



异染性脑白质营养不良的研究进展

陈丽¹⁾ 王静敏^{2)*}

(¹⁾ 首都医科大学附属北京安贞医院小儿心脏中心, 北京 100029; ²⁾ 北京大学第一医院儿科, 北京 100034)

摘要 异染性脑白质营养不良 (metachromatic leukodystrophy, MLD) 是一种由芳基硫酸酯酶 A (arylsulfatase A, ARSA) 基因突变导致的罕见遗传性白质脑病。MLD 的临床表现及疾病进展速度存在个体差异, 但几乎所有的患者最终均会出现运动及认知功能完全丧失。临床上根据患者的发病年龄及病情严重程度分为晚婴型、青少年型及成人型。MLD 的临床诊断包括进行性神经系统倒退及典型的头颅核磁共振成像 (magnetic resonance imaging, MRI) 表现。其临床表现与多种疾病类似, 需与其他白质脑病和溶酶体贮积病进行鉴别。MLD 暂无有效治疗方法, 目前仅能对患者进行对症支持治疗。造血干细胞移植或骨髓移植、酶替代治疗和基因治疗是关于 MLD 治疗的研究热点。最近研究发现, 鞘内注射重组人芳基硫酸酯酶 A (rhASA) 可延缓疾病的进展。针对 MLD 家系进行有效的产前分子诊断是预防 MLD 发生的主要方法。

关键词 异染性脑白质营养不良, 芳基硫酸酯酶 A, 诊断, 治疗

中图分类号 R742.89, R977.6

DOI: 10.16476/j.pibb.2022.0363

异染性脑白质营养不良 (metachromatic leukodystrophy, MLD) 是一种常染色体隐性 (autosomal recessive, AR) 遗传白质脑病, 由 Greenfield^[1] 于 1933 年首次报道。其主要由芳基硫酸酯酶 A (arylsulfatase A, ARSA) 基因突变所致 ARSA 酶缺陷, 使溶酶体内脑硫酸酯水解受阻, 沉积于中枢神经系统的白质、周围神经系统及内脏组织, 进而导致神经系统脱髓鞘而出现进行性神经系统功能倒退。临床上根据患者的发病年龄及病情严重程度分为晚婴型 (late infantile onset)、青少年型 (juvenile onset) 及成人型 (adult onset)。MLD 暂无有效治疗方法, 目前仅能对患者进行对症支持治疗。因此, MLD 的临床遗传学分析及产前分子诊断对了解疾病的病程、优生优育以及疾病的治疗十分重要。本文将对异染性脑白质营养不良的临床诊治进展进行综述。

1 MLD 的流行病学

2001 年, Von Figura 等^[2] 报道 MLD 的发病率为 1/40 000~1/160 000。2010 年, Bonkowsky 等^[3] 研究发现, 在儿童遗传性脑白质病中, 8.2% 的患儿患有 MLD。2011 年, Lugowska 等^[4] 发现 MLD

出生发病率约为 4.1/100 000, 显著高于基于临床诊断估计的发病率 (0.38/100 000)。

目前尚无中国 MLD 发病率的相关报道。1988 年, 王佩兰等^[5] 首次报道了 3 例临床诊断的 MLD 患者, 3 例患者的共同点均呈进行性瘫痪和智力发育障碍。2006 年, 王静敏等^[6] 首次报道了中国一个 MLD 家系的 ARSA 突变及遗传特征, 发现该家系中两位患儿均为 ARSA 复合杂合突变, 突变位点分别来自父亲和母亲, 其父母均为表型正常的基因突变携带者。此后, 该课题组于 2007 年报道了 5 例经基因确诊的 MLD 患者, 均存在 ARSA 突变^[7], 2018 年报道了 21 例基因确诊的 MLD 患者^[8]。

2 MLD 的发病机制

MLD 是一种常染色体隐性遗传病^[9]。ARSA 为目前唯一一个致病性明确的 MLD 致病基因, 其位于 22q13.3, 包含 8 个外显子, 7 个内含子, 长达 3.2 kb。基因 5' 端非翻译区是一典型的管家基因,

* 通讯联系人。

Tel: 010-83572211, E-mail: wang66jm@163.com

收稿日期: 2022-08-03, 接受日期: 2022-09-09

ARSA的表达产物为含507个氨基酸的多肽,分子质量为53 ku,其N端的18个氨基酸是一个典型的信号序列,使未成熟的ARSA不经过蛋白质消化即成为成熟的ARSA。ARSA有3个糖基化位点,其中有2个被用于糖基化,在核糖体糖基化后依赖甘露糖-6-磷酸受体途径被输送于溶酶体内,并在溶酶体内形成八聚体,水解脑硫酯,使其半乳糖3-硫酸水解脱落^[10]。合成后的ARSA是一种酸性水解酶,其活性依赖于pH值,在pH为5.0左右时活性最强。但ARSA突变发生时,造成ARSA酶缺乏,进而使硫酸脑苷脂大量贮积,最终导致MLD的发生。

目前,人类基因突变数据库(Human Gene Mutation Database, HGMD)报道了232种导致MLD的ARSA突变,错义/无义突变(74.57%, 173/232)种类最多,其次为小缺失突变(9.05%, 21/232)、剪接位点突变(6.04%, 14/232)、小插入突变(6.04%, 14/232)、小缺失/小插入突变(1.72%, 4/232)、大片段缺失突变(0.86%, 2/232)、复杂重排突变(0.86%, 2/232)、大片段插入突变(0.43%, 1/232)及调节突变(0.43%, 1/232)。

鞘脂激活蛋白原A(prosaposin, PSAP)突变也可造成MLD的症状,此类疾病称为PSAP相关的MLD。此基因定位于10q21-q22,其突变可造成编码的鞘脂激活蛋白B(sphingolipid activator proteins-B, SAP-B)缺陷。SAP蛋白属于小分子糖基化蛋白,共有5种SAP(A、B、C、D、E)蛋白,分别为SAP-A、B、C、D、E蛋白,其中SAP-A、B、C、D 4种蛋白质由PSAP编码,SAP-B蛋白可增加反应中硫酯的可溶性。患者PSAP突变,致SAP-B蛋白缺陷,进而使硫酸脑苷脂大量贮积,造成MLD类似症状。此类患者白细胞中ARSA酶活性正常,尿液中硫酯含量增加,因此PSAP突变虽然可以造成MLD样症状,但此类患者白细胞中ARSA酶活性正常,故PSAP不是MLD的致病基因。目前HGMD关于PSAP的致病突变报道26种。

3 MLD的临床表现

MLD根据患者发病年龄可分为3型^[9]:晚婴型、青少年型及成人型。其中晚婴型最常见,占50%~60%,其次为青少年型,占20%~30%,成人型最少见,占15%~20%。

MLD的临床表现及疾病进展速度存在个体差异,但几乎所有的患者最终均会出现运动及认知功能完全丧失。对于晚婴型患者,其病程可能为3~10年或更长时间;青少年型和成人型患者,其病程多数为20年以上。MLD患者多数死于肺炎或其他感染,患者的寿命多数与起病年龄相关。

晚婴型MLD发病年龄多数为1~2岁,患儿一般有一段时间的正常发育,继而出现运动及认知方面的倒退。此类患儿最典型的临床表现包括笨拙、经常摔倒、脚尖走路和口齿不清。早期,患者出现虚弱及肌张力减低,继而患儿不能站立、口齿不清以及智力倒退。四肢出现肌张力增加及疼痛。2001年,Wang等^[11]对13例晚婴型MLD患者进行研究,发现此类患者后期多数会出现癫痫发作,包括全身发作或部分发作。2019年,Raina等^[12]对4例晚婴型MLD患者进行研究,发现部分患者出现弥漫性脱髓鞘感觉运动周围神经病变。最终,患儿出现强直痉挛和保持去大脑强直姿势。在疾病晚期,患儿可能会失明和丧失语言能力。晚婴型MLD患者的寿命多数为开始出现症状后3.5年。然而,随着护理技术的逐渐提高,此类患儿的寿命存在很大差异,部分患儿寿命可超过10岁。

青少年型MLD发病年龄为4~16岁。最初因出现学习成绩下降和行为问题被家长发现。早发病的青少年型MLD患者和晚发病的青少年型MLD患者的临床表现不同。早发病的青少年型MLD患者多数以神经肌肉疾病起病,而晚发病的青少年型MLD患者多以行为问题起病。最终,患者可出现笨拙、步态异常、口齿不清和行为怪癖。在此病的任何时期都可能出现癫痫^[13]。青少年型MLD患者在最初明确诊断后多数可生存10~20年或更长时间。

成人型MLD起病年龄为16岁以上,少数患者直至40岁或50岁才发病。其临床症状存在较大差异。2008年,Colsch等^[14]研究发现,成人型MLD多数表现为脊髓小脑共济失调或精神方面疾病。成人型MLD患者最初在学习或工作方面出现性格改变。因酗酒、吸毒或情绪不稳常被诊断为精神分裂症或抑郁症。患者可出现困惑、情感异常甚至幻听。也有部分成人型MLD患者最初以神经系统症状(例如强直痉挛)起病而被诊断为多发性硬化或神经退行性疾病。癫痫也是其常出现的临床表现。成人型MLD患者的病程变异较大。随着疾病的进展,患者出现肌张力异常性运动、痉挛性四肢瘫痪

或去皮质体位, 进而出现严重的挛缩和癫痫全身发作。最终, 患者丧失交谈和交流的能力。在此病的终末期, 患者出现失明、卧床不起以及对外界无反应。肺炎或其他感染常是此型患者的死因。

4 MLD的诊断及鉴别诊断

4.1 MLD的临床诊断

MLD的临床诊断包括进行性神经系统倒退及典型的核磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)表现。多数文献报道, 进行性的神经系统功能倒退主要表现为行为或运动方面的倒退, 患者可于各个年龄段发病, 发病前多数有一段时间的正常发育^[2, 9]。头颅MRI显示脑白质营养不良^[15-17], 多数呈前端至尾部逐渐加重, 双侧侧脑室周围的白质内对称性病变, T1W像呈稍低信号, T2W像呈高信号。早期不累及皮质下白质。早期病例异常信号出现在侧脑室前后角处, 以后病变进一步扩大, 融合成片, 向半卵圆中心发展, 最后累及皮质下白质及小脑白质。另外, 半卵圆中心的病变T2W像呈不均匀高信号, 高信号区内有散在片状或点状低信号区, 称“豹纹征”。胼胝体受累是另一个重要征象。MLD也可早期累及胼胝体, 尤其是胼胝体膝部和压部同时受累。多数晚婴型MLD患者的头颅MRI最初可看到部分白质信号, 随着病程的进展, MRI呈前端至尾部逐渐加重, 部分患者可出现脑萎缩^[16]。对于迟发性MLD患者(包括青少年型MLD及成人型MLD), 其头颅MRI最初以前部病变更常见。

4.2 MLD的实验室诊断

4.2.1 ARSA酶活性

ARSA酶缺乏指采用Baum法测定, 白细胞中ARSA酶活性低于正常对照10%^[18]。ARSA酶假性缺乏指表现正常健康而白细胞中ARSA酶活性水平低, 为正常对照的5%~20%。仅通过生化检测很难区分ARSA酶缺乏和ARSA酶假性缺乏。

4.2.2 ARSA检测

3种ARSA等位基因均可导致ARSA酶活性缺乏, 但有些并不能导致MLD发生, 因此应对3种ARSA等位基因进行鉴别:

a. 纯合或复合杂合突变致MLD的ARSA等位基因(ARSA-MLD等位基因)可导致ARSA酶活性缺乏, 硫酸脑苷脂贮积。进而引起MLD发生。造成无功能酶活性的称“I”(或“O”)等位基因, 当两个等位基因均为“I”时, 可造成晚婴型MLD的

发生。造成少量残留酶活性的等位基因称“A”(或“R”)等位基因, 其与迟发型MLD(包括青少年型和成人型)相关。当两个等位基因为“A”时可造成成人型MLD的发生。当等位基因为杂合子复合体I/A, 则常导致青少年型MLD的发生^[19]。

b. 存在序列变异的ARSA等位基因可造成ARSA酶假性缺乏, 称为ARSA-PD等位基因, 常见的多态可导致ARSA酶活性缺乏, 但ARSA-PD等位基因仍可产生充足的ARSA酶, 避免硫酸脑苷脂的贮积, 最终不会导致MLD的发生。此种基因型包括ARSA-PD纯合和ARSA-PD/ARSA-MLD复合杂合。

c. ARSA-MLD-PD等位基因ARSA-MLD与ARSA-PD同时出现在1条染色体上, 存在这种基因型的人群为携带者, 不是MLD患者。

1977年, Dubois等^[20]发现一个MLD家系中正常健康者白细胞中ARSA酶及脑苷脂硫酸酯酶活性极低。仅靠生化检测很难区分ARSA酶真性缺乏和假性缺乏。因此, 诊断MLD还需靠以下检查。a. ARSA检测; b. 24 h尿中脑硫酯含量, 脑硫酯聚集于MLD患者的肾脏上皮细胞中, 最终脱落进入尿液中, 采用薄层色谱法、高效液相色谱法或质谱分析技术测定患者24 h尿中脑硫酯含量为正常对照的10~100倍; c. 神经或脑组织活检测定异染性的脂质沉积, 患者神经系统组织中检测到异染性的脂质沉积可诊断MLD。尽管目前仍然认为此种检测方法为诊断MLD的金标准, 但仅应用于特殊情况下, 例如MLD的产前诊断。

4.3 MLD的诊断标准

对于存在MLD临床症状的患者进行头颅MRI检查, 提示存在MLD的MRI表现, 同时测定患者的白细胞中ARSA酶活性, 提示ARSA酶缺乏者, 仍需满足以下几项中的1项或更多者, 可明确诊断MLD: a. ARSA检测存在突变; b. 24 h尿中脑硫酯含量测定, 患者24 h尿中脑硫酯含量为正常对照的10~100倍; c. 神经或脑组织活检测定异染性的脂质沉积, 患者神经系统组织中检测到异染性的脂质沉积可诊断MLD。

4.4 MLD的鉴别诊断

4.4.1 ARSA酶假性缺乏

因ARSA-PD等位基因突变位点较多, 许多具有ARSA假性缺乏的其他疾病患者的ARSA酶活性缺乏。当发现具有精神方面症状及神经系统倒退的患者存在ARSA酶缺乏时, ARSA酶缺乏常被认为

是其病因。然而,精神分裂症、抑郁症、吸毒、多发性硬化以及各种类型的痴呆在人群中普遍存在,且其可能并不是ARSA酶活性降低的临床表现。因此,应对MLD和ARSA酶假性缺乏进行鉴别。具体鉴别方法包括:a. ARSA检测;b. 24 h尿中脑硫酯含量测定,患者24 h尿中脑硫酯含量为正常对照的10~100倍;c. 神经或脑组织活检测定异染性的脂质沉积,患者神经系统组织中检测到异染性的脂质沉积可诊断MLD。

4.4.2 多种硫酸酯酶缺乏症

多种硫酸酯酶缺乏症起病年龄多数为1~4岁,由于胱氨酸转化成甲酰甘氨酸(其为多种硫酸酯酶的酶原共同激活步骤)受阻,导致多种硫酸酯酶缺乏,包括ARSA、ARSB、ARSC及艾杜糖硫酸酯酶等。其临床表现变异大,多数患者同时存在MLD及黏多糖贮积症(mucopolysaccharidosis, MPS)的表现^[21]。病情较重者类似晚婴型MLD,有些在婴儿及儿童早期则表现类似MPS的面容及骨骼改变,而在儿童晚期则有似MLD的症状,最终疾病病程类似MLD脱髓鞘的临床表现^[2]。ARSC缺乏者皮肤常有鱼鳞病表现。

4.4.3 SAP-B缺乏

糖酯结合蛋白SAP-B,是硫酸脑苷脂溶解所需的蛋白质,其缺乏可引起MLD类似症状。其发病年龄存在变异,很少患者具有典型的临床表现。若患者存在MLD样症状,典型白质脑病的MRI表现,ARSA酶活性正常,尿中脑硫酯含量,则提示可能存在SAP-B缺乏。此病的诊断主要包括培养细胞降解硫酸脑苷脂受到抑制,免疫化学评估SAP-B含量或编码SAP-B的基因序列分析^[22]。

4.4.4 其他白质脑病和溶酶体贮积病

MLD较难与其他进行性神经系统退化性疾病进行鉴别。若在婴儿晚期出现发育落后,同时存在智力运动发育倒退,应尽早进行头颅MRI评估。这些疾病主要包括Krabbe病、X-连锁的肾上腺脑白质营养不良、佩梅病、亚历山大病、岩藻糖苷贮积症、Canavan病和神经节苷脂贮积病(例如氨基己糖苷酶缺乏)。

尽管黏多糖贮积症与MLD存在类似的临床表现,但MLD患者没有黏多糖贮积症的典型临床特征,包括矮身高、多发性成骨异常、面部粗糙、角膜混浊、肝脾肿大、肺淤血和心脏病等。

5 MLD的治疗及预后

目前MLD尚无有效治疗方法,患者仅能进行对症处理。治疗方法主要是针对患者出现的可控制和改善的症状。若有癫痫发作,可用抗癫痫药;若出现痉挛,可用肌肉松弛剂;若出现感染,可进行抗感染治疗。由于MLD患者会出现智力及运动倒退,所以MLD患者还应该做好护理,包括注射合适的疫苗以及营养支持等。目前,关于MLD的其他治疗方法包括造血干细胞移植或骨髓移植,酶替代治疗和基因治疗。

5.1 造血干细胞移植或骨髓移植

造血干细胞移植或骨髓移植是目前可能治疗或改善MLD中枢神经系统症状的治疗方法^[23]。此种治疗方法需要进行治疗前详细咨询及寻找合适的配型者。即使造血干细胞移植成功,在移植的细胞进入中枢神经系统前患者的病情仍在不断进展。最好的临床状况为在患者临床症状出现前移植的细胞进入中枢神经系统。由于其存在一定的风险且长期疗效不明确,目前仍存在争议。2020年, Beschle等^[24]对12例青少年型MLD患者进行造血干细胞移植,发现接受移植的患儿较未进行移植的患儿病情进展速度加快。2010年, Orchard和Tolar^[25]指出造血干细胞移植对于迟发性MLD患者及晚婴型MLD患者出现症状前有益,但是,其是否可以改善运动方面的功能仍不明确。

5.2 酶替代治疗

由于酶很难通过血脑屏障,因此,酶替代治疗方法一直存在争议。近些年,通过将重组ARSA酶或编码ARSA基因的病毒载体直接注射到大脑中,可以解决血脑屏障的问题。2005年, Matzner等^[26]对ARSA基因敲除MLD小鼠静脉注射重组人类ARSA,注射后几分钟内即在组织内检测到ARSA酶,摄取到注射的酶含量最高的组织为肝脏,其次为周围神经系统和肾脏,脑组织获得的ARSA酶含量极少。通过每4周注射1次,发现其不仅可以减少外周组织中脑硫酯的贮积,而且在减少脑和脊髓中的贮积方面也非常有效,且肾脏和中枢神经系统的组织病理学有所改善。神经运动协调能力提高和外周复合运动动作电位的正常化证明了酶替代治疗对神经系统功能的益处。因此,在这种疾病中,酶替代可能是一种有希望的治疗选择。2021年, Miyake等^[27]通过对6周龄MLD小鼠进行鞘内注射

编码 *ARSA* 基因的 9 型腺病毒相关载体 (AAV9/*ARSA*) 发现, 经过治疗的小鼠大脑中贮积的脑磷脂含量显著减少, 且可提高小鼠的平衡功能, 因此, 他们认为在 MLD 患者出现神经系统症状之前进行 AAV9/*ARSA* 治疗是必要的。基于病毒载体的酶替代治疗可使转基因长期稳定的表达, 但若将其应用于患者, 需要外科干预、多次注射, 且药物的生物分布不一致, 因此, 目前此方法尚处于研究阶段。2020 年, Í Dali 等^[28] 评估了 MLD 患儿鞘内注射重组人 ASA (rhASA; SHP611, 现为 TAK-611) (1/2 期临床试验) 的安全性和耐受性, 患儿每隔 1 周进行 1 次 rhASA, 共 38 周, 剂量为 10、30 或 100 mg, 最终未观察到与 rhASA 相关的严重不良事件, 25% 的患儿发生与鞘内装置或药物递送方法相关的严重不良反应; 在治疗后的两个 100 mg 队列中, 脑脊液中脑硫酯和溶解的脑硫酯含量均降至正常范围, 但随着时间推移, 患儿的运动功能普遍下降, 但接受 100 mg 剂量治疗的患者存在不明显下降的趋势, 最终他们认为 rhASA 可作为一种治疗 MLD 患者的方法。

5.3 基因治疗

近 10 年, 不少研究报道了 MLD 的基因治疗, 但多数处于动物实验阶段^[29-30], 近年有关于基因治疗 MLD 的临床试验研究。2013 年, Biffi 等^[31] 通过慢病毒载体将有功能的 *ARSA* 转染至 3 例尚未出现临床症状的晚婴型 MLD 患者的造血干细胞内, 在患者出现症状后, 将转染过 *ARSA* 的造血干细胞移植于患者体内, 患者血液系统及脑脊液中 *ARSA* 酶含量不低, 且移植后 7~21 个月, 患者病情未进展, 最终得出此治疗方法可能对 MLD 患者有效。2022 年, Fumagalli 等^[32] 对 29 例 MLD 患儿进行前瞻性, 非随机的 1/2 期临床试验研究, 29 例患儿为早发型 MLD, 有些患儿未出现临床症状, 有些患儿出现早期临床症状, 所有患儿均接受了造血干细胞和祖细胞基因治疗 (haematopoietic stem and progenitor cell gene therapy, HSPC-GT), 并且随访 7.5 年, 所有接受治疗的患儿外周血和脑脊液中 *ARSA* 活性持续增加, 最终他们认为 HSPC-GT 对于进入疾病进展的快速阶段之前接受治疗的早发型和青少年型患者有益, 可保护其认知功能, 延迟严重运动能力倒退的时间, 减缓脑脱髓鞘和萎缩。

综上所述, MLD 是一种由 *ARSA* 突变所导致的常染色体隐性遗传性白质脑病。多数患者病情逐渐

进展, 预后较差。关于 MLD 的治疗, 由于其为一种 AR 遗传性疾病, 且发病机制尚不明确, 因此, 目前 MLD 尚无有效治疗办法, 患者仅能进行对症处理, 近年来研究发现鞘内注射 rhASA 可延缓患者的病情, 是一种新型治疗方法, 但对于此类疾病, 应重在预防, 合理应用产前诊断对于预防此病的发生及提高人口素质具有重要临床意义。

参 考 文 献

- [1] Greenfield J. G. Form of progressive cerebral sclerosis in infants associated with primary degeneration of interfascicular glia. *Proc Roy Soc Med*, 1933, **26**: 690-697
- [2] Von Figura K, Gieselmann V, Jacken J. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. New York: McGraw-Hill, 2001: 3695-3724
- [3] Bonkowsky J L, Nelson C, Kingston J L, *et al*. The burden of inherited leukodystrophies in children. *Neurology*, 2010, **75**: 718-725
- [4] Ługowska A, Ponińska J, Krajewski P, *et al*. Population carrier rates of pathogenic *ARSA* gene mutations: is metachromatic leukodystrophy underdiagnosed?. *PLoS One*, 2011, **6**(6): e20218
- [5] 王佩兰, 卢世英, 王子才, 等. 异染性脑白质营养不良 3 例报告. *实用儿科杂志*, 1988, **3**(2): 108
Wang P L, Lu S Y, Wang Z C, *et al*. *Journal of Practical Pediatrics*, 1988, **3**(2): 108
- [6] 王静敏, 姜玉武, 施惠平, 等. 一个异染性脑白质营养不良家系 *ARSA* 基因突变分析. *中华医学遗传学杂志*, 2006, **23**(4): 378-382
Wang J M, Jiang Y W, Shi H P, *et al*. *Chin J Med Genet*, 2006, **23**(4): 378-382
- [7] Wang J, Zhang W, Pan H, *et al* *ARSA* gene mutations in five Chinese metachromatic leukodystrophy patients. *Pediatr Neurol*, 2007, **36**(6): 397-401
- [8] Chen L, Yan H, Cao B, *et al*. Identification of novel *ARSA* mutations in Chinese patients with metachromatic leukodystrophy. *Int J Genomics*, 2018, **2018**: 2361068
- [9] Shaimardanova AA, Chulpanova DS, Solovyeva VV, *et al*. Metachromatic leukodystrophy: diagnosis, modeling, and treatment approaches. *Front Med (Lausanne)*, 2020, **7**: 576221
- [10] Vagedes P, Saenger W, Knapp E W. Driving forces of protein association: the dimer-octamer equilibrium in arylsulfatase A. *Biophys J*, 2002, **83**(6): 3066-3078
- [11] Wang P J, Hwu W L, Shen Y Z. Epileptic seizures and electroencephalographic evolution in genetic leukodystrophies. *J Clin Neurophysiol*, 2001, **18**: 25-32
- [12] Raina A, Nair S S, Nagesh C, *et al*. Electroneurography and advanced neuroimaging profile in pediatric-onset metachromatic leukodystrophy. *J Pediatr Neurosci*, 2019, **14**(2): 70-75
- [13] Fumagalli F, Zambon A A, Rancoita P M V, *et al*. Metachromatic leukodystrophy: a single-center longitudinal study of 45 patients. *J*

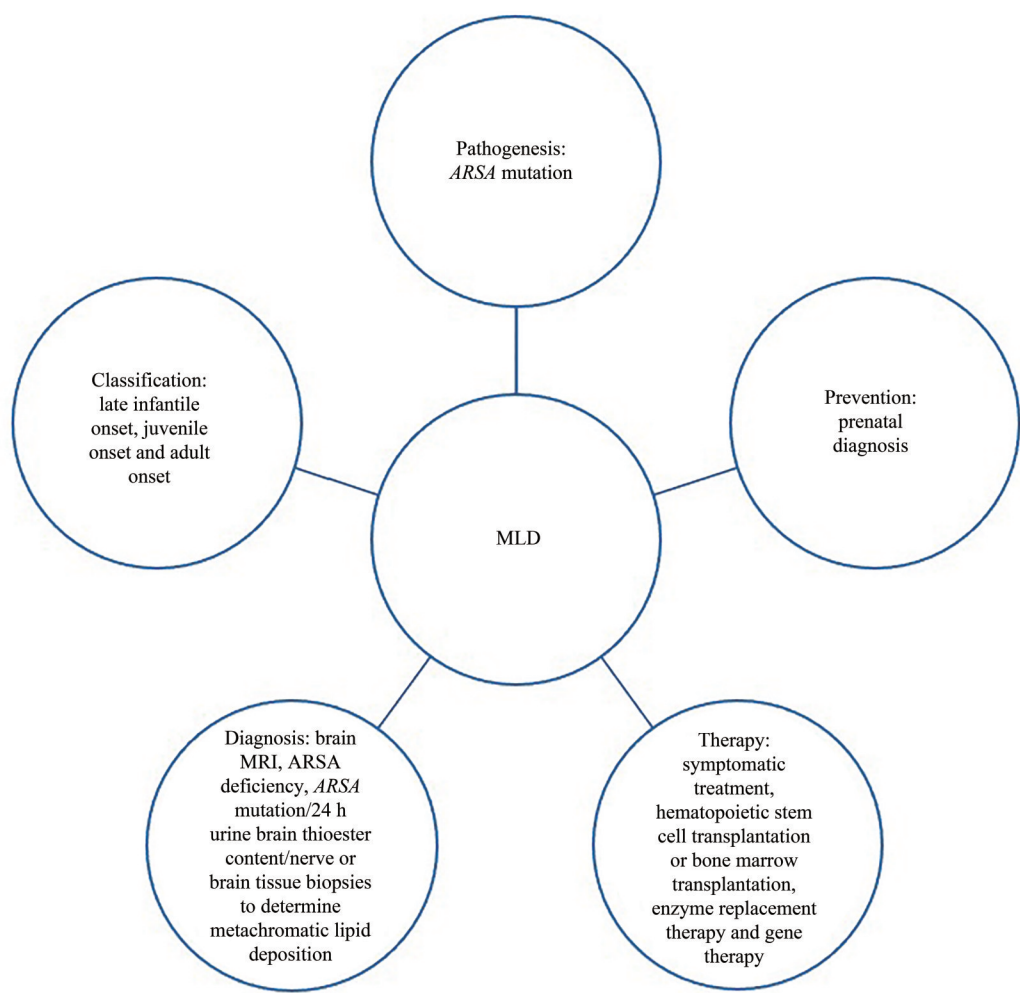
- Inherit Metab Dis, 2021, **44**(5): 1151-1164
- [14] Colsch B, Afonso C, Turpin J C, *et al.* Sulfogalactosylceramides in motor and psycho-cognitive adult metachromatic leukodystrophy: relations between clinical, biochemical analysis and molecular aspects. Biochim Biophys Acta, 2008, **1780**(3): 434-440
- [15] Ashrafi M R, Amanat M, Garshasbi M, *et al.* An update on clinical, pathological, diagnostic, and therapeutic perspectives of childhood leukodystrophies. Expert Rev Neurother, 2020, **20**(1): 65-84
- [16] 肖江喜, 杨开颜, 王霄英, 等. 儿童异染性脑白质营养不良的MRI表现. 中华放射学杂志, 2001, **10**: 27-30
Xiao J X, Yang K Y, Wang X Y, *et al.* Chin J Radiol, 2001, **20**: 27-30
- [17] Groeschel S, Kehrler C, Engel C. *et al.* Metachromatic leukodystrophy: natural course of cerebral MRI changes in relation to clinical course. J Inherit Metab Dis, 2011, **34**: 1095-1102
- [18] Kovacs Z, Jung I, Gurzu S. Arylsulfatases A and B: from normal tissues to malignant tumors. Pathol Res Pract, 2019, **215**(9): 152516
- [19] Polten A, Fluharty A L, Fluharty C B, *et al.* Molecular basis of different forms of metachromatic leukodystrophy. New Eng J Med, 1991, **324**(1): 18-22
- [20] Dubois G, Harzer K, Baumann N. Very low arylsulfatase A and cerebroside sulfatase activities in leukocytes of healthy members of metachromatic leukodystrophy family. Am J Hum Genet, 1977, **29**: 191-194
- [21] Lübke T, Damme M. Lysosomal sulfatases: a growing family. Biochem J, 2020, **477**(20): 3963-3983
- [22] Sandhoff K, Kolter T, Harzer K. Sphingolipid activator proteins// Schriver C R, Beaudet A L, Sly W S, *et al.* The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. New York: McGraw-Hill, 2001: 3371-3378
- [23] Cabanillas Stanchi K M, Böhringer J, Strölin M, *et al.* Hematopoietic stem cell transplantation with mesenchymal stromal cells in children with metachromatic leukodystrophy. Stem Cells Dev, 2022, **31**(7-8): 163-175
- [24] Beschle J, Döring M, Kehrler C, *et al.* Early clinical course after hematopoietic stem cell transplantation in children with juvenile metachromatic leukodystrophy. Mol Cell Pediatr, 2020, **7**(1): 12
- [25] Orchard P J, Tolar J. Transplant outcomes in leukodystrophies. Semin Hematol, 2010, **47**: 70-78
- [26] Matzner U, Herbst E, Hedayati K K, *et al.* Enzyme replacement improves nervous system pathology and function in a mouse model for metachromatic leukodystrophy. Hum Mol Genet, 2005, **14**(9): 1139-1152
- [27] Miyake N, Miyake K, Sakai A, *et al.* Treatment of adult metachromatic leukodystrophy model mice using intrathecal administration of type 9 AAV vector encoding arylsulfatase A. Sci Rep, 2021, **11**(1): 20513
- [28] Í Dali C, Sevin C, Krägeloh-Mann I, *et al.* Safety of intrathecal delivery of recombinant human arylsulfatase A in children with metachromatic leukodystrophy: results from a phase 1/2 clinical trial. Mol Genet Metab, 2020, **131**(1-2): 235-244
- [29] Faust P L, Kaye E M, Powers J M. Myelin lesions associated with lysosomal and peroxisomal disorders. Expert Rev Neurother, 2010, **10**: 1449-1466
- [30] Biffi A, Aubourg P, Cartier N. Gene therapy for leukodystrophies. Hum Mol Genet, 2011, **20**: R42-R53
- [31] Biffi A, Montini E, Lorioli L, *et al.* Lentiviral hematopoietic stem cell gene therapy benefits metachromatic leukodystrophy. Science, 2013, **341**(6148): 1233158
- [32] Fumagalli F, Calbi V, Natali Sora M G, *et al.* Lentiviral haematopoietic stem-cell gene therapy for early-onset metachromatic leukodystrophy: long-term results from a non-randomised, open-label, phase 1/2 trial and expanded access. Lancet, 2022, **399**(10322): 372-383

Research Progress of Metachromatic Leukodystrophy

CHEN Li¹⁾, WANG Jing-Min^{2)*}

¹⁾Department of Pediatric Cardiology, Beijing Anzhen Hospital, Capital Medical University, Beijing 100029, China;
²⁾Department of Pediatrics, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China)

Graphical abstract



Abstract Metachromatic leukodystrophy (MLD) is a rare hereditary leukoencephalopathy caused by arylsulfatase A (ARSA) gene mutation. There are individual differences in the clinical manifestations and disease progression speed of MLD, but almost all patients will eventually have complete loss of motor and cognitive

* Corresponding author.
Tel: 86-10-83572211, E-mail: wang66jm@163.com
Received: August 3, 2022 Accepted: September 9, 2022

functions. Clinically, patients are divided into late infantile onset, juvenile onset and adult onset according to their age of onset and severity of illness. The clinical diagnosis of MLD includes progressive neurological regression and typical magnetic resonance imaging (MRI) findings. Its clinical manifestations are similar to many diseases, and it needs to be differentiated from other leukoencephalopathies and lysosomal storage diseases. There is no effective treatment for MLD. Hematopoietic stem cell transplantation or bone marrow transplantation, enzyme replacement therapy and gene therapy are the research hotspots of MLD treatment. At present, only symptomatic support treatment can be carried out for patients. Recent studies have found that intrathecal injection of recombinant human arylsulfatase A (rhASA) could delay the progress of the disease. Effective prenatal molecular diagnosis for MLD families is the main method to prevent the occurrence of MLD.

Key words metachromatic leukodystrophy, ARSA, diagnosis, therapy

DOI: 10.16476/j.pibb.2022.0363