



电子、语音版

·指南·共识·规范·

Krabbe病诊疗中国专家共识

《Krabbe病诊疗中国专家共识》制订组

摘要: Krabbe病(KD)是一种罕见的常染色体隐性遗传性溶酶体贮积病,其病因为半乳糖脑苷脂酶的功能不足,导致半乳糖基鞘氨醇等有毒代谢产物在中枢和周围神经系统中积聚,引起神经脱髓鞘病变。KD在不同年龄段的发病特征和临床表现不同,其中婴儿型起病年龄早,病情进展快,常导致早期死亡。成人型表现出极大异质性,易于漏诊和误诊,给临床管理带来巨大挑战。为协助临床医生在KD的诊断和治疗中做出合理的决策,综合考虑国内外相关研究和指南,制定了适合我国具体情况的KD诊疗中国专家共识,旨在提高我国对KD的诊疗水平。

[国际神经病学神经外科学杂志, 2024, 51(2): 1-6]

关键词: Krabbe病; 诊断; 治疗; 共识

中图分类号: R744.5

DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.1673-2642.2024.02.001

Chinese expert consensus on the diagnosis and treatment of Krabbe disease

Working Group on Chinese expert consensus on the diagnosis and treatment of Krabbe disease

Corresponding author: XIAO Bo, Department of Neurology, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha, Hunan 410013, China. Email: xiaobo_xy@126.com

Abstract: Krabbe disease (KD) is a rare autosomal recessive hereditary lysosomal storage disorder caused by galactocerebrosidase deficiency, which leads to the accumulation of the toxic metabolites galactosylsphingosine within the central and peripheral nervous systems, thereby resulting in demyelinating lesions. KD has different onset features and clinical manifestations in different age groups, and the infantile form of KD often has an early age of onset and progresses rapidly, leading to early mortality, while the adult form exhibits significant heterogeneity, which often leads to missed diagnosis and misdiagnosis, bringing great challenges to clinical management. In order to assist clinicians in making informed decisions in the diagnosis and treatment of KD, the Chinese expert consensus on the diagnosis and treatment of KD was developed in detailed based on related studies and guidelines in China and globally, so as to improve the diagnosis and treatment of KD in China.

[Journal of International Neurology and Neurosurgery, 2024, 51(2): 1-6]

Keywords: Krabbe disease; diagnosis; treatment; consensus

Krabbe病(Krabbe disease, KD),又称为球样细胞脑白质营养不良、半乳糖神经酰胺酯贮积病或婴儿家族性弥漫性硬化,属于罕见的常染色体隐性遗传性神经退行性疾病。其致病基因为编码半乳糖脑苷脂酶(galactocerebrosidase, GALC)的基因GALC(OMIM 245200)^[1-2]。GALC缺陷导致半乳糖基鞘氨醇等有毒代谢产物在神经系统中积聚,诱发少突胶质细胞和施万细胞变性,致使中枢和周围神经系统脱髓鞘,引发严重的神经功能障碍。婴儿型病例病情迅速进展,导致早期死亡,而

成人型呈现异质性,易漏诊和误诊,给临床管理带来极大挑战^[3-4]。鉴于KD的罕见,临床上对其认知和关注程度相对较低,国内缺乏相应的共识和指南。为协助临床医生在KD的诊断和治疗中做出合理决策,本专家共识制订组邀请国内相关领域专家参加,综合考虑国内外相关研究和指南,同时广泛查阅文献,结合国内外KD研究进展及我国对KD筛查和诊治的临床需求,总结了KD的发病机制、诊断策略、治疗方法及全面的管理方案,由多学科临床专家多次讨论形成“KD诊疗中国专家共识”,旨在提

基金项目:国家重点研发计划(2021YFC1005300)。

收稿日期:2024-02-06;修回日期:2024-04-11

通信作者:肖波,中南大学湘雅医院神经内科,教授,博士生导师。Email:xiaobo_xy@126.com。

升我国对KD的诊疗水平。

1 流行病学

由于研究人群和估计方法的差异,以及有限的病例报道,KD的流行病学数据呈现较大的变异。据报道,KD在美国的发病率约为1/30万,在欧洲则约为1/10万^[5-6]。然而,在以色列的两个近亲婚配人群(德鲁兹人和穆斯林阿拉伯人)中,早发婴儿型KD的发病率为1/100至1/150^[7]。我国KD的流行病学情况目前尚无确切数据。值得关注的是,我国报道的KD主要以青少年和成人型为主^[8-9],这可能与我国目前对该病的早期筛查率较低,早发型婴儿病例的诊断不足有关。迟发型KD患者常由于表型轻微而被漏诊,因此其发病率目前尚不明确。

2 发病机制

2.1 致病基因

*GALC*基因位于染色体14q31,包含17个外显子,编码669个氨基酸^[10]。人类基因突变数据库(HGMD)已收录近300个*GALC*基因突变,包括错义突变、无义突变、剪切突变等。*GALC*基因的致病变异在不同地区和种族中具有很强的异质性。在欧洲KD患者*GALC*基因突变中,30 kb大片段缺失最为常见,约占欧洲早发婴儿型患者的40%^[3-4]。我国既往报道的KD以点突变为主(75%),其中c.461C>A(p.P154H)在早发婴儿型中最常见(27.78%),c.1901T>C(p.L634S)在晚发型中最常见(30%)^[11]。

2.2 病理学机制

*GALC*是一种溶酶体酶,参与半乳糖神经酰胺的分解代谢,半乳糖神经酰胺是髓鞘、肾脏、小肠和结肠上皮细胞中的主要脂质,在少突胶质细胞和施旺细胞中含量较高。而*GALC*的功能不足会导致半乳糖神经酰胺的积累并形成鞘氨醇半乳糖苷(psychosine, PSY)^[12-13]。高浓度的PSY在少突胶质细胞和施旺细胞中积累引发了细胞毒性作用,并导致细胞凋亡,从而诱发中枢和周围神经系统脱髓鞘。凋亡的细胞同时反复激活小胶质细胞,最终演变成多核球状细胞,这是KD的典型病理特征^[14]。然而,在疾病的终末期,由于缺乏活跃的脱髓鞘过程,不再能观察到多核球状细胞的存在。

2.3 基因型与表型的对应关系

既往的报道中发现,如果致病变异是纯合的大于30 kb大片段缺失、大于30 kb大片段缺失和严重*GALC*致病性变异(最常见的是无义或移码变异,但也有一些错义变异)或2种严重致病变异的复合杂合,则导致较为严重的婴儿型KD^[3]。而携带c.1901T>C变异的KD患者多表现为晚发型^[8]。其他情况下,KD基因型与表型之间的关联不是十分明确。

3 诊断

3.1 临床表型诊断

根据发病年龄和症状严重程度,KD分为婴儿型和晚

发型^[15]。其中婴儿型是最严重、进展最快的亚型,2岁前病死率高达90%。晚发型临床异质性较大。国外统计学数据显示婴儿型占62%~90%。中国人群晚发型的发病率相对较高。

3.1.1 婴儿型KD 通常在2~12月龄出现症状,发病中位年龄为4月龄。其表现包括易激惹、喂养困难、反流、发育迟缓、肢体痉挛、躯干肌张力过低、视神经萎缩和生长减慢等。易激惹是最常见的初始症状。以痉挛为主时,腱反射可能会在早期增强,但随着神经病变恶化,腱反射减弱并消失。婴儿型的进展可分为3个阶段:第1阶段,患儿无症状或仅有轻微症状,进食缓慢或反流,喂养困难,生长迟缓,没有任何感染迹象的发热,肌无力,无明显原因开始频繁哭闹。第2阶段,神经系统症状迅速恶化,出现肌张力明显增高、腱反射消失、癫痫样发作、视力改变、视神经萎缩、发育迟滞甚至发育倒退等。第3阶段,神经系统症状进行性加重,出现体温和心率控制不佳,以及失明、失聪和去大脑强直等。

3.1.2 晚发型KD 迟发婴儿型:通常在13~36月龄发病。早期表现包括易激惹、言语不清或视觉障碍、异常步态。临床体格检查可见四肢肌张力过高、躯干肌张力过低、保护性反射异常、腱反射异常、便秘和瞳孔反应异常等。随着疾病进展可能出现癫痫发作、呼吸暂停发作和体温不稳定等。平均死亡年龄是6岁。患儿通常在正常年龄范围内能达到运动发育里程碑,如坐、爬、走。发育测试显示,感受性和表达性语言技能相对正常,而大运动和精细运动技能相对较弱。

青少年型:通常在3~16岁发病。表现为注意缺陷、多动障碍、震颤、步态异常和视力改变等。该型患者退化速度快慢不一,但大多数患者都会在确诊后10年内出现严重失能,甚至死亡。

成人型:通常在16岁以后发病。成人型KD可能最初表现为心境和行为障碍、手精细动作笨拙、四肢烧灼样感觉异常、乏力或者运动感觉性周围神经病等。青少年型和成人型KD患者临床异质性大,一些青少年和成人患者症状仅局限于无力,而不伴智力衰退。

3.2 辅助检查

3.2.1 脑脊液 KD的脑脊液检查无明显特异性,可出现蛋白升高。有研究显示脑脊液蛋白升高的程度可能与预后相关^[15]。

3.2.2 神经影像学检查 颅脑MRI是适用于KD的一种有效检测手段。在婴儿型患者中,MRI显示大脑深部白质、小脑齿状核和小脑白质T2高信号。在青少年和成人型中,T2高信号主要集中在中央前回、中央后回、皮质脊髓束、视神经辐射和内侧丘系等区域,而小脑齿状核和小脑白质通常较少受累。受累区域通常无强化,但可观察到视神经和周围神经(如腰骶丛)的增粗和强化现象^[14]。

另外,有研究显示弥散张量成像可用于预测婴儿型KD患者的预后^[16]。

3.2.3 电生理检查 大多数婴儿型和约20%的晚发型患者的运动神经和感觉神经传导速度显著减慢^[17-19]。有研究显示,88%的婴儿型患者和40%的迟发婴儿型患者均会出现脑干诱发电位异常。在6月龄前出现症状的患者中,3月龄前视觉诱发电位异常率为60%,到18月龄时异常率达100%。在KD发病早期,脑电图通常是正常的,但背景活动会逐渐变慢、节律紊乱,小部分患者会出现癫痫样放电^[17]。

3.3 GALC活性

GALC活性检测可用于KD的诊断和新生儿筛查。GALC活性是在从全肝素化血细胞(或培养的皮肤成纤维细胞)中分离的白细胞中测量的。使用的底物(即辐射底物、荧光底物或质谱底物)取决于实验室。KD患者的GALC活性通常小于正常活性5%^[4-5,20]。但值得注意的是,残余GALC活性不能预测预后,同时假性缺陷等位基因(在体外酶活性降低,但不引起疾病的良性GALC变异)、GALC致病变异的携带者状态或皂球蛋白A缺乏症等也可引起GALC活性降低。GALC活性检测在KD的诊断中具有重要意义,但为了更准确地与上述其他情况进行鉴别,还需要对GALC进行后续分子遗传学检测。

3.4 PSY浓度

PSY是KD的标志物,可通过液相色谱串联质谱的方法测定其在血液中的浓度。由于新生儿期检测到PSY水平大幅升高可预测婴儿型KD,故GALC酶活性结合PSY检测可以准确、早期诊断该病。此外,部分研究显示,PSY定量检测有助于区分婴儿型和晚发型KD,以及GALC变异和假缺陷携带者,并可监测治疗前后KD的疾病进展^[7,21-22]。

3.5 基因检测

分子遗传学检测是确诊KD患者和携带者的必要检查。建议将全外显子组测序或panel靶向测序作为首选的检测方案。当全外显子组测序或panel靶向测序未能明确双等位基因变异时(如高度怀疑KD,但只检出1个GALC致病变异),可以进行多重连接探针扩增技术(multiplex ligation-dependent probe amplification, MLPA)检测,该检测可分析大片段和外显子级别的变异情况。这种综合的分子遗传学检测策略有助于全面而准确地确定KD的遗传基础,为个体的诊断和患者管理提供了有力的支持。

3.6 鉴别诊断

婴儿型KD的鉴别诊断广泛,涵盖多种在神经影像学上表现为脑白质病变的神经退行性疾病,比如鞘脂激活蛋白A和鞘脂激活蛋白原缺乏导致的非典型KD、异染性脑白质营养不良、GM1神经节苷脂贮积症、GM2神经节苷

脂贮积症、X连锁肾上腺脑白质营养不良症、过氧化物酶体病、亚历山大病、线粒体疾病、神经元蜡样质脂褐质沉积病等。从临床上将KD与上述疾病区分开来可能具有挑战性,但通过有针对性的代谢和分子遗传学检测,可实现明确的诊断^[14]。

成人型KD临床症状异质性大,多表现为慢性进行性痉挛性截瘫和行走困难,并可能伴随周围神经损伤或孤立性的周围神经损伤。当患者并发高弓足时,需要和腓骨肌萎缩和遗传性痉挛性截瘫进行鉴别^[23]。在影像学上,需要与各种可能导致继发脑白质病变的疾病进行鉴别。

3.7 KD的诊断思路

诊断KD的逻辑流程如图1所示,对于表现出疑似临床症状的患者,建议进行实验室检测以评估病情,并实施酶学检查。酶学检查的主要目的是排除KD的可能性。当临床上高度怀疑KD时,应对其进行基因检测。如果检测结果显示GALC基因存在纯合或复合杂合的致病性变异,则可确认KD的诊断;若检测结果显示GALC基因只有单一位点的杂合致病性变异,那么可以通过MLPA方法进一步检测是否存在GALC基因的大片段缺失。

临床上发现可疑KD患者时,推荐进行GALC酶活性和基因检测。基因检测建议首先进行全外显子组测序或panel靶向测序,未获得明确GALC双等位基因变异时,进行MLPA检测分析大片段和外显子级别的变异。根据早期和晚期KD患者不同的典型特征进行鉴别诊断,代谢产物和遗传学检测是需要关注的鉴别诊断方法。

4 KD的管理

婴儿型KD患者应全面评估疾病进展的阶段,对于处于第1阶段(无症状)和第2阶段(有轻微症状或者医生认为神经系统症状明显)的患者,在经过充分评估后,可以考虑进行造血干细胞移植(hematopoietic stem cell transplantation, HSCT)。早期实施HSCT可延长患者生存期,并可改善功能水平。但值得注意的是,HSCT并不能治愈KD,而且该治疗本身存在一定的风险。有限的公开证据表明,即使在迟发婴儿型KD患者出现症状后进行HSCT,也可能带来益处。对于没有选择HSCT的处于第2阶段和第3阶段的患者,重点在于通过支持治疗提高生活质量,并避免并发症。对于晚发型症状较轻的KD患者,应制定个体化的治疗方案。

4.1 支持治疗

KD的支持治疗应采用多学科综合治疗,包括神经科、营养科、眼科、耳鼻喉科、遗传科和康复科等。这种综合治疗的目标是监测和处理可能出现的多种并发症,如口腔问题、胃肠道困扰、肌肉骨骼异常、神经系统症状、眼部问题、呼吸系统困扰及泌尿系统问题。在治疗中,需要特别注意减轻症状和提高患者的生活质量。

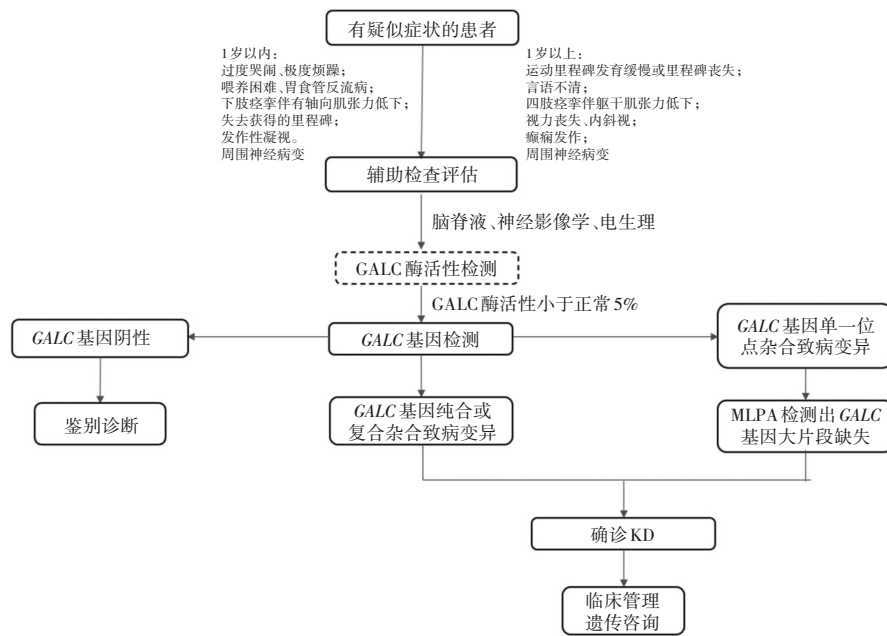


图1 KD诊断思路

4.2 基因治疗

基因研究针对KD正处于积极展开的阶段,采用腺病毒载体和逆转录病毒载体。尤其引人注目的是FBX-101,这是一种采用腺相关病毒血清型rh10作为基因载体的治疗技术,通过静脉注射方式在HSCT后进行。目前FBX-101正在进行一、二期临床试验,已获得美国食品药品监督管理局的快速通道指定、孤儿药指定和罕见儿科疾病指定,同时欧洲药品管理局也授予了FBX-101孤儿药指定和优先药物指定^[24-26]。

4.3 潜在的新型治疗方式

4.3.1 酶替代疗法 近年来,酶替代疗法 (enzyme replacement therapy, ERT)在包括法布里病和戈谢病在内的其他溶酶体贮积症中取得了一定的成功。目前,小鼠模型的研究表明,该疗法对KD具有疗效,但如何使得该酶通过血脑屏障,提供足够水平的GALC以达到治疗效果,仍然是ERT的一个关键突破点^[27]。

4.3.2 底物减少治疗 底物减少治疗 (substrate reduction therapy, SRT)是改善KD症状的另一种策略。SRT已在KD的小鼠模型中作为独立疗法或与其他方法结合使用,结果显示,SRT可以减缓疾病进程,表明该方法具有潜在的治疗价值。但值得注意的是,SRT也存在一定的风险,如有降低半乳糖神经酰胺的合成和阻碍髓磷脂功能^[28]。

4.3.3 药物伴侣疗法 药物伴侣疗法 (pharmacological

chaperone therapy, PCT)是一种有前途的治疗KD的替代或补充方法。该方法利用分子伴侣与GALC特异性结合,稳定其分子构象,避免错误折叠,并协助GALC稳定地运输至溶酶体。PCT的治疗方式可以与现有疗法相结合,探索新型的KD治疗策略^[29]。

5 KD的预防和遗传咨询

5.1 携带者筛查流程

携带者筛查是预防KD出生的最佳手段。KD属于常染色体隐性遗传病,夫妻双方分别携带GALC基因致病变异的情况下,其子代有四分之一的可能性为KD患者,二分之一的可能性为携带者,四分之一的可能性完全正常。建议有生育计划的夫妻将GALC基因纳入常染色体隐性遗传病携带者筛查的检测范畴中。当夫妻双方均携带GALC基因杂合的“致病或可能致病”变异时,子代有患病的风险,建议进行遗传咨询,必要时进行产前诊断。

正常育龄人群的携带者筛查的技术建议选择基于panel的单基因病扩展型携带者筛查,单基因病扩展型携带者筛查可同时对多种疾病的筛查,具有良好的经济适用性,在防控常染色体隐性或X连锁遗传病引起的出生缺陷方面表现出了显著的临床效用。KD携带者筛查流程见图2。

推荐在出生缺陷的三级预防体系中对KD进行预防和筛查,以基因检测方法为主,当发现GALC基因致病性变异时,建议进行遗传咨询。

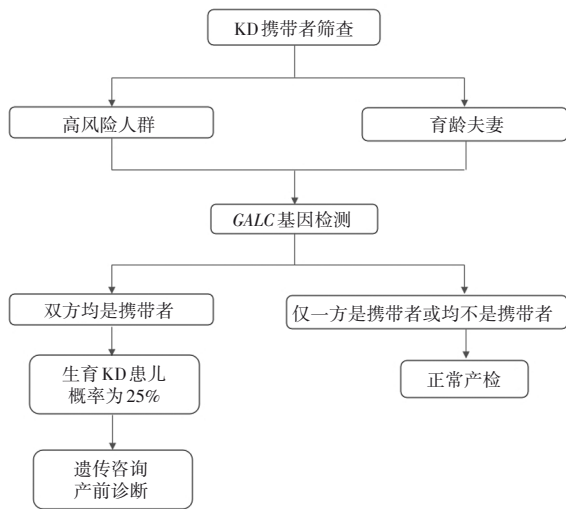


图2 KD携带者筛查流程

5.2 产前诊断和植入前遗传诊断

对于存在遗传风险高的妊娠情况(夫妻双方各携带 *GALC* 的两个已知致病变异),可以考虑进行植入前胚胎遗传学诊断或产前检测。建议在孕期进行绒毛活检或羊水穿刺,检测已知的 *GALC* 基因,以明确胎儿是否携带相同的 *GALC* 双等位基因变异。这样的检测可以提供准确的遗传信息,帮助家庭和医疗团队做出更加明智和个体化的决策。

6 小结

KD是一种以中枢和周围神经系统脱髓鞘病变为主要特征的溶酶体贮积病。婴儿型KD起病早、进展快,常导致早期死亡,因此早期诊断和干预至关重要。晚发型KD患者临床表现异质性大,诊断和管理具有挑战性。通过携带者筛查和产前诊断,可以有效降低KD患儿的出生率,应加强对高风险人群的遗传咨询和再生育指导。总之,本共识旨在提高我国相关专科医务人员对KD的诊疗水平,同时提高早期携带者筛查和产前干预意识以降低出生缺陷,有助于患者的早诊断和综合管理,改善患者的生活质量和预后,减轻家庭和疾病的负担。

利益冲突声明:专家组成员均声明无利益冲突。

执笔:龙泓羽(中南大学湘雅医院)、解媛媛(中南大学湘雅医院)

专家组成员名单(按专家姓名拼音排序):曹秉振(解放军总医院第一医学中心)、冯莉(中南大学湘雅医院)、郭军红(山西医科大学第一医院)、洪道俊(南昌大学第一附属医院)、胡凯(中南大学湘雅医院)、蒋海山(南方医科大学南方医院)、李蜀渝(中南大学湘雅医院)、梁德生(中南大学生命科学学院)、龙泓羽(中南大学湘雅医院)、龙莉莉(中南大学湘雅医院)、卢彦平(解放军总医院)、罗蓉(四川大学华西第二医院)、孟红梅(吉林大学第一医院)、

彭莹(湖南省妇幼保健院)、谈颂(四川省人民医院)、唐薇婷(中南大学湘雅医院)、王华(湖南省儿童医院)、王艺(复旦大学附属儿科医院)、吴丽文(湖南省儿童医院)、吴士文(解放军总医院)、肖波(中南大学湘雅医院)、杨飞(解放军总医院)、于生元(解放军总医院)、张杰文(河南省人民医院)、张如旭(中南大学湘雅三医院)、周罗(中南大学湘雅医院)、邹卉(济南市妇幼保健院)

参考文献

- [1] ORSINI JJ, ESCOLAR ML, WASSERSTEIN MP, et al. Krabbe disease[M]//ADAM MP, FELDMAN J, MIRZAA GM, et al. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle, 2018.
- [2] TURGEON CT, ORSINI JJ, SANDERS KA, et al. Measurement of psychosine in dried blood spots: a possible improvement to newborn screening programs for Krabbe disease[J]. J Inher Metab Dis, 2015, 38(5): 923-929.
- [3] BONGARZONE ER, ESCOLAR ML, GRAY SJ, et al. Insights into the pathogenesis and treatment of Krabbe disease[J]. Pediatr Endocrinol Rev, 2016, 13 Suppl 1: 689-696.
- [4] LIU HM. Ultrastructure of globoid leukodystrophy (Krabbe's disease) with reference to the origin of globoid cells[J]. J Neuropathol Exp Neurol, 1970, 29(3): 441-462.
- [5] JESIONEK-KUPNICKA D, MAJCHROWSKA A, KRAWCZYK J, et al. Krabbe disease: an ultrastructural study of globoid cells and reactive astrocytes at the brain and optic nerves[J]. Folia Neuropathol, 1997, 35(3): 155-162.
- [6] LUZI P, RAFI MA, WENGER DA. Structure and organization of the human galactocerebrosidase (*GALC*) gene[J]. Genomics, 1995, 26(2): 407-409.
- [7] ORSINI JJ, KAY DM, SAAVEDRA-MATIZ CA, et al. Newborn screening for Krabbe disease in New York State: the first eight years' experience[J]. Genet Med, 2016, 18(3): 239-248.
- [8] RAFI MA, LUZI P, CHEN YQ, et al. A large deletion together with a point mutation in the *GALC* gene is a common mutant allele in patients with infantile Krabbe disease[J]. Hum Mol Genet, 1995, 4(8): 1285-1289.
- [9] DE GASPERI R, GAMA SOSA MA, SARTORATO EL, et al. Molecular heterogeneity of late-onset forms of globoid-cell leukodystrophy[J]. Am J Hum Genet, 1996, 59(6): 1233-1242.
- [10] WENGER DA, RAFI MA, LUZI P. Molecular genetics of Krabbe disease (globoid cell leukodystrophy): diagnostic and clinical implications[J]. Hum Mutat, 1997, 10(4): 268-279.
- [11] WASSERSTEIN MP, ANDRIOLA M, ARNOLD G, et al. Clinical outcomes of children with abnormal newborn screening results for Krabbe disease in New York State[J]. Genet Med, 2016, 18(12): 1235-1243.
- [12] BARCZYKOWSKI AL, FOSS AH, DUFFNER PK, et al. Death rates in the U. S. due to Krabbe disease and related leukodystrophy and lysosomal storage diseases[J]. Am J Med

- Genet A, 2012, 158A(11): 2835-2842.
- [13] RAFI MA, LUZI P, ZLOTOGORA J, et al. Two different mutations are responsible for Krabbe disease in the Druze and Moslem Arab populations in Israel[J]. Hum Genet, 1996, 97(3): 304-308.
- [14] DUFFNER PK, BARCZYKOWSKI A, JALAL K, et al. Early infantile Krabbe disease: results of the world - wide Krabbe registry[J]. Pediatr Neurol, 2011, 45(3): 141-148.
- [15] KOMATSUZAKI S, ZIELONKA M, MOUNTFORD WK, et al. Clinical characteristics of 248 patients with Krabbe disease: quantitative natural history modeling based on published cases [J]. Genet Med, 2019, 21(10): 2208-2215.
- [16] GUPTA A, POE MD, STYNER MA, et al. Regional differences in fiber tractography predict neurodevelopmental outcomes in neonates with infantile Krabbe disease[J]. Neuroimage Clin, 2014, 7: 792-798..
- [17] DUNN HG, LAKE BD, DOLMAN CL, et al. The neuropathy of Krabbe's infantile cerebral sclerosis (globoid cell leucodystrophy)[J]. Brain, 1969, 92(2): 329-344.
- [18] DUFFNER PK, JALAL K, CARTER RL. The hunter's hope Krabbe family database[J]. Pediatr Neurol, 2009, 40(1): 13-18.
- [19] BELTRAN - QUINTERO ML, BASCOU NA, POE MD, et al. Early progression of Krabbe disease in patients with symptom onset between 0 and 5 months[J]. Orphanet J Rare Dis, 2019, 14(1): 46.
- [20] ESCOLAR ML, POE MD, MARTIN HR, et al. A staging system for infantile Krabbe disease to predict outcome after unrelated umbilical cord blood transplantation[J]. Pediatrics, 2006, 118(3): e879-e889.
- [21] TURGEON CT, ORSINI JJ, SANDERS KA, et al. Measurement of psychosine in dried blood spots: a possible improvement to newborn screening programs for Krabbe disease[J]. J Inherit Metab Dis, 2015, 38(5): 923-929.
- [22] MEIKLE PJ, RANIERI E, SIMONSEN H, et al. Newborn screening for lysosomal storage disorders: clinical evaluation of a two-tier strategy[J]. Pediatrics, 2004, 114(4): 909-916.
- [23] BASCOU N, DERENZO A, POE MD, et al. A prospective natural history study of Krabbe disease in a patient cohort with onset between 6 months and 3 years of life[J]. Orphanet J Rare Dis, 2018, 13(1): 126.
- [24] ESCOLAR M, LUGT MV, POE M, et al. P014: First-in-human phase 1/2 trial of intravenous FBX - 101 with cord blood transplantation increases GALC, brain and motor development in infantile Krabbe[J]. Genet Med Open, 2023, 1(S1): 100024.
- [25] KIDO J, SUGAWARA K, NAKAMURA K. Gene therapy for lysosomal storage diseases: current clinical trial prospects[J]. Front Genet, 2023, 14: 1064924.
- [26] ESCOLAR ML, POE M, SILVA ED, et al. *FBX* - 101, an intravenous *AAV* gene replacement therapy given after infusion of hematopoietic stem cells, extends efficacious dose ranging and corrects disease manifestations in Krabbe disease[J]. Mol Genet Metab, 2022, 135(2): S42.
- [27] DEL GROSSO A, GALLIANI M, ANGELLA L, et al. Brain-targeted enzyme - loaded nanoparticles: a breach through the blood-brain barrier for enzyme replacement therapy in Krabbe disease[J]. Sci Adv, 2019, 5(11): eaax7462.
- [28] BABCOCK MC, MIKULKA CR, WANG B, et al. Substrate reduction therapy for Krabbe disease and metachromatic leukodystrophy using a novel ceramide galactosyltransferase inhibitor[J]. Sci Rep, 2021, 11(1): 14486.
- [29] ULLOA - AGUIRRE A, JANOVICK JA, BROTHERS SP, et al. Pharmacologic rescue of conformationally - defective proteins: implications for the treatment of human disease[J]. Traffic, 2004, 5(11): 821-837.

责任编辑:龚学民