合数据库（<http://gnomad.broadinstitute.org>）的预测结果估计，约每4 733个活产儿中即存在1个LD患儿，该预测值显著高于先前的临床诊断统计值^[5]。虽然近年来有大量基于遗传学检查获得诊断的LD病例报道^[6-9]，但目前尚未得到基于分子诊断模式的发病率数据。随着遗传学技术在新生儿筛查和诊断中的广泛应用、基于大规模人群基因组学数据测算的LD相对频率^[10]、更多LD相关基因的挖掘^[11]，基于遗传学检查的阳性诊断率将得到进一步提升，LD的流行病学数据也将得到进一步完善^[12]。

3 LD的遗传学病因

遗传变异如单基因变异、线粒体基因变异、染色体数目异常和微缺失/微重复综合征等均可导致LD。多数LD为单基因病，根据在线人类孟德尔遗传数据库（<https://omim.org>）的检索，截至2021年1月已有406种LE有了相对明确的致病基因（涉及410个基因），其中包含了119种LD，其中最多的为核基因变异相关的线粒体疾病（102个），最少的为编码髓鞘特异性蛋白基因的异常（3个）。约80%的LD呈常染色体隐性遗传。线粒体基因变异引起的LD有线粒体脑肌病伴高乳酸血症和脑卒中样发作、Leigh氏脑病、线粒体呼吸链功能异常相关脑病、Kearns-Sayre综合征等。染色体异常如12p四体综合征、环状18号染色体、49,XXXXY综合征和染色体18q缺失综合征等也可导致LD。此外，微缺失/重复综合征如6p25微缺失、3p21.31缺失、22q11.2重复等也被视作LD的发病原因^[13]。

4 LD的基因型-表型关系

近年来，神经病理学、神经影像学、遗传学等领域的发展使人们对LD的认识进一步加深，同时也产生了多种分类方式。如根据LD的细胞病理学特征，可分为髓鞘形成低下、髓鞘形成障碍、脱髓鞘等^[14]；根据主要累及的脑组织成分可分为原发性髓鞘病、星形胶质细胞病、小胶质细胞病、白质-轴突病、白质-血管病等^[15]；根据神经影像学特征可分为髓鞘形成减少、脱髓鞘、髓鞘空泡

化、异常髓鞘物质堆积、白质血管病变等^[16-17]。值得注意的是，由于LD的发病机制复杂，上述分类方式不完全独立，可能同时属于多个种类。本节将基于细胞病理学特征的分类方式，对各类型LD中常见的基因型-表型关系进行介绍。

4.1 髓鞘形成低下性LD

髓鞘形成低下是指少突胶质细胞的原发缺陷导致髓鞘无法生成或维持，如佩梅病（Pelizaeus-Merzbacher disease, PMD）、佩梅样病、POLR基因相关LD等。以X连锁隐性遗传的PMD为例，PLP1基因变异可导致髓鞘的主要成分PLP1蛋白或其剪接变体DM20的异常折叠，进而导致少突胶质细胞无法形成或死亡。通过检测PLP1基因拷贝数或直接进行测序可明确遗传学诊断。PMD为遗传异质性疾病，具有严格的基因型-表型相关性，不同PLP1基因变异类型可导致临床表型严重程度不同。如重复变异可致经典型PMD，错义变异可表现为更严重的先天型PMD，而无效变异如缺失变异等则可导致病情较轻的无PLP1综合征和痉挛性截瘫Ⅱ型^[18]。经典型PMD男性患儿多在生后第1年内发病，表现为运动发育迟缓、肌张力障碍、眼球震颤、共济失调、痉挛等，并伴有不同程度的智力障碍；先天型PMD患儿生后早期起病，临床可表现为眼球震颤、肌张力障碍、吞咽困难、癫痫等，运动智力发育严重受损，多于儿童期死亡；而无PLP1综合征和痉挛性截瘫Ⅱ型患者神经系统表现相对温和，通常于青少年期起病，可保留行走能力并伴有轻微的认知功能障碍^[19]。

4.2 髓鞘形成障碍性LD

髓鞘形成障碍是指形成的髓鞘定位异常或功能异常，如亚历山大病（Alexander disease, AxD）、伴皮质下囊肿的巨脑性白质脑病、Aicardi-Goutières综合征等。以常染色体显性遗传的AxD为例，GFAP基因的功能获得性变异可导致星型胶质细胞无法正确调节髓鞘形成，形成异常胶质纤维酸性蛋白，激活星型胶质细胞内的多重应激途径而致病；此外，星型胶质细胞的缺陷也可导致细胞内外离子不平衡，进而造成髓鞘内液体积聚（空泡化）而致病^[20]。疾病严重程度与GFAP基因的过表达水平和受影响的氨基酸种类均密切相关^[21]。AxD的发病年龄从产前到成年期不等，可根据临床表现将AxD分为2类，I型AxD为早发型，患儿多在婴儿期出现整体发育迟缓、进行性的大头畸形和癫痫发作，并随着疾病的进展出现

运动功能和认知能力的退化，多于10年内死亡；Ⅱ型则可发病于所有年龄段，临幊上主要表现为共济失调、构音障碍、自主神经功能紊乱、眼球运动障碍、肌阵挛等。而Ⅱ型AxD患者发病较为隐匿，晚期可出现共济失调、肌阵挛、吞咽困难和构音障碍等，伴有不同程度的认知能力下降^[21]。

4.3 脱髓鞘性LD

脱髓鞘是指已形成的髓鞘丢失或被破坏，多为累及脑白质的遗传代谢性疾病（严格定义上属于gLE），如球形细胞脑白质营养不良/克拉伯病、肾上腺脑白质营养不良（adrenoleukodystrophy, ALD）、异染性脑白质营养不良（metachromatic leukodystrophy, MLD）等。以常染色体隐性遗传的MLD为例，ARSA基因变异可导致芳基硫酸酶A活性降低或缺乏，进而导致硫酸盐在中枢和周围神经系统中沉积，前者可通过影响细胞钙稳态、细胞应激、细胞凋亡等使髓鞘结构不稳定而致病。ARSA基因的变异类型与残留的芳基硫酸酶A活性密切相关，也因此产生了不同的疾病类型，然而值得注意的是，由于其他生化或表观遗传因素的影响，即使具有相同致病变异的患者，其发病时间和临床表型也有差异^[22]。据推测，酶活性越低，发病年龄越早，MLD可根据首发症状的发生年龄分为晚期婴儿型、青少年型、成人型。晚期婴儿型MLD为最常见和最严重的类型，在中枢神经系统症状出现前通常先出现快速进展的周围神经病变，临幊表现为运动功能受损、痉挛性四肢瘫、癫痫发作、共济失调、视神经萎缩和认知障碍等，患儿通常于儿童期死亡；青少年型MLD起病于3~16岁间，起病相对隐匿，认知障碍和行为改变为主要起病症状，进而发展为中枢和外周神经系统的异常；而成人型MLD起病于16岁后，其典型特征为精神病性症状（如幻觉），由于进展缓慢，常被误诊为早发性痴呆或精神分裂症^[23]。

5 LD的临幊遗传学诊疗流程

随着遗传学检查技术在临幊的普及和广泛应用，结合神经影像学检查和遗传学检查二者的深度表型信息将成为LD的主流诊断模式^[12]。该模式显著提升了LD的诊断率，对评估预后和指导精准化治疗等有着重要的参考价值，但全面的病史采集、神经影像学检查等在LD遗传学检查的前期评估中也不容忽视。LD的临幊遗传学诊疗流程如图

1所示。

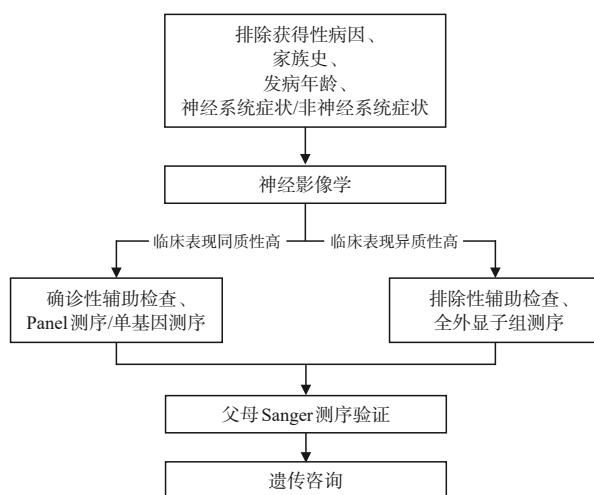


图1 LD的临幊遗传学诊疗流程图

5.1 病史采集

家族史等临幊信息可以使LD的遗传学检查分析更有针对性。了解疾病发生的诱因可排除获得性LE，避免不必要的检查；明确的家族史可有助于推测LD的遗传模式。多数LE患者于儿童期起病，极少数起病于成人期^[24]。如PMD多起病于1岁以内；巨轴索神经病多起病于5岁以内；ALD多起病于幼儿期内，新生儿ALD起病于1个月以内；MLD多起病于青春期内；成人葡萄糖体病可至成年期才发病^[15]。LD的临幊表现主要可分为神经系统症状和非神经系统症状。运动障碍是LD最常见的神经系统症状之一，病变累及锥体束时，患者可出现惊厥、行走能力受限或肌张力障碍等；病变累及周围神经时，初期可表现为肌张力低下，而至晚期则可出现痉挛发作；病变累及基底节时，可表现为异常不自主运动。随着疾病进展，以运动障碍为主要症状起病的LD还可出现其他神经系统症状，如自主神经功能异常、认知损害、共济失调、眼球震颤等。除了神经系统症状，非神经系统症状的综合评估也有助于诊断^[13]。如伴皮质下囊肿的巨脑性白质脑病的特异性表现为巨颅畸形，而Aicardi-Goutières综合征的特异性表现为小头畸形^[25]。随着新生儿高通量测序技术的临床推广应用，针对患儿不同发育过程中多维度的自然病史采集有助于LD的早期发现与精准管理。

5.2 神经影像学检查

头颅MRI是既往诊断LD的主要影像学检查手段。各类型LD的MRI特征有共性也有差异^[26]，如

表1所示。然而生后早期髓鞘发育变化迅速，很难对图像进行准确判读，因此Desai等^[27]认为6月龄前的患儿主要应参考T1加权像，而T2加权像对大于6月龄的患儿更有参考价值。不同MRI序列对大脑结构成分的敏感度不同，目前主流观点认为T1

加权像、T2加权像和液体衰减反转恢复序列是疑似LD患者的必选。MRI以低成本的优势为后续的遗传学分析提供了更有针对性的信息，并通过多模态的神经影像学评估为临床提供了预警标志物^[28]。

表1 不同类型LD的病理变化及MRI特征表现

LD类型	病理变化	MRI特征表现	典型疾病举例
髓鞘形成低下	弥漫性白质髓鞘化落后，鞘磷脂沉积不完全	未髓鞘化的白质呈T1WI低信号或等信号、T2WI高信号；部分髓鞘化的白质呈T1WI高信号、T2WI低信号	1. 佩梅病：斑片状的髓鞘缺失区与髓鞘保存完好区相间形成豹纹外观，即髓鞘岛，多位于血管周围，常累及半卵圆中心和胼胝体。 2. 脑膜黄瘤病：双侧小脑齿状核区域对称性异常T1WI等低信号、T2WI高信号、FLAIR高信号。
髓鞘形成障碍	髓鞘成分形成或定位异常	图像异质性较高，白质可呈T1WI高信号、T2WI低信号改变	1. 亚历山大病：双侧对称性弥漫性信号改变，早期以额叶为主，随后沿外囊侵犯，可累及皮质下弓状纤维。 2. 伴皮质下囊肿的巨脑性白质脑病：额顶叶出现白质弥漫性异常信号与肿胀，DWI提示白质弥散增强。
脱髓鞘	髓鞘不同程度的肿胀和破坏，伴炎症反应和神经胶质增生	图像异质性较高，白质可呈T1WI低信号、T2WI高信号改变	1. 异染性脑白质营养不良：T2WI表现为脑室旁白质内对称性形态不规则高信号，无强化。 2. 肾上腺脑白质营养不良：对侧枕叶及侧脑室旁白质T2WI高信号T1WI低信号，呈对称性蝶翼状改变，病灶由后向前发展，可累及皮质下弓状纤维及胼胝体压部。增强扫描病灶可有强化，呈花边样或狭带样。

注：[T1WI] T1加权成像；[T2WI] T2加权成像；[FLAIR] 液体衰减反转恢复序列；[DWI] 扩散加权成像。

5.3 遗传学检查

目前家系全外显子组测序（whole exome sequence, WES）是疑似LD的首选。其检测范围主要为外显子组区域及其剪切位点周围5~20 bp范围内的单碱基变异和50 bp以内的插入/缺失变异，虽然上述区域只占基因的1%左右，却包含了85%的致病变异^[29]。有文献报道，目前基于WES的LD诊断率可高达73%^[12]。将WES应用于LD的诊断不但有助于增强诊断特异性，而且还有助于扩大LD病种和加深对疾病的理解。WES已帮助发现了约72种新的LD基因型-表型联系，但由于技术所限，WES无法准确检测重复序列、拷贝数变异、内含子变异等^[13]。与WES相比，靶向目标基因包测序（targeted panel sequencing, Panel）和全基因组测序（whole genome sequencing, WGS）在LD的使用和研究较为有限^[30-31]。虽然Panel价格低廉，但由于LD的临床表现异质性过高，很难锚定准确的基因包，因此基因组的低覆盖率导致了其相对较低的诊断率，LD的队列研究显示Panel的诊断率仅为13.3%^[30]。WGS的广覆盖度显著提升了LD的诊断率，但是其高成本和分析难度的增加使其难以被大规模应用到诊断实践中。

5.4 精准化治疗

明确的临床遗传学诊断有助于指导患儿个体化的精准靶向治疗。干细胞移植在治疗LD上有很大潜力，尤其造血干细胞移植可在早期延长患者的生存期^[32-33]，目前研究证实造血干细胞移植仅对部分LD，如ALD、MLD、克拉伯病等有效^[34-36]。中枢神经干细胞移植的细胞替代疗法也可通过刺激内源性神经发生以促进髓鞘重塑，而遗传学诊断可指导移植的神经细胞类型，如PMD患儿应移植少突胶质细胞、AxD患儿应移植星形胶质细胞等^[37]。此外，基因治疗基因治疗也有望在未来投入到LD患儿的治疗中。然而上述疗法尚未在临床中被广泛应用，支持对症治疗仍是目前大多数LD患儿的主要选择，但遗传学诊断可以指导不同类型LD的特异性对症治疗。如ALD患儿在发病前服用不饱和脂肪酸如洛佐伦油或极长链脂肪酸可缓解病情进展^[38]；MLD患儿可在早期行胆囊切除术预防胆囊息肉或胆囊癌等^[39]；Aicardi-Goutières综合征患儿全身性应用皮质醇可缓解自身免疫异常相关症状^[40]。

6 总结与展望

LD是一组以原发性神经胶质细胞和髓鞘异常为特征的遗传异质性疾病，多数具有严格的基因型-表型相关性。新生儿筛查可通过早期积极的临床管理，有效降低疾病严重预后的发生率，高通量测序的应用显著改善了传统筛查的诊断效能。目前在我国LD尚未被纳入新生儿筛查，然而部分LD是可防可控的，2021年中国新生儿筛查专家共识首次将ALD纳入了新生儿基因筛查推荐疾病清单^[41]。随着对疾病的进一步认识和特异性疗法的出现，更多LD病种将被纳入潜在筛查对象。

参 考 文 献

- [1] Morell P. A correlative synopsis of the leukodystrophies[J]. *Neuropediatrics*, 1984, 15 Suppl: 62-65. PMID: 6546165. DOI: 10.1055/s-2008-1052383.
- [2] Vanderver A, Prust M, Tonduti D, et al. Case definition and classification of leukodystrophies and leukoencephalopathies[J]. *Mol Genet Metab*, 2015, 114(4): 494-500. PMID: 25649058. PMCID: PMC4390457. DOI: 10.1016/j.ymgme.2015.01.006.
- [3] van der Knaap MS, Schiffmann R, Mochel F, et al. Diagnosis, prognosis, and treatment of leukodystrophies[J]. *Lancet Neurol*, 2019, 18(10): 962-972. PMID: 31307818. DOI: 10.1016/S1474-4422(19)30143-7.
- [4] Vanderver A, Hussey H, Schmidt JL, et al. Relative incidence of inherited white matter disorders in childhood to acquired pediatric demyelinating disorders[J]. *Semin Pediatr Neurol*, 2012, 19(4): 219-223. PMID: 23245555. PMCID: PMC3797524. DOI: 10.1016/j.spen.2012.10.001.
- [5] Soderholm HE, Chapin AB, Bayrak-Toydemir P, et al. Elevated leukodystrophy incidence predicted from genomics databases[J]. *Pediatr Neurol*, 2020, 111: 66-69. PMID: 32951664. PMCID: PMC7506144. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2020.06.005.
- [6] Javadikooshesh S, Zaimkohan H, Pourghorban P, et al. Pelizaeus-Merzbacher-like disease 1 caused by a novel mutation in *GJC2* gene: a case report[J]. *Iran J Med Sci*, 2021, 46(6): 493-497. PMID: 34840390. PMCID: PMC8611227. DOI: 10.30476/IJMS.2021.87126.1736.
- [7] Ain Ul Batoor S, Almatrafi A, Fadhl F, et al. A homozygous missense variant in the *MLC1* gene underlies megalencephalic leukoencephalopathy with subcortical cysts in large kindred: heterozygous carriers show seizure and mild motor function deterioration[J]. *Am J Med Genet A*, 2022, 188(4): 1075-1082. PMID: 34918859. DOI: 10.1002/ajmg.a.62614.
- [8] Muirhead KJ, Clause AR, Schlachetzki Z, et al. Genome sequencing identifies three molecular diagnoses including a mosaic variant in the *COL2A1* gene in an individual with Pol III-related leukodystrophy and Feingold syndrome[J]. *Cold Spring Harb Mol Case Stud*, 2021, 7(6): a006143. PMID: 34737199. PMCID: PMC8751417. DOI: 10.1101/mcs.a006143.
- [9] Yamamoto A, Fukumura S, Habata Y, et al. Novel *HSD17B4* variants cause progressive leukodystrophy in childhood: case report and literature review[J]. *Child Neurol Open*, 2021, 8: 2329048X211048613. PMID: 34660840. PMCID: PMC8512218. DOI: 10.1177/2329048X211048613.
- [10] Schmidt JL, Pizzino A, Nicholl J, et al. Estimating the relative frequency of leukodystrophies and recommendations for carrier screening in the era of next-generation sequencing[J]. *Am J Med Genet A*, 2020, 182(8): 1906-1912. PMID: 32573057. DOI: 10.1002/ajmg.a.61641.
- [11] Ratti S, Ruscianno I, Mongiorgi S, et al. Lamin B1 accumulation's effects on autosomal dominant leukodystrophy (ADLD): induction of reactivity in the astrocytes[J]. *Cells*, 2021, 10(10): 2566. PMID: 34685544. PMCID: PMC8534128. DOI: 10.3390/cells10102566.
- [12] Vanderver A, Simons C, Helman G, et al. Whole exome sequencing in patients with white matter abnormalities[J]. *Ann Neurol*, 2016, 79(6): 1031-1037. PMID: 27159321. PMCID: PMC5354169. DOI: 10.1002/ana.24650.
- [13] Shukla A, Kaur P, Narayanan DL, et al. Genetic disorders with central nervous system white matter abnormalities: an update[J]. *Clin Genet*, 2021, 99(1): 119-132. PMID: 33047326. DOI: 10.1111/cge.13863.
- [14] Bonkowsky JL, Keller S, AAP Section on Neurology , Council on Genetics. Leukodystrophies in children: diagnosis, care, and treatment[J]. *Pediatrics*, 2021, 148(3): e2021053126. PMID: 34426533. DOI: 10.1542/peds.2021-053126.
- [15] Ashrafi MR, Amanat M, Garshasbi M, et al. An update on clinical, pathological, diagnostic, and therapeutic perspectives of childhood leukodystrophies[J]. *Expert Rev Neurother*, 2020, 20(1): 65-84. PMID: 31829048. DOI: 10.1080/14737175.2020.1699060.
- [16] Sarret C. Leukodystrophies and genetic leukoencephalopathies in children[J]. *Rev Neurol (Paris)*, 2020, 176(1-2): 10-19. PMID: 31174885. DOI: 10.1016/j.neurol.2019.04.003.
- [17] van der Knaap MS, Bugiani M. Leukodystrophies: a proposed classification system based on pathological changes and pathogenetic mechanisms[J]. *Acta Neuropathol*, 2017, 134(3): 351-382. PMID: 28638987. PMCID: PMC5563342. DOI: 10.1007/s00401-017-1739-1.
- [18] Inoue K. Pelizaeus-Merzbacher disease: molecular and cellular pathologies and associated phenotypes[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2019, 1190: 201-216. PMID: 31760646. DOI: 10.1007/978-981-32-9636-7_13.
- [19] Osório MJ, Goldman SA. Neurogenetics of Pelizaeus-Merzbacher disease[J]. *Handb Clin Neurol*, 2018, 148: 701-722. PMID: 29478609. PMCID: PMC8167836. DOI: 10.1016/B978-0-444-64076-5.00045-4.
- [20] Hagemann TL. Alexander disease: models, mechanisms, and medicine[J]. *Curr Opin Neurobiol*, 2022, 72: 140-147. PMID: 34826654. PMCID: PMC8901527.

- DOI: 10.1016/j.conb.2021.10.002.
- [21] Yoshida T. Clinical characteristics of Alexander disease[J]. *Neurodegener Dis Manag*, 2020, 10(5): 325-333. PMID: 32847470. DOI: 10.2217/nmt-2020-0022.
- [22] Shaimardanova AA, Chulpanova DS, Solovyeva VV, et al. Metachromatic leukodystrophy: diagnosis, modeling, and treatment approaches[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2020, 7: 576221. PMID: 33195324. PMCID: PMC7606900. DOI: 10.3389/fmed.2020.576221.
- [23] Ashrafi MR, Tavasoli AR. Childhood leukodystrophies: a literature review of updates on new definitions, classification, diagnostic approach and management[J]. *Brain Dev*, 2017, 39(5): 369-385. PMID: 28117190. DOI: 10.1016/j.braindev.2017.01.001.
- [24] Köhler W, Curiel J, Vanderver A. Adulthood leukodystrophies[J]. *Nat Rev Neurol*, 2018, 14(2): 94-105. PMID: 29302065. DOI: 10.1038/nrneurol.2017.175.
- [25] Parikh S, Bernard G, Leventer RJ, et al. A clinical approach to the diagnosis of patients with leukodystrophies and genetic leukoencephalopathies[J]. *Mol Genet Metab*, 2015, 114(4): 501-515. PMID: 25655951. PMCID: PMC4390485. DOI: 10.1016/j.ymgme.2014.12.434.
- [26] Pouwels PJ, Vanderver A, Bernard G, et al. Hypomyelinating leukodystrophies: translational research progress and prospects[J]. *Ann Neurol*, 2014, 76(1): 5-19. PMID: 24916848. DOI: 10.1002/ana.24194.
- [27] Desai NK, Mullins ME. An imaging approach to diffuse white matter changes[J]. *Radiol Clin North Am*, 2014, 52(2): 263-278. PMID: 24582340. DOI: 10.1016/j.rcl.2013.11.006.
- [28] Schiffmann R, van der Knaap MS. Invited article: an MRI-based approach to the diagnosis of white matter disorders[J]. *Neurology*, 2009, 72(8): 750-759. PMID: 19237705. PMCID: PMC2677542. DOI: 10.1212/01.wnl.0000343049.00540.c8.
- [29] Choi M, Scholl UI, Ji W, et al. Genetic diagnosis by whole exome capture and massively parallel DNA sequencing[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009, 106(45): 19096-19101. PMID: 19861545. PMCID: PMC2768590. DOI: 10.1073/pnas.0910672106.
- [30] Kunii M, Doi H, Ishii Y, et al. Genetic analysis of adult leukoencephalopathy patients using a custom-designed gene panel[J]. *Clin Genet*, 2018, 94(2): 232-238. PMID: 29700822. DOI: 10.1111/cge.13371.
- [31] Bick D, Jones M, Taylor SL, et al. Case for genome sequencing in infants and children with rare, undiagnosed or genetic diseases[J]. *J Med Genet*, 2019, 56(12): 783-791. PMID: 31023718. PMCID: PMC6929710. DOI: 10.1136/jmedgenet-2019-106111.
- [32] Boucher AA, Miller W, Shanley R, et al. Long-term outcomes after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for metachromatic leukodystrophy: the largest single-institution cohort report[J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2015, 10: 94. PMID: 26245762. PMCID: PMC4545855. DOI: 10.1186/s13023-015-0313-y.
- [33] Eichler F, Duncan C, Musolino PL, et al. Hematopoietic stem-cell gene therapy for cerebral adrenoleukodystrophy[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(17): 1630-1638. PMID: 28976817. PMCID: PMC5708849. DOI: 10.1056/NEJMoa1700554.
- [34] Ghabash G, Wilkes J, Bonkowsky JL. National U.S. patient and transplant data for Krabbe disease[J]. *Front Pediatr*, 2021, 9: 764626. PMID: 34900869. PMCID: PMC8660087. DOI: 10.3389/fped.2021.764626.
- [35] Videbæk C, Stokholm J, Sengeløv H, et al. Allogenic hematopoietic stem cell transplantation in two siblings with adult metachromatic leukodystrophy and a systematic literature review[J]. *JIMD Rep*, 2021, 60(1): 96-104. PMID: 34258145. PMCID: PMC8260480. DOI: 10.1002/jmd2.12221.
- [36] Page KM, Stenger EO, Connelly JA, et al. Hematopoietic stem cell transplantation to treat leukodystrophies: clinical practice guidelines from the hunter's hope leukodystrophy care network[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2019, 25(12): e363-e374. PMID: 31499213. DOI: 10.1016/j.bbmt.2019.09.003.
- [37] Dooves S, Leferink PS, Krabbenborg S, et al. Cell replacement therapy improves pathological hallmarks in a mouse model of leukodystrophy vanishing white matter[J]. *Stem Cell Reports*, 2019, 12(3): 441-450. PMID: 30799272. PMCID: PMC6411482. DOI: 10.1016/j.stemcr.2019.01.018.
- [38] Moser AB, Liu Y, Shi X, et al. Drug discovery for X-linked adrenoleukodystrophy: an unbiased screen for compounds that lower very long-chain fatty acids[J]. *J Cell Biochem*, 2021, 122(10): 1337-1349. PMID: 34056752. DOI: 10.1002/jcb.30014.
- [39] Koshu K, Ikeda T, Tamura D, et al. Gallbladder cancer with ascites in a child with metachromatic leukodystrophy[J]. *Brain Dev*, 2021, 43(1): 140-143. PMID: 32855001. DOI: 10.1016/j.braindev.2020.08.002.
- [40] Zheng S, Lee PY, Wang J, et al. Interstitial lung disease and psoriasis in a child with Aicardi-Goutières syndrome[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 985. PMID: 32508843. PMCID: PMC7251162. DOI: 10.3389/fimmu.2020.00985.
- [41] Tong F, Wang J, Xiao R, et al. Application of next generation sequencing in the screening of monogenic diseases in China, 2021: a consensus among Chinese newborn screening experts[J]. *World J Pediatr*, 2022. PMID: 35292922. DOI: 10.1007/s12519-022-00522-8.

(本文编辑: 王颖)