



# Démarche diagnostique devant une leucodystrophie métabolique de l'adulte



## Diagnostic approach to metabolic leukodystrophy in adults

F. Mochel

Département de génétique médicale d'AP-HP, DMU BioGeM, Centre de référence des maladies neurométaboliques et des leucodystrophies de l'adulte, Institut du Cerveau (ICM), Sorbonne université, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, Paris, France

### RÉSUMÉ

Les leucodystrophies métaboliques doivent être recherchées devant toute anomalie de la substance blanche non évocatrice d'une maladie inflammatoire ou vasculaire. Elles se présentent volontiers par des atteintes bilatérales et symétriques de la substance blanche, fasciculaires ou confluentes. Des analyses biochimiques doivent être réalisées en première intention, comprenant le dosage sanguin du cholestanol, de l'homocystéine, des acides gras à très longues chaînes, du lactate et de certaines enzymes – arylsulfatase A, galactocérébrosidase en particulier. Le diagnostic des leucodystrophies métaboliques est essentiel car certaines d'entre elles sont traitables par des petites molécules – xanthomatose cérébrotendineuse, troubles de reméthylation de l'homocystéine – ou par la greffe de cellules souches hématopoïétiques – adrénoleucodystrophie liée à l'X, leucodystrophie métachromatique, leucodystrophie liée au gène *CSF1R*.

© 2024 L'Auteur(s). Publié par Elsevier Masson SAS. Cet article est publié en Open Access sous licence CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

### SUMMARY

Metabolic leukodystrophies must be looked for in any white matter abnormality not suggestive of an inflammatory or vascular disease. Metabolic leukodystrophies commonly present as bilateral and symmetrical fascicular or confluent involvement of the white matter. Blood tests, including cholestanol, homocysteine, very long chain fatty acids, lactate and certain enzymes, arylsulfatase A and galactocerebrosidase in particular, are required first. Positive diagnosis is essential because certain metabolic leukodystrophies are treatable using small compounds – cerebrotendinous xanthomatosis, homocysteine remethylation disorders – or by hematopoietic stem cell transplantation – X-linked adrenoleukodystrophy, metachromatic leukodystrophy, *CSF1R*-related leukodystrophy.

© 2024 The Author(s). Published by Elsevier Masson SAS. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

### INTRODUCTION

Les leucodystrophies sont des maladies héréditaires de la substance blanche qui affectent principalement le développement et/ou le

maintien de la myéline dans le système nerveux central (SNC). Plus de 50 entités ont été décrites impliquant plus de 100 gènes [1]. Chaque leucodystrophie individuelle est rare, mais dans l'ensemble, les leucodystrophies

### MOTS CLÉS

Tests biochimiques  
Traitements  
Greffe de moelle osseuse

### KEYWORDS

Biochemical tests  
Therapies  
Bone marrow transplant

### Correspondance :

F. Mochel,

Département de génétique médicale, Centre de référence des leucodystrophies de l'adulte, Institut du Cerveau, 75013 Paris, France.

Adresse e-mail : [fanny.mochel@icm-institute.org](mailto:fanny.mochel@icm-institute.org)

ne sont pas si rares, atteignant une incidence d'au moins 1 naissance vivante sur 4700 [2]. Les leucodystrophies peuvent se manifester à tout âge, de l'enfance à tout âge de la vie adulte, avec une grande variabilité dans la progression de la maladie et la présentation clinique. Le plus souvent, les leucodystrophies conduisent à une détérioration neurologique sévère et à un décès prématuré. Les formes pédiatriques sont généralement les plus graves et d'évolution rapide, mais il existe des exceptions. Le diagnostic repose sur une combinaison de signes cliniques et radiologiques et est confirmé par des tests biochimiques et/ou génétiques. La survenue et la gravité des symptômes diffèrent selon chaque maladie, avec parfois une corrélation avec des variants pathogènes/ expression de protéines résiduelles.

Jusqu'à récemment, les leucodystrophies étaient classées en fonction des caractéristiques de l'IRM :

- hypomyélinisation (production de myéline absente/réduite) ;
- dysmyélinisation (myéline structurellement ou biochimiquement anormale) ;
- démyélinisation (perte et/ou destruction de la myéline précédemment déposée) ;
- maladies myélinolytiques (vacuolisation de la myéline).

Cette classification est encore largement utilisée et reste intéressante pour orienter les explorations biochimiques/génétiques. Cependant, elle ne prend pas en compte les mécanismes physiopathologiques conduisant aux altérations de la substance blanche. En effet, outre le dysfonctionnement des oligodendrocytes, d'autres types de cellules cérébrales jouent un rôle central dans la physiopathologie des leucodystrophies. Une nouvelle classification identifie ainsi les catégories suivantes : oligodendrocytopathies, astrocytopathies, microgliopathies, leuco-axonopathies et leuco-vasculopathies [3]. Cette classification a un impact important en termes d'options thérapeutiques, dont la greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) pour certaines d'entre elles. En effet, outre les oligodendrocytes, d'autres cellules gliales (astrocytes, microglies) et vasculaires (cellules endothéliales et péricytes) peuvent être altérées différemment dans chaque leucodystrophie [4]. De plus, en dehors du défaut génétique primaire, d'autres mécanismes contribuent de manière significative à la physiopathologie des leucodystrophies et à la neurodégénérescence associée, tels que le stress oxydatif, l'altération des fonctions mitochondriales et la neuro-inflammation [3,5–9].

La neuro-inflammation joue un rôle particulièrement important dans le processus neurodégénératif associé à un certain nombre de leucodystrophies. Bien que les mécanismes qui déclenchent la neuro-inflammation et les conséquences de ces changements inflammatoires soient différents pour chaque maladie, l'activation de la microglie et l'astrogliose génèrent un environnement neurotoxique par la sécrétion de cytokines, de chimiokines et de molécules pro-apoptotiques qui peuvent avoir un impact négatif sur la survie des cellules du SNC et contribuer à la pathologie cérébrale [10,11]. Surtout, il a été démontré que l'activation microgliale peut survenir avant même l'apparition de signes pathologiques typiques dans certaines leucodystrophies comme l'adréno-leucodystrophie liée à l'X (ALD-X), la leucodystrophie métachromatique ou la maladie de Krabbe [12,13].

Les leucodystrophies métaboliques impliquent des enzymes ou des transporteurs ayant un rôle dans le métabolisme cérébral. Contrairement aux autres leucodystrophies, il existe souvent des traitements pour les leucodystrophies métaboliques, ce d'autant que le diagnostic est réalisé à un stade précoce, voire

présymptomatique, de la maladie. Il est donc indispensable de savoir diagnostiquer ces maladies, même si elles sont rares, en raison du pronostic vital en jeu pour les patients et leurs apparentés. Pour certaines leucodystrophies métaboliques parmi les plus fréquentes, la GCSH peut sauver des vies [14–16].

## ÉTABLIR LE DIAGNOSTIC D'UNE LEUCODYSTROPHIE MÉTABOLIQUE

### Suspecter une leucodystrophie ou maladie héréditaire de la substance blanche

La première étape est de savoir évoquer une leucodystrophie devant des anomalies de la substance blanche – hypersignal T2 et FLAIR – à l'imagerie cérébrale. Les atteintes des leucodystrophies sont volontiers bilatérales et symétriques, parfois fasciculaires ou confluentes, et prennent rarement le contraste – à l'exception notamment des formes cérébrales d'ALD-X. Ces caractéristiques les distinguent des lésions asymétriques, plutôt ovoïdes, d'âges différents et prenant souvent le contraste de maladies neuro-inflammatoires acquises telles que la sclérose en plaques. Les anomalies de la substance blanche des leucodystrophies métaboliques sont par ailleurs souvent distinctes des atteintes vasculaires touchant les capsules externes, les lobes temporaux, le tronc cérébral et les noyaux gris, et typiquement associées à des micro-saignements.

### S'orienter vers une leucodystrophie démyélinisante

Les leucodystrophies métaboliques sont en grande majorité des atteintes démyélinisantes de la substance blanche dont les caractéristiques à l'imagerie sont un hyposignal T1 associé à un hypersignal T2 ou FLAIR. Cette classification historique permet notamment de les distinguer des leucodystrophies hypomyélinisantes, caractérisées par un iso, voire hypersignal T1 des lésions, et qui débutent le plus souvent chez l'enfant. Cependant, il ne faut pas méconnaître certaines leucodystrophies hypomyélinisantes débutant à l'âge adulte [17], dont l'imagerie retrouve souvent une mauvaise différenciation diffuse en séquence FLAIR de la substance blanche et de la substance grise. Les leucodystrophies hypomyélinisantes les plus fréquemment rencontrées chez l'adulte sont [18] :

- les variants pathogènes du gène *PLP1*, liés au chromosome X, parfois responsables de paraparésie spastique et troubles proprioceptifs chez les femmes, et qui se présentent volontiers chez les hommes par des dystonies et des troubles psychiatriques ;
- les variants pathogènes du gène *GJA1*, de transmission autosomique dominante, et associés à des anomalies squelettiques reconnaissables – syndactylie des doigts et des orteils, clinodactylie des doigts notamment ;
- les variants pathogènes du gène *POLR3A* (Fig. 1), de transmission autosomique récessive, associés à un hypogonadisme hypogonadotrope et souvent une atrophie cérébelleuse ; des variants de ce gène sont également retrouvés chez des patients avec ataxie cérébelleuse sans anomalie de la substance blanche ;
- les variants pathogènes du gène *TUBB4A*, de transmission autosomique dominante, également responsables de dystonie à prédominance laryngée (dite DYT4).

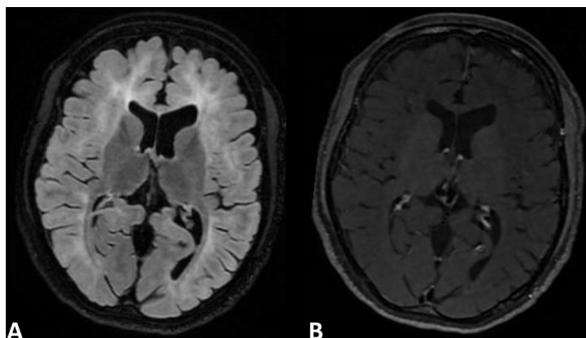


Figure 1. Imagerie cérébrale d'une patiente de 21 ans avec variants pathogènes du gène *POLR3A*. Séquence axiale FLAIR retrouvant (A) un hypersignal de faible intensité et diffus de la substance blanche, remontant jusqu'aux fibres en U, associé à (B) un isosignal sur la séquence axiale T1, caractéristiques d'une hypomyélinisation cérébrale.

## Exclure une leucodystrophie avec cavitations ou avec calcifications

Devant une atteinte bilatérale et symétrique de la substance blanche, présentant un hypersignal T2 ou FLAIR et un hyposignal T1 à l'IRM, il est également important de rechercher des cavitations et des calcifications – pour ces dernières, le scanner cérébral est plus sensible et recommandé dans l'exploration de toute leucodystrophie. En effet, ces éléments peuvent orienter d'emblée vers deux autres groupes de leucodystrophies :

- les leucodystrophies cavitaires en rapport avec des variants pathogènes du complexe eIF2B, aussi appelées *vanishing white matter* [19,20]. Les variants pathogènes les plus fréquents chez l'adulte sont retrouvés dans les gènes *EIF2B3* et *EIF2B5* (Fig. 2), et appartiennent au groupe des ovario-leucodystrophies, caractérisées chez les femmes par une insuffisance ovarienne précoce associée à la leucodystrophie ;
- les leucodystrophies en rapport avec des anomalies immunogénétiques dans les gènes situés sur la cascade de l'interféron  $\gamma$ , aussi appelées interféronopathies – anciennement syndrome d'Aicardi-Goutières [21–23]. Ces leucodystrophies sont associées à la présence de calcifications

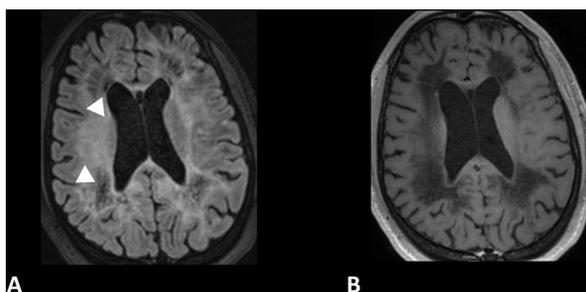


Figure 2. Imagerie cérébrale d'une patiente de 31 ans avec variants pathogènes du gène *EIF2B5*. Séquence axiale FLAIR retrouvant (A) un hypersignal symétrique, diffus et confluent de la substance blanche, avec lésions cavitaires (triangles), associé à (B) un hyposignal sur la séquence axiale T1 et une atrophie cérébrale, caractéristiques des *vanishing white matter diseases*.

cérébrales et de nombreux signes extra-neurologiques, et sont caractérisées par une élévation anormale des taux d'interféron  $\gamma$  dans le liquide céphalo-rachidien.

## Réaliser des explorations métaboliques de première intention

Toutes les leucoencéphalopathies répondant aux critères ci-dessus doivent conduire à réaliser un ensemble de dosages biochimiques afin de rechercher certaines leucodystrophies métaboliques. À noter que les leucodystrophies avec biomarqueurs métaboliques sont celles pour lesquelles il existe souvent un traitement. Malgré l'essor important de la génétique moléculaire en neurologie, ces biomarqueurs restent des tests diagnostiques de première intention en raison de leur rapidité de rendu de résultats et de leur spécificité. Il s'agit en particulier des dosages suivants :

- cholestanol plasmatique, qui permet le diagnostic de la **xanthomathose cérébrotendineuse** ;
- homocystéinémie, qui permet le diagnostic des **troubles de reméthylation de l'homocystéine**, et en particulier les déficits en méthylène-tetrahydrofolate réductase (MTHFR) et en cobalamine C (CblC) ;
- acides gras à très longues chaînes, acides phytanique et pristanique plasmatiques, qui permettent le diagnostic d'**adréno-leucodystrophie liée à l'X**, et plus largement de maladies péroxysomales pouvant conduire à des leucodystrophies ;
- activité enzymatique sanguine de l'arylsulfatase A et sulfatidurie, qui permet le diagnostic de **leucodystrophie métachromatique** ;
- activité enzymatique sanguine de la galactocérébrosidase, qui permet le diagnostic de **maladie de Krabbe** ;
- lactacidémie, qui peut être élevée dans les leucodystrophies en lien avec les maladies mitochondriales dont l'encéphalopathie myo-neuro-gastro-intestinale désignée par l'acronyme **MNGIE** (*mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy*, OMIM #603041). Attention, une lactacidémie normale n'exclue pas une maladie mitochondriale ; par ailleurs, la leucodystrophie MNGIE est souvent associée à d'autres signes cliniques reconnaissables dont un ptosis avec ophtalmoplégie, une neuropathie périphérique démyélinisante et un tableau digestif sévère à type de pseudo-obstruction intestinale chronique avec dénutrition ;
- chromatographie des acides organiques urinaires, qui permet le diagnostic d'aciduries organiques associées à des leucodystrophies, en particulier l'acidurie glutarique de type 1 et la leucodystrophie L-2-hydroglutarique – toutes deux souvent responsables de troubles du neurodéveloppement avec macrocéphalie mais des formes adultes motrices ont été décrites ;
- activités enzymatiques de l' $\alpha$ - et de la  $\beta$ -mannosidase, pour détecter les déficits dans ces enzymes, souvent associées chez l'enfant à des troubles du neurodéveloppement avec surdité et atteinte osseuse, mais des formes adultes motrices ont été rapportées.

Les pathologies indiquées en caractères gras sont des leucodystrophies métaboliques traitables.

## Étendre les investigations au diagnostic moléculaire

Que ce bilan biochimique de première intention permette d'établir un diagnostic ou non, il est nécessaire de compléter

les explorations par des analyses génétiques moléculaires. En cas d'anomalie biochimique, l'analyse génétique est souvent ciblée sur le gène en question – par exemple, en cas d'élévation plasmatique isolée des acides gras à très longues chaînes, séquençage du gène *ABCD1* de l'ALD-X. En cas de bilan biochimique normal, l'étude d'un panel de plusieurs centaines de gènes responsables de leucodystrophies est recommandée chez l'adulte, avant d'envisager des analyses de séquençage à haut débit de type exome ou (de plus en plus souvent) génome car ces dernières nécessitent l'analyse simultanée de l'ADN des parents du patient – ce qui est peut-être une limite en neurologie adulte. La confirmation génétique est par ailleurs indispensable pour la réalisation du conseil génétique dans la famille. En effet, en fonction du mode de transmission, la fratrie, les parents et/ou les oncles, tantes et cousins du patient peuvent bénéficier d'un diagnostic précoce d'une leucodystrophie métabolique pour laquelle un traitement peut alors être initié dans les meilleures conditions.

## LEUCODYSTROPHIES MÉTABOLIQUES TRAITABLES PAR PETITES MOLÉCULES

### Xanthomatose cérébrotendineuse

La xanthomatose cérébrotendineuse (OMIM #213700) est une maladie autosomique récessive. Les patients atteints de xanthomatose cérébrotendineuse présentent généralement l'association de symptômes neuropsychiatriques et extra-neurologiques tels qu'une cholestase infantile ou un dysfonctionnement hépatique, une cataracte, des xanthomes du tendon d'Achille, une diarrhée chronique, une ostéoporose, une artériosclérose prématurée et des maladies cardiovasculaires [24]. Les symptômes neurologiques peuvent comprendre des troubles d'apprentissage et/ou des troubles du spectre autistique, une paralysie spastique, une ataxie cérébelleuse, une neuropathie périphérique, une atteinte bulbaire, une épilepsie, un syndrome parkinsonien, une démence et/ou des troubles psychiatriques [24]. Dans une méta-analyse de 91 publications regroupant 194 patients atteints de xanthomatose cérébrotendineuse, l'atteinte corticospinale (59,8 %) et l'ataxie cérébelleuse (58,8 %) étaient les manifestations neurologiques les plus fréquentes, suivies du déclin cognitif (46,4 %), et de la déficience intellectuelle (35,0 %) [25]. Dans notre étude d'histoire naturelle, nous avons souligné que la diarrhée se développe souvent au cours de la première année de vie, la cataracte et les difficultés scolaires entre 5 et 15 ans, précédant généralement d'environ une décennie l'apparition de symptômes moteurs ou psychiatriques [26]. Bien que certains patients puissent présenter des troubles autistiques au début de l'évolution de la maladie [27], il existe une fenêtre thérapeutique critique chez la plupart des patients avant l'apparition de symptômes neuropsychiatriques invalidants [28]. La possibilité d'inverser le processus physiopathologique chez les patients atteints de xanthomatose cérébrotendineuse souligne que la maladie doit être diagnostiquée le plus tôt possible. Pour y parvenir, un indice de suspicion clinique a été proposé [29]. La xanthomatose cérébrotendineuse doit être recherchée par un dosage de cholestanol plasmatique et confirmée par l'identification de deux variants bi-alléliques pathogènes (composé hétérozygote ou homozygote) du gène *CYP27A1*.

L'acide chénodéoxycholique (CDCA) reste le traitement de choix dans la xanthomatose cérébrotendineuse car il règle

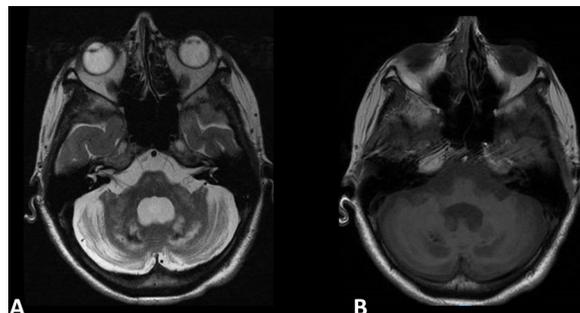


Figure 3. Imagerie cérébrale d'une patiente de 45 ans avec variants pathogènes du gène *CYP27A1*. Séquence axiale T2 écho de gradient retrouvant (A) un hypersignal au sein d'un hypersignal des noyaux dentelés, associé à (B) un hyposignal sur la séquence axiale T1, évocateurs de calcifications et reflétant une atteinte sévère de xanthomatose cérébrotendineuse.

négativement le CYP7A, rétablit le déséquilibre entre le CDCA et l'acide cholique, et est le seul médicament qui a montré jusqu'à présent des effets bénéfiques sur les symptômes neurologiques [24,30]. L'apport exogène de CDCA agit par rétrocontrôle inhibiteur sur la synthèse endogène des acides biliaires et du cholestanol. Cela réduit considérablement les concentrations plasmatiques de cholestanol chez les patients et empêche son accumulation dans les tissus [31]. Alors que les premières études portant sur l'évaluation du CDCA ont rapporté une nette amélioration clinique à court terme chez la plupart des patients [31,32], les études à long terme ont plutôt observé une stabilisation clinique [28,33,34] mais, parfois, une détérioration neurologique [35]. La réponse au traitement dépend en fait fortement du moment où la CDCA est initié [36]. Dans une cohorte de 56 patients hollandais traités par CDCA avec une durée de suivi médiane de 8 ans (6 mois à 31,5 ans), les symptômes neurologiques, évalués par les scores modifiés de l'échelle de Rankin et de l'échelle EDSS (*Expanded Disability Status Scale*) régressaient chez tous les patients traités avant l'âge de 24 ans [36]. En revanche, 61 % des patients traités après l'âge de 24 ans ont présenté une détérioration neurologique, et en particulier un syndrome parkinsonien résistant au traitement [36]. Ces observations ont été confortées par une cohorte de 43 patients aux États-Unis [37], et notre cohorte française [38]. La présence de lésions cavitaires dans le noyau dentelé est de mauvais pronostic pour la réponse au CDCA (Fig. 3).

### Troubles de reméthylation de l'homocystéine

Le déficit en 5,10-méthyltétrahydrofolate réductase (MTHFR) (OMIM #607093) est un trouble autosomique récessif affectant la reméthylation de l'homocystéine en méthionine. Le déficit en MTHFR se manifeste généralement au cours de la période néonatale par une encéphalopathie sévère, une microcéphalie, des convulsions, des problèmes d'alimentation et une hypotonie musculaire [39,40]. Cependant, les formes adultes de la maladie sont peu connues, souvent rapportées sous forme de cas cliniques isolés. Nous avons étudié une série de 14 patients ayant un début à l'âge adulte [41]. Alors que les symptômes initiaux étaient principalement représentés par des troubles de la marche et des difficultés cognitives

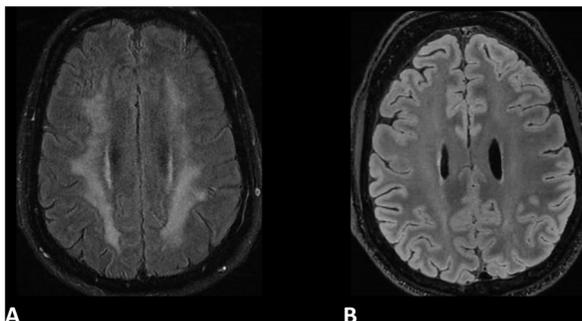


Figure 4. Imagerie cérébrale d'un patient de 48 ans avec variants pathogènes du gène *MTHFR*. Séquences axiales FLAIR retrouvant (A) un hypersignal diffus, confluent et d'intensité modérée de la substance blanche, qui présente une évolution favorable (B) sous traitement métabolique, dans le cadre d'un trouble de reméthylation de l'homocystéine.

légères à modérées, ils n'étaient souvent pas un motif de consultation. Sans traitement, l'état des patients s'est donc détérioré avec un déclin cognitif, une aggravation des difficultés de marche, des convulsions et des symptômes psychiatriques, conduisant finalement au diagnostic de déficit en *MTHFR* [41]. Le délai moyen entre les premiers symptômes et le diagnostic était de 14 ans. Globalement, les patients adultes avec déficit en *MTHFR* présentaient des troubles cognitifs, des troubles moteurs, des manifestations psychiatriques et une épilepsie, associés à des anomalies diffuses de la substance blanche l'IRM cérébrale. Des événements thromboemboliques étaient présents chez 28 % de nos patients, 43 % présentaient des manifestations ophtalmologiques, et 43 % des patients étaient en surpoids. L'apparition et la gravité de la maladie n'étaient pas corrélées aux taux d'homocystéine au moment du diagnostic.

Même dans ce groupe de patients présentant un diagnostic tardif et des symptômes chroniques, le traitement métabolique a permis de diminuer les taux d'homocystéinémie, d'améliorer la plupart des manifestations aiguës et de stabiliser les symptômes chroniques [41]. Les recommandations internationales les plus récentes [42] indiquent que la bétaine est le seul traitement dont l'efficacité est prouvée [42] tandis que l'acide folinique, la vitamine B12, la méthionine et la L-carnitine n'ont pas encore démontré leur efficacité – sauf chez les patients présentant des carences. Il est intéressant de noter que les anomalies de la substance blanche peuvent régresser de façon importante sous traitement métabolique (Fig. 4).

Le diagnostic différentiel d'une leucodystrophie avec hyperhomocystéinémie est le déficit en Cobalamine C (OMIM #609831), caractérisé par une élévation d'acide méthylmalonique sur la chromatographie des acides organiques urinaires, et dont le traitement repose majoritairement sur l'hydroxycobalamine par voie intramusculaire.

### Adrénoleucodystrophie liée à l'X

L'adrénoleucodystrophie liée à l'X (ALD-X, OMIM #300100) est une maladie métabolique péroxysomale liée à l'X associant une atteinte neurologique et surrénalienne. L'ALD-X résulte de variants pathogènes dans le gène *ABCD1* et de la perte de fonction de la protéine ALD (une protéine transmembranaire

peroxysomale) qui en découle. Cela conduit à une dégradation anormale et une accumulation d'acides gras à très longues chaînes dans le plasma et les tissus. Le marqueur biochimique de la maladie est l'augmentation des acides gras à très longues chaînes dans le plasma. L'ALD-X est la leucodystrophie génétique la plus fréquente chez les hommes de tous âges (incidence de 1/17 000). Les patients de sexe masculin affectés peuvent développer trois syndromes cliniques principaux, isolés ou associés, sans corrélation manifeste génotype-phénotype [43–45] :

- la myélonéuropathie qui débute habituellement entre 20 et 40 ans, avec une pénétrance complète au-delà de 60 ans chez l'homme, et peut également survenir chez les femmes hétérozygotes [45–47] ;
- l'insuffisance surrénalienne primaire, qui débute souvent dès l'enfance mais peut survenir à tout âge [48], et qui est présente chez 80 % des sujets de sexe masculin ;
- la forme cérébrale (CALD), une leucodystrophie inflammatoire à évolution rapide qui peut survenir à tout âge [49,50].

La CALD est la manifestation la plus grave de l'ALD-X. Cette leucodystrophie dévastatrice se présente classiquement sous une forme insidieuse suivie d'une détérioration neurologique rapide pouvant conduire en quelques mois à quelques années à un décès prématuré. La CALD peut survenir dès l'enfance, apparaissant entre 3 et 12 ans et touchant 35 à 40 % des garçons. Chez l'adulte, plus de 50 % des patients atteints d'AMN développent une CALD sur une période de 10 ans [51]. Ainsi, la majorité des sujets de sexe masculin avec ALD-X développeront une CALD. Les formes cérébrales de l'adulte peuvent soit survenir d'emblée chez des hommes asymptomatiques sur le plan neurologique, mais présentant souvent une atteinte surrénalienne, soit chez des hommes présentant une myélonéuropathie. L'atteinte démyélinisante cérébrale peut donc se manifester soit par une atteinte motrice et/ou cognitive inaugurale rapidement progressive, soit par une aggravation motrice ou une détérioration psychiatrique et/ou cognitive chez un patient avec myélonéuropathie (Fig. 5). Chez un homme porteur d'un variant pathogène du gène *ABCD1*, les signes d'alerte devant notamment faire rechercher en urgence une forme cérébrale et donc réaliser une IRM en urgence sont (liste non exhaustive) :

- l'apparition de troubles du comportement, y compris un syndrome dépressif et des conduites addictives ;

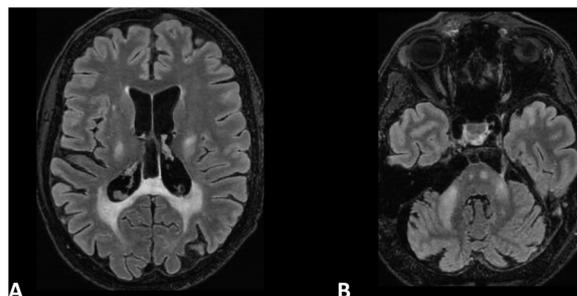


Figure 5. Imagerie cérébrale d'un patient de 22 ans avec variant pathogène du gène *ABCD1*. Séquence axiale FLAIR retrouvant (A) un hypersignal des régions pariéto-occipitales, du splénum du corps calleux et des centres semi-ovales, s'étendant (B) au tronc cérébral, pédoncules cérébelleux et substance blanche cérébelleuse, dans le cadre d'une forme cérébrale d'adrénoleucodystrophie liée à l'X.

- un déclin cognitif pouvant débuter par des troubles dyséxécutifs avec difficultés professionnelles nouvelles et/ou retentissement dans la vie quotidienne noté par la famille ;
- des troubles moteurs non évocateurs d'une myélonéuropathie, en particulier un syndrome cérébelleux et/ou des manifestations extrapyramidales ;
- une aggravation rapide de l'atteinte pyramidale, inhabituelle pour une myélonéuropathie ;
- des troubles auditifs ou visuels.

Bien que la GCSH soit le traitement de référence de la CALD, une petite molécule appelée lériglitazone offre des perspectives thérapeutiques importantes dans l'ALD-X, en particulier chez les hommes atteints de CALD. En effet, dans un essai randomisé contrôlé en double aveugle chez 116 hommes présentant une AMN, la lériglitazone a permis une diminution significative d'apparition de formes cérébrales sur 2 ans comparativement au placebo [52]. Une étude randomisée contrôlée est en cours afin de tester le potentiel de la lériglitazone à stabiliser l'atteinte cérébrale inflammatoire chez les adultes présentant une CALD et non éligibles à la GCSH.

## LEUCODYSTROPHIES POUVANT BÉNÉFICIER D'UNE GREFFE DE CELLULES SOUCHES HÉMATOPOÏÉTIQUES

### Mode d'action de la greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH)

Après une transplantation de cellules souches hématopoïétiques, une fraction des cellules dérivées du donneur de la lignée myélomonocytaire est capable de migrer vers le SNC, de traverser la barrière hémato-encéphalique, puis de se différencier localement pour former des microglies périvasculaires et parenchymateuses [53,54]. Ainsi, après la GCSH, les cellules microgliales sont continuellement reconstituées par des précurseurs myéloïdes dérivés de la moelle osseuse, présents dans l'ensemble du SNC [54]. Ce processus peut prendre des mois (jusqu'à 9 à 12 mois) en raison du renouvellement lent et progressif des microglies [55,56]. Il a par ailleurs été récemment démontré que la chimiothérapie au busulfan, couramment utilisée pour la myéloablation, provoque une sénescence microgliale, ce qui peut permettre une niche permissive pour la greffe de macrophages périphériques dans le cerveau [57]. Après GCSH, les cellules dérivées du donneur peuvent agir dans le SNC selon divers mécanismes [58] :

- remplacement des cellules microgliales primaires défectueuses de l'hôte : dans ce cas, la GCSH peut être considérée comme une pure « thérapie cellulaire » ;
- restauration de la fonction normale des microglies pouvant agir sur la neuroinflammation, lorsque la neuroinflammation est un mécanisme secondaire ;
- source efficace de production d'enzymes fonctionnelles, permettant une correction croisée de l'enzyme manquante dans les cellules neuronales et gliales résidentes voisines, pour les maladies impliquant des enzymes sécrétées (leucodystrophie métachromatique et maladie de Krabbe) ;
- réinitialisation du système immunitaire périphérique, qui peut modifier l'environnement et moduler l'immunité du SNC.

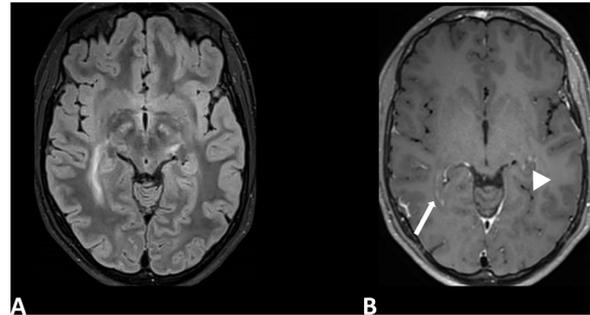


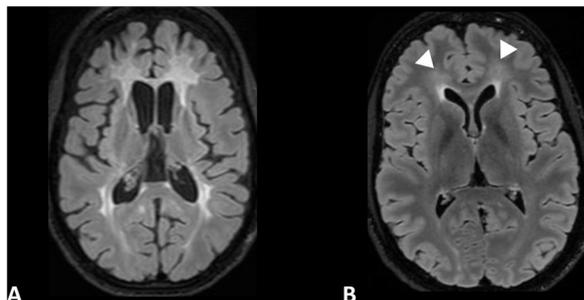
Figure 6. Imagerie cérébrale d'un patient de 61 ans avec variant pathogène du gène *ABCD1*. Séquence axiale FLAIR retrouvant (A) un hypersignal de la corne occipitale droite et des faisceaux cortico-spinaux du tronc cérébral, associé à (B) une prise de contraste (flèche et triangle) sur la séquence axiale T1 après injection de gadolinium, et précédant les manifestations cliniques.

### Adrénoleucodystrophie liée à l'X

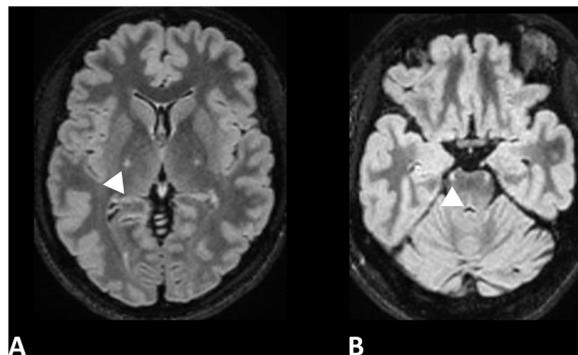
La GCSH allogénique est considérée comme le traitement de référence pour la CALD [44,59,60]. Si elle est réalisée suffisamment tôt, lorsque la démyélinisation cérébrale est minime et les symptômes cliniques minimes ou absents (Fig. 6), la GCSH peut arrêter le processus de démyélinisation neuroinflammatoire, stabiliser la maladie neurologique et améliorer la survie à long terme avec une très bonne qualité de vie chez les garçons ou les hommes affectés [50,61–63]. Contrairement aux enfants, un bénéfice clinique peut encore être observé chez les adultes présentant une charge lésionnelle modérée [64,65]. Néanmoins, il est essentiel que tout garçon ou homme atteint d'ALD-X bénéficie d'un suivi régulier par IRM cérébrale afin de détecter l'apparition de lésions cérébrales précoces – tous les 6 mois entre 2 et 12 ans, puis annuellement après 12 ans, sans limite d'âge chez l'adulte. Les facteurs de mauvais pronostic de la GCSH dans la CALD de l'adulte sont un score EDSS > 6, une atteinte bilatérale des capsules internes, des troubles cognitifs et des symptômes cérébelleux [64,65]. À noter que la GCSH ne peut être réalisée au-delà de 50–55 ans en raison de la toxicité des protocoles myéloablatifs nécessaires à la réalisation de GCSH non tumorales. Cela souligne d'autant l'intérêt de nouveaux traitements tels que possiblement la lériglitazone. D'autre part, la GCSH allogénique n'a aucun effet thérapeutique sur l'insuffisance surrénalienne et il est peu probable qu'elle ait un effet sur la myélonéuropathie, mais les données sont insuffisantes pour fournir une réponse définitive.

### Leucodystrophie métachromatique

La leucodystrophie métachromatique (OMIM #250100), causée par des mutations du gène *ARSA* codant pour l'arylsulfatase A (*ARSA*) – et rarement par des mutations du gène *PSAP* codant pour la saposine-B (nécessaire à l'activité de l'*ARSA*) – est une maladie lysosomale parmi les leucodystrophies métaboliques avec une incidence estimée entre 1/40 000 et 1/170 000. Le déficit en *ARSA* entraîne une accumulation intra-lysosomale de sulfatides (sphingolipides majeurs représentant 30 % du contenu lipidique de la myéline), principalement dans le SNC et le système nerveux périphérique, avec



**Figure 7.** Imagerie cérébrale de patients adultes avec variants pathogènes du gène *ARSA*. Séquences axiales FLAIR chez une patiente de 33 ans avec troubles cognitifs sévères retrouvant (A) un hypersignal symétrique, diffus et confluent de la substance blanche, comparativement à (B) un apparenté asymptotique de 29 ans qui présente un début d'atteinte des régions frontales (triangles).



**Figure 8.** Imagerie cérébrale d'un patient de 27 ans avec variants pathogènes du gène *GALC*. Séquences axiales FLAIR retrouvant (A) un hypersignal localisé du bras postérieur des capsules internes (triangle) et (B) des faisceaux cortico-spinaux du tronc cérébral (triangle), caractéristiques d'une maladie de Krabbe de l'adulte.

démyélinisation et dégénérescence neuronale ultérieures. Les premiers symptômes peuvent se développer de l'enfance à l'âge adulte, conduisant, dans les formes les plus graves, à une maladie dévastatrice avec un déclin moteur et cognitif rapide (Fig. 7), un état végétatif en quelques mois et une mort prématurée. La leucodystrophie métachromatique est classée en formes infantiles, juvéniles et adultes [66,67]. L'histoire naturelle des formes adultes, rares et dont l'évolution est très variable, est peu décrite [66,68]. Les patients présentent généralement des symptômes cognitifs et/ou psychiatriques, suivis d'une détérioration motrice – parfois des années après. Il existe une corrélation relative entre le phénotype, le génotype et l'activité résiduelle enzymatique [69,70].

La GCSH montre de meilleurs résultats chez les patients pré- ou peu symptomatiques (Fig. 7). Une revue de la littérature a analysé 26 patients issus de 7 études comprenant des évaluations cognitives et des données IRM. L'apparition des symptômes variait entre 16 et 41 ans [71]. Parmi ces 26 cas, 6 patients (23 %) sont décédés de complications liées à la GCSH (4 dues à une complication du greffon, 1 à la progression de la maladie, 1 pour une cause inconnue) et 2 patients (8 %) ont subi un rejet du greffon. Sur les 18 patients restants, les auteurs ont estimé que 2 patients (8 %) se sont améliorés après GCSH, 13 patients (50 %) se sont stabilisés et 3 patients (11 %) se sont détériorés [71]. Comme l'ALD-X, la GCSH n'a aucun effet thérapeutique sur la neuropathie périphérique et les complications de la vésicule biliaire qui doivent être surveillées séparément.

### Maladie de Krabbe

La maladie de Krabbe (OMIM # 245200, incidence comprise entre 1/100 000 et 1/250 000 naissances vivantes) est une maladie lysosomale autosomique récessive causée principalement par des mutations du gène *GALC*, codant pour l'enzyme lysosomale galactocérébrosidase (*GALC*), et rarement par des mutations du *PSAP*, gène codant pour la saposine-A (requis pour l'activité *GALC*). La maladie de Krabbe peut se développer de la petite enfance à l'âge adulte et est classée, comme la leucodystrophie métachromatique, en formes infantiles, juvéniles et adultes [72–74]. Dans les formes juvéniles et adultes [73], les symptômes neurologiques comprennent une paraparésie spastique, une atrophie

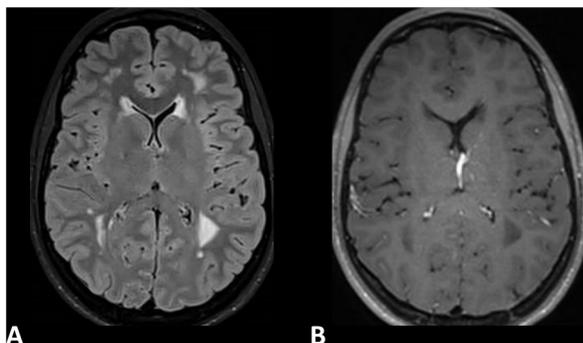
optique, et plus rarement une ataxie cérébelleuse, des troubles du comportement et un déclin cognitif. Les anomalies à l'IRM cérébrale peuvent être très discrètes (Fig. 8) et la maladie de progression très lente sur des décennies.

La GCSH n'a été réalisée que chez très peu d'adultes atteints de maladie de Krabbe [75,76]. En effet, la plupart des patients adultes le plus souvent présentent une paraparésie spastique mais peu d'évènements potentiellement mortels et, globalement, un déclin cognitif moindre que la leucodystrophie métachromatique [77]. Jusqu'à présent, les résultats de la GCSH dans la KD de l'adulte sont plutôt encourageants avec une stabilisation de la maladie et une amélioration neurologique, en particulier les troubles proprioceptifs. À mesure que les protocoles de GCSH s'améliorent et que la toxicité diminue, ce traitement sera peut-être proposé à davantage d'adultes atteints de maladie de Krabbe, en particulier au stade précoce de la maladie.

### Leucodystrophie liée au gène *CSF1R*

La leucodystrophie liée au gène *CSF1R* n'est pas une leucodystrophie métabolique à proprement parler, mais une leucodystrophie à savoir rechercher (OMIM # 221820) car relativement fréquente chez l'adulte [78], s'apparentant le plus à la sclérose en plaques en termes d'imagerie cérébrale (Fig. 9), et potentiellement traitable par la GCSH. Il s'agit d'une maladie neurodégénérative grave entraînant la mort généralement quelques années après l'apparition des symptômes [79]. En dehors de la sclérose en plaques [80], cette leucodystrophie est souvent diagnostiquée à tort comme une démence frontotemporale, une leucoencéphalopathie vasculaire ou, parfois, une maladie de Parkinson. Les patients présentent le plus souvent un déclin cognitif, des troubles du comportement, et une atteinte pyramidale et bulbaire associés à des lésions asymétriques de la substance blanche [81]. Des atteintes extrapyramidales sont possibles. On distingue habituellement les formes à début moteur des formes à début cognitif.

La leucodystrophie liée au gène *CSF1R* est une microgliopathie primaire causée par une haploinsuffisance du récepteur du facteur 1 stimulant les colonies (*CSF1R*) [82]. La transmission est autosomique dominant mais la pénétrance est



**Figure 9.** Imagerie cérébrale d'une patiente de 30 ans avec variant pathogène du gène *CSF1R*. Séquence axiale FLAIR retrouvant (A) des hypersignaux localisés ou confluents, asymétriques des régions pariétales et frontales, associés à (B) des hyposignaux sur la séquence axiale T1.

incomplète [83]. Les cas sporadiques proviennent fréquemment de mutations *de novo* [84]. Dans des conditions physiologiques, *CSF1R* est principalement exprimé dans les macrophages et la microglie [85]. *CSF1R* est essentiel au développement, à la maintenance et à l'activation de la microglie [85]. La GCSH apparaît donc comme une thérapie très pertinente dans cette leucodystrophie en corrigeant l'haploinsuffisance du *CSF1R* dans les macrophages et, à terme, dans la microglie [79]. Un premier patient ALSP, diagnostiqué à tort comme leucodystrophie métachromatique, serait stable 15 ans après avoir bénéficié d'une GCSH [86]. En 2016, nous avons greffé une patiente de 33 ans présentant une spasticité sévère 18 mois après l'apparition de ses symptômes. La greffe a permis une stabilisation complète de la maladie, y compris l'absence de trouble cognitif [87]. Depuis lors, 10 patients ont été rapportés après GCSH [88–90]. Deux patients ont eu une GCSH allogénique d'intensité réduite en raison de leur âge et ont montré une stabilisation clinique partielle avec une cognition stable mais une diminution des capacités de déambulation, en partie liée au parkinsonisme [88]. Dans la plus grande série rapportée jusqu'à présent ( $n = 7$  patients), 2 patients se sont améliorés, 2 patients se sont stabilisés, 3 patients se sont détériorés dont deux en raison d'une réaction du greffon contre l'hôte [89]. Il semble que les patients présentant une atteinte principalement motrice sont davantage susceptibles de bénéficier de la GCSH que les patients présentant des altérations cognitives [91].

## CAS PARTICULIER DES ATTEINTES MÉDULLAIRES

En dehors du scanner cérébral, l'exploration d'une leucodystrophie doit comprendre une imagerie médullaire afin de rechercher des signes d'orientation diagnostique [92]. Il peut s'agir soit d'anomalies de signal (fasciculaire ou non) intramédullaire, soit d'atrophie médullaire étagée ou diffuse.

## Rechercher un déficit en biotidase en première intention

Le déficit en biotidase est une maladie autosomique récessive (OMIM #253260) qui doit être recherchée devant toute

anomalie de signal médullaire, fasciculaire ou non, ce d'autant qu'elle est associée à une atrophie optique. C'est un diagnostic différentiel des neuromyérites optiques [93–96]. La maladie est traitable par une simple supplémentation en biotine qui peut conduire à une réversibilité des symptômes à condition d'être initiée suffisamment tôt. Le diagnostic peut être évoqué à partir de l'hyperlactatorrachie et des anomalies identifiées sur la chromatographie des acides organiques urinaires, mais le dosage de la biotidase dans le sang permet un diagnostic de certitude.

## Autres maladies métaboliques touchant la moelle épinière

### Troubles de reméthylation de l'homocystéine

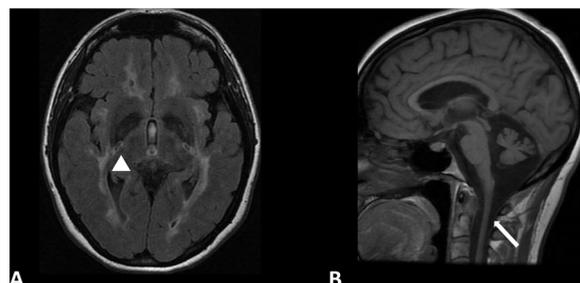
Le déficit en MTHFR mais également les déficits en cobalamines (en particulier Cobalamine C) peuvent donner des anomalies de signal médullaire en plus de l'atteinte de la substance blanche sus-tentorielle. L'hyperhomocystéinémie est un excellent marqueur biochimique de ces maladies pour lesquelles un traitement métabolique est disponible : bétaine dans le déficit en MTHFR, hydroxy-cobalamine (en intramusculaire) pour les déficits en cobalamines.

### Maladies à dépôt de polyglucosans

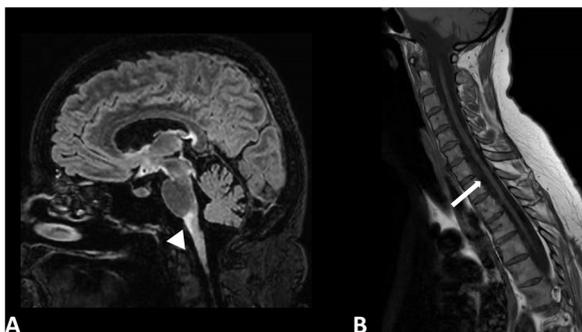
La maladie à dépôt de polyglucosans est une maladie autosomique récessive (OMIM #263570) causée par un déficit de l'enzyme branchante du glycogène (GBE) – dernière enzyme de synthèse du glycogène. Dans une étude internationale comprenant 50 patients [97], nous avons montré que l'atrophie médullaire est constante, et habituellement diffuse (Fig. 10), associée à une leucodystrophie d'allure vasculaire (atteinte des capsules, des lobes temporaux et du tronc cérébral) mais sans micro-saignements. Le diagnostic repose sur le dosage enzymatique de la GBE dans le sang et le séquençage du gène *GBE1*.

### Maladie d'Alexander

La maladie d'Alexander est une maladie autosomique dominante (OMIM #203450) causée par des variants pathogènes



**Figure 10.** Imagerie cérébrale d'une patiente de 39 ans avec variants pathogènes du gène *GBE1*. Séquence axiale FLAIR retrouvant (A) un hypersignal fasciculaire touchant les régions frontales et pariéto-occipitales, ainsi que les bras postérieurs des capsules internes qui présentent des lésions cavitaires (triangle), associé à (B) une atrophie médullaire diffuse (flèche) sur la séquence sagittale T1, caractéristiques d'une maladie à dépôt de polyglucosans.

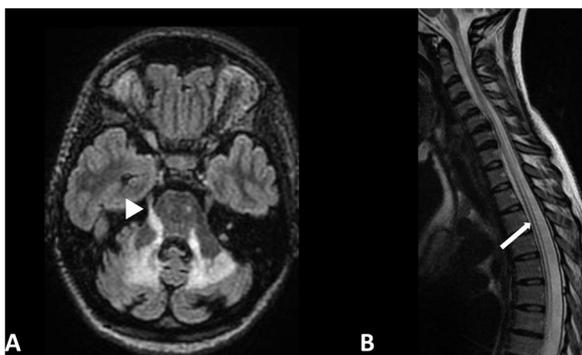


**Figure 11.** Imagerie cérébrale d'une patiente de 52 ans avec variant pathogène du gène *GFAP*. Séquence sagittale FLAIR retrouvant (A) un hypersignal de la *medulla oblongata* donnant un aspect de têtard du tronc cérébral (triangle), associé à (B) une atrophie médullaire diffuse (flèche) sur la séquence sagittale T1, caractéristiques d'une maladie d'Alexander de l'adulte.

dans le gène *GFAP* qui code une protéine d'expression astrocytaire. Il existe des formes infantiles, juvéniles et adultes. Contrairement aux formes de l'enfant qui se présentent avec une leucodystrophie diffuse, les formes adultes se caractérisent par une atrophie médullaire diffuse, souvent associée à un hypersignal de la *medulla oblongata* donnant un aspect de têtard du tronc cérébral (Fig. 11).

## Variants pathogènes du gène *DARS2*

Les variants pathogènes du gène *DARS2*, transmis selon un mode autosomique récessif (OMIM #611105), peuvent être responsables de présentation motrice spastique ou psychiatrique. *DARS2* code pour l'aspartyl-ARNt synthétase mitochondriale. L'imagerie des patients porteurs de variants pathogènes du gène *DARS2* montre un hypersignal diffus cordonal postérieur (Fig. 12), souvent associée souvent à une atteinte de la fosse postérieure (hypersignaux T2 et FLAIR de la substance blanche cérébelleuse, des pédoncules cérébelleux et des nerfs trijumeaux) et parfois sus-tentorielle des faisceaux cortico-spinaux.



**Figure 12.** Imagerie cérébrale d'une patiente de 30 ans avec variants pathogènes du gène *DARS2*. Séquence axiale FLAIR retrouvant (A) des hypersignaux de la substance blanche cérébelleuse, des pédoncules cérébelleux et des nerfs trijumeaux (triangle), associés à (B) une atrophie et un hypersignal diffus cordonal postérieur (flèche) sur la séquence sagittale T2.

## Variants pathogènes du gène *LMNB1*

Les duplications du gène de la lamine B1 (*LMNB1*) sont transmises selon un mode autosomique dominant (OMIM #169500). Elles sont responsables d'une atteinte pyramidale se compliquant de manifestations dysautonomiques. L'atrophie médullaire est souvent associée à des anomalies de signal médullaire (parfois mieux visible sur des coupes transverses) et à une leucodystrophie diffuse [98–100].

### Remerciements

J'adresse mes sincères remerciements au docteur Caroline Sevin pour sa contribution sur les données relatives aux greffes de cellules souches hématopoïétiques dans les leucodystrophies.

### Déclaration de liens d'intérêts

L'auteure est investigatrice principale d'essais cliniques financés par l'ANR, le PHRC, l'ICM, Minoryx therapeutics et Vigil neuroscience.

### Points essentiels

- Les leucodystrophies métaboliques doivent être recherchées devant toute anomalie de la substance blanche non évocatrice d'une atteinte inflammatoire ou vasculaire.
- Des dosages biochimiques doivent être réalisés en première intention, préalablement aux analyses moléculaires.
- Le diagnostic des leucodystrophies métaboliques est essentiel car plusieurs d'entre elles sont traitables, avec un bénéfice direct pour le patient mais aussi ses apparentés.

## RÉFÉRENCES

- [1] van der Knaap MS, Schiffmann R, Mochel F, Wolf NI. Diagnosis, prognosis, and treatment of leukodystrophies. *Lancet Neurol* 2019;18(10):962–72. [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30143-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30143-7).
- [2] Soderholm HE, Chapin AB, Bayrak-Toydemir P, Bonkowsky JL. Elevated leukodystrophy incidence predicted from genomics databases. *Pediatr Neurol* 2020;111:66–9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2020.06.005>.
- [3] van der Knaap MS, Bugiani M. Leukodystrophies: a proposed classification system based on pathological changes and pathogenetic mechanisms. *Acta Neuropathol* 2017;134(3):351–82. <http://dx.doi.org/10.1007/s00401-017-1739-1>.
- [4] Zarekiani P, Nogueira Pinto H, Hol EM, Bugiani M, de Vries HE. The neurovascular unit in leukodystrophies: towards solving the puzzle. *Fluids Barriers CNS* 2022;19(1):18. <http://dx.doi.org/10.1186/s12987-022-00316-0>.
- [5] Vitner EB, Platt FM, Futerman AH. Common and uncommon pathogenic cascades in lysosomal storage diseases. *J Biol Chem* 2010;285(27):20423–7. <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.R110.134452>.
- [6] Lanciotti A, Brignone MS, Bertini E, Petrucci TC, Aloisi F, Ambrosini E. Astrocytes: emerging stars in leukodystrophy

- pathogenesis. *Transl Neurosci* 2013;4(2). <http://dx.doi.org/10.2478/s13380-013-0118-1>. PMID: 24340223.
- [7] Garcia LM, Hacker JL, Sase S, Adang L, Almad A. Glial cells in the driver seat of leukodystrophy pathogenesis. *Neurobiol Dis* 2020;146:105087. <http://dx.doi.org/10.1016/j.nbd.2020.105087>.
- [8] Berdowski WM, Sanderson LE, van Ham TJ. The multicellular interplay of microglia in health and disease: lessons from leukodystrophy. *Dis Model Mech* 2021;14(8). <http://dx.doi.org/10.1242/dmm.048925> [dmm048925].
- [9] Nowacki JC, Fields AM, Fu MM. Emerging cellular themes in leukodystrophies. *Front Cell Dev Biol* 2022;10:902261. <http://dx.doi.org/10.3389/fcell.2022.902261>.
- [10] Bosch ME, Kielian T. Neuroinflammatory paradigms in lysosomal storage diseases. *Front Neurosci* 2015;9:417. <http://dx.doi.org/10.3389/fnins.2015.00417>.
- [11] Rigante D, Cipolla C, Basile U, Gulli F, Savastano MC. Overview of immune abnormalities in lysosomal storage disorders. *Immunol Lett* 2017;188:79–85. <http://dx.doi.org/10.1016/j.imlet.2017.07.004>.
- [12] Stein A, Stroobants S, Gieselmann V, D'Hooge R, Matzner U. Anti-inflammatory therapy with simvastatin improves neuroinflammation and CNS function in a mouse model of metachromatic leukodystrophy. *Mol Ther* 2015;23(7):1160–8. <http://dx.doi.org/10.1038/mt.2015.69>.
- [13] Nicaise AM, Bongarzone ER, Crocker SJ. A microglial hypothesis of globoid cell leukodystrophy pathology. *J Neurosci Res* 2016;94(11):1049–61. <http://dx.doi.org/10.1002/jnr.23773>.
- [14] Musolino PL, Lund TC, Pan J, Escolar ML, Paker AM, Duncan CN, et al. Hematopoietic stem cell transplantation in the leukodystrophies: a systematic review of the literature. *Neuropediatrics* 2014;45(03):169–74. <http://dx.doi.org/10.1055/s-0033-1364179>.
- [15] van den Broek BTA, Page K, Paviglianiti A, Hol J, Allewelt H, Volt F, et al. Early and late outcomes after cord blood transplantation for pediatric patients with inherited leukodystrophies. *Blood Adv* 2018;2(1):49–60. <http://dx.doi.org/10.1182/bloodadvances.2017010645>.
- [16] Page KM, Stenger EO, Connelly JA, Shyr D, West T, Wood S, et al. Hematopoietic stem cell transplantation to treat leukodystrophies: clinical practice guidelines from the Hunter's hope leukodystrophy care network. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019;25(12):e363–74. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbmt.2019.09.003>.
- [17] Di Bella D, Magri S, Benzioni C, Farina L, Maccagnano C, Sarto E, et al. Hypomyelinating leukodystrophies in adults: clinical and genetic features. *Eur J Neurol* 2021;28(3):934–44. <http://dx.doi.org/10.1111/ene.14646>.
- [18] Mochel F. Hypomyelinating leukodystrophies in adults. *Eur J Neurol* 2021;28(3):733–4. <http://dx.doi.org/10.1111/ene.14694>.
- [19] Benzioni C, Moscatelli M, Farina L, Magri S, Ciano C, Scaioli V, et al. Adult-onset leukodystrophy with vanishing white matter: a case series of 19 patients. *J Neurol* 2023;270(9):4219–34. <http://dx.doi.org/10.1007/s00415-023-11762-7>.
- [20] Labauge P, Horzinski L, Ayrignac X, Blanc P, Vukusic S, Rodriguez D, et al. Natural history of adult-onset eIF2B-related disorders: a multi-centric survey of 16 cases. *Brain* 2009;132 (Pt 8):2161–9. <http://dx.doi.org/10.1093/brain/awp171>.
- [21] Videira G, Malaquias MJ, Laranjinha I, Martins R, Taipa R, Magalhães M. Diagnosis of Aicardi-Goutières syndrome in adults: a case series. *Mov Disord Clin Pract* 2020;7(3):303–7. <http://dx.doi.org/10.1002/mdc3.12903>.
- [22] Rice G, Patrick T, Parmar R, Taylor CF, Aeby A, Aicardi J, et al. Clinical and molecular phenotype of Aicardi-Goutières syndrome. *Am J Hum Genet* 2007;81(4):713–25. <http://dx.doi.org/10.1086/521373>.
- [23] Liu A, Ying S. Aicardi-Goutières syndrome: a monogenic type I interferonopathy. *Scand J Immunol* 2023;98(4):e13314. <http://dx.doi.org/10.1111/sji.13314>.
- [24] Nie S, Chen G, Cao X, Zhang Y. Cerebrotendinous xanthomatosis: a comprehensive review of pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, and management. *Orphanet J Rare Dis* 2014;9:179. <http://dx.doi.org/10.1186/s13023-014-0179-4>.
- [25] Wong JC, Walsh K, Hayden D, Eichler FS. Natural history of neurological abnormalities in cerebrotendinous xanthomatosis. *J Inher Metab Dis* 2018;41(4):647–56. <http://dx.doi.org/10.1007/s10545-018-0152-9>.
- [26] Degos B, Nadjar Y, Amador Mdel M, Lamari F, Sedel F, Roze E, et al. Natural history of cerebrotendinous xanthomatosis: a paediatric disease diagnosed in adulthood. *Orphanet J Rare Dis* 2016;11:41. <http://dx.doi.org/10.1186/s13023-016-0419-x>.
- [27] Stelten BML, Bonnot O, Huidekoper HH, van Spronsen FJ, van Hasselt PM, Kluijtmans LAJ, et al. Autism spectrum disorder: an early and frequent feature in cerebrotendinous xanthomatosis. *J Inher Metab Dis* 2018;41(4):641–6. <http://dx.doi.org/10.1007/s10545-017-0086-7>.
- [28] Yahalom G, Tsabari R, Molshatzki N, Ephraty L, Cohen H, Hassin-Baer S. Neurological outcome in cerebrotendinous xanthomatosis treated with chenodeoxycholic acid: early versus late diagnosis. *Clin Neuropharmacol* 2013;36(3):78–83. <http://dx.doi.org/10.1097/WNF.0b013e318288076a>.
- [29] Mignarri A, Gallus GN, Dotti MT, Federico A. A suspicion index for early diagnosis and treatment of cerebrotendinous xanthomatosis. *J Inher Metab Dis* 2014;37(3):421–9. <http://dx.doi.org/10.1007/s10545-013-9674-3>.
- [30] Salen G, Steiner RD. Epidemiology, diagnosis, and treatment of cerebrotendinous xanthomatosis (CTX). *J Inher Metab Dis* 2017;40(6):771–81. <http://dx.doi.org/10.1007/s10545-017-0093-8>.
- [31] Berginer VM, Salen G, Shefer S. Long-term treatment of cerebrotendinous xanthomatosis with chenodeoxycholic acid. *N Engl J Med* 1984;311(26):1649–52. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM198412273112601>.
- [32] van Heijst AF, Verrips A, Wevers RA, Cruysberg JR, Renier WO, Tolboom JJ. Treatment and follow-up of children with cerebrotendinous xanthomatosis. *Eur J Pediatr* 1998;157(4):313–6. <http://dx.doi.org/10.1007/s004310050818>.
- [33] Mignarri A, Rossi S, Ballerini M, Gallus GN, Del Puppo M, Galluzzi P, et al. Clinical relevance and neurophysiological correlates of spasticity in cerebrotendinous xanthomatosis. *J Neurol* 2011;258(5):783–90. <http://dx.doi.org/10.1007/s00415-010-5829-4>.
- [34] Mondelli M, Sicurelli F, Scarpini C, Dotti MT, Federico A. Cerebrotendinous xanthomatosis: 11-year treatment with chenodeoxycholic acid in five patients. An electrophysiological study. *J Neurol Sci* 2001;190(1–2):29–33. [http://dx.doi.org/10.1016/s0022-510x\(01\)00563-9](http://dx.doi.org/10.1016/s0022-510x(01)00563-9).
- [35] Pilo B, de Blas G, Sobrido MJ, Navarro C, Grandas F, Barrero FJ, et al. Neurophysiological study in cerebrotendinous xanthomatosis. *Muscle Nerve* 2011;43(4):531–6. <http://dx.doi.org/10.1002/mus.21905>.
- [36] Stelten BML, Huidekoper HH, van de Warrenburg BPC, Brilstra EH, Hollak CEM, Haak HR, et al. Long-term treatment effect in cerebrotendinous xanthomatosis depends on age at

- treatment start. *Neurology* 2019;92(2):e83–95. <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0000000000006731>.
- [37] Duell PB, Salen G, Eichler FS, DeBarber AE, Connor SL, Casaday Let al. Diagnosis, treatment, and clinical outcomes in 43 cases with cerebrotendinous xanthomatosis. *J Clin Lipidol* 2018;12(5):1169–78. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacl.2018.06.008>.
- [38] Amador MDM, Masingue M, Debs R, Lamari F, Perlberg V, Roze E, et al. Treatment with chenodeoxycholic acid in cerebrotendinous xanthomatosis: clinical, neurophysiological, and quantitative brain structural outcomes. *J Inherit Metab Dis* 2018;41(5):799–807. <http://dx.doi.org/10.1007/s10545-018-0162-7>.
- [39] Huemer M, Mulder-Bleile R, Burda P, Froese DS, Suormala T, Zeev BB, et al. Clinical pattern, mutations and in vitro residual activity in 33 patients with severe 5, 10 methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) deficiency. *J Inherit Metab Dis* 2016;39(1):115–24. <http://dx.doi.org/10.1007/s10545-015-9860-6>.
- [40] Burda P, Schäfer A, Suormala T, Rummel T, Bürer C, Heuberger D, et al. Insights into severe 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase deficiency: molecular genetic and enzymatic characterization of 76 patients. *Hum Mutat* 2015;36(6):611–21. <http://dx.doi.org/10.1002/humu.22779>.
- [41] Marelli C, Lavigne C, Stepien KM, Janssen MCH, Feillet F, Kožich V, et al. Clinical and molecular characterization of adult patients with late-onset MTHFR deficiency. *J Inherit Metab Dis* 2021;44(3):777–86. <http://dx.doi.org/10.1002/jimd.12323>.
- [42] Huemer M, Diodato D, Schwahn B, Schiff M, Bandeira A, Benoist JF, et al. Guidelines for diagnosis and management of the cobalamin-related remethylation disorders cblC, cblD, cblE, cblF, cblG, cblJ and MTHFR deficiency. *J Inherit Metab Dis* 2017;40(1):21–48. <http://dx.doi.org/10.1007/s10545-016-9991-4>.
- [43] Moser HW, Mahmood A, Raymond GV. X-linked adrenoleukodystrophy. *Nat Clin Pract Neurol* 2007;3(3):140–51. <http://dx.doi.org/10.1038/ncpneuro0421>.
- [44] Engelen M, Kemp S, de Visser M, van Geel BM, Wanders RJ, Aubourg P, et al. X-linked adrenoleukodystrophy (X-ALD): clinical presentation and guidelines for diagnosis, follow-up and management. *Orphanet J Rare Dis* 2012;7:51. <http://dx.doi.org/10.1186/1750-1172-7-51>.
- [45] Kemp S, Huffnagel IC, Linthorst GE, Wanders RJ, Engelen M. Adrenoleukodystrophy – neuroendocrine pathogenesis and redefinition of natural history. *Nat Rev Endocrinol* 2016;12(10):606–15. <http://dx.doi.org/10.1038/nrendo.2016.90>.
- [46] Huffnagel IC, van Ballegoij WJC, van Geel BM, Vos JMBW, Kemp S, Engelen M. Progression of myelopathy in males with adrenoleukodystrophy: towards clinical trial readiness. *Brain* 2019;142(2):334–43. <http://dx.doi.org/10.1093/brain/awy299>.
- [47] Schirinzi T, Vasco G, Aiello C, Rizzo C, Sancesario A, Romano A, et al. Natural history of a cohort of ABCD1 variant female carriers. *Eur J Neurol* 2019;26(2):326–32. <http://dx.doi.org/10.1111/ene.13816>.
- [48] Huffnagel IC, Laheji FK, Aziz-Bose R, Tritos NA, Marino R, Linthorst GE, et al. The natural history of adrenal insufficiency in X-linked adrenoleukodystrophy: an international collaboration. *J Clin Endocrinol Metab* 2019;104(1):118–26. <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2018-01307>.
- [49] Moser HW, Loes DJ, Melhem ER, Raymond GV, Bezman L, Cox CS, et al. X-Linked adrenoleukodystrophy: overview and prognosis as a function of age and brain magnetic resonance imaging abnormality. A study involving 372 patients. *Neuropediatrics* 2000;31(5):227–39. <http://dx.doi.org/10.1055/s-2000-9236>.
- [50] Raymond GV, Aubourg P, Paker A, Escolar M, Fischer A, Blanche S, et al. Survival and functional outcomes in boys with cerebral adrenoleukodystrophy with and without hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019;25(3):538–48. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbmt.2018.09.036>.
- [51] de Beer M, Engelen M, van Geel BM. Frequent occurrence of cerebral demyelination in adrenomyeloneuropathy. *Neurology* 2014;83(24):2227–31. <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0000000000001074>.
- [52] Köhler W, Engelen M, Eichler F, Lachmann R, Fatemi A, Sampson J, et al. Safety and efficacy of leriglitazone for preventing disease progression in men with adrenomyeloneuropathy (ADVANCE): a randomised, double-blind, multi-centre, placebo-controlled phase 2–3 trial. *Lancet Neurol* 2023;22(2):127–36. [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(22\)00495-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(22)00495-1).
- [53] Asheuer M, Pflumio F, Benhamida S, Dubart-Kupperschmitt A, Fouquet F, Imai Y, et al. Human CD34+ cells differentiate into microglia and express recombinant therapeutic protein. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;101(10):3557–62. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.0306431101>.
- [54] Prinz M, Jung S, Priller J. Microglia biology: one century of evolving concepts. *Cell* 2019;179(2):292–311. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2019.08.053>.
- [55] Kennedy DW, Abkowitz JL. Kinetics of central nervous system microglial and macrophage engraftment: analysis using a transgenic bone marrow transplantation model. *Blood* 1997;90(3):986–93.
- [56] Réu P, Khosravi A, Bernard S, Mold EJ, Salehpour M, Alkass A, et al. The lifespan and turnover of microglia in the human brain. *Cell Rep* 2017;20(4):779–84. <http://dx.doi.org/10.1016/j.celrep.2017.07.004>.
- [57] Sailor KA, Agoranos G, López-Manzaneda S, Tada S, Gillet-Legrand B, Guerinot C, et al. Hematopoietic stem cell transplantation chemotherapy causes microglia senescence and peripheral macrophage engraftment in the brain. *Nat Med* 2022;28(3):517–27. <http://dx.doi.org/10.1038/s41591-022-01691-9>.
- [58] de Vasconcelos P, Lacerda JF. Hematopoietic stem cell transplantation for neurological disorders: a focus on inborn errors of metabolism. *Front Cell Neurosci* 2022;16:895511. <http://dx.doi.org/10.3389/fncel.2022.895511>.
- [59] Engelen M, van Ballegoij WJC, Mallack EJ, Van Haren KP, Köhler W, Salsano E, et al. International recommendations for the diagnosis and management of patients with adrenoleukodystrophy: a consensus-based. approach *Neurology* 2022;99(21):940–51. <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0000000000021374>. Epub 2022 Sep 29. PMID: 36175155.
- [60] Mallack EJ, Turk B, Yan H, Eichler FS. The landscape of hematopoietic stem cell transplant and gene therapy for X-linked adrenoleukodystrophy. *Curr Treat Options Neurol* 2019;21(12):61. <http://dx.doi.org/10.1007/s11940-019-0605-y>.
- [61] Sauer M, Grewal S, Peters C. Hematopoietic stem cell transplantation for mucopolysaccharidoses and leukodystrophies. *Klin Padiatr* 2004;216(3):163–8. <http://dx.doi.org/10.1055/s-2004-822629>.
- [62] Miller WP, Rothman SM, Nascene D, Kivisto T, DeFor TE, Ziegler RS, et al. Outcomes after allogeneic hematopoietic cell transplantation for childhood cerebral adrenoleukodystrophy:

- the largest single-institution cohort report. *Blood* 2011;118(7):1971–8. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2011-01-329235>.
- [63] Chiesa R, Boelens JJ, Duncan CN, Kühl JS, Sevin C, Kapoor N, et al. Variables affecting outcomes after allogeneic hematopoietic stem cell transplant for cerebral adrenoleukodystrophy. *Blood Advances* 2022;6(5):1512–24. <http://dx.doi.org/10.1182/bloodadvances.2021005294>.
- [64] Kühl JS, Suarez F, Gillett GT, Hemmati PG, Snowden JA, Stadler M, et al. Long-term outcomes of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for adult cerebral X-linked adrenoleukodystrophy. *Brain* 2017;140(4):953–66. <http://dx.doi.org/10.1093/brain/awx016>.
- [65] Waldhüter N, Köhler W, Hemmati PG, Jehn C, Peceny R, Vuong GL, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with myeloablative conditioning for adult cerebral X-linked adrenoleukodystrophy. *J Inher Metab Dis* 2019;42(2):313–24. <http://dx.doi.org/10.1002/jimd.12044>.
- [66] Gieselmann V, Krägeloh-Mann I. Metachromatic leukodystrophy – an update. *Neuropediatrics* 2010;41(01):1–6. <http://dx.doi.org/10.1055/s-0030-1253412>.
- [67] Kehrer C, Blumenstock G, Gieselmann V, Krägeloh-Mann I, German Leukonet. The natural course of gross motor deterioration in metachromatic leukodystrophy. *Dev Med Child Neurol* 2011;53(9):850–5. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-8749.2011.04028.x>.
- [68] Köhler W, Curiel J, Vanderver A. Adulthood leukodystrophies. *Nat Rev Neurol* 2018;14(2):94–105. <http://dx.doi.org/10.1038/nrneurol.2017.175>.
- [69] Rauschka H, Colsch B, Baumann N, Wevers R, Schmidbauer M, Krammer M, et al. Late-onset metachromatic leukodystrophy: genotype strongly influences phenotype. *Neurology* 2006;67(5):859–63. <http://dx.doi.org/10.1212/01.wnl.0000234129.97727.4d>.
- [70] Cesani M, Capotondo A, Plati T, Sergi LS, Fumagalli F, Roncarolo MG, et al. Characterization of new arylsulfatase A gene mutations reinforces genotype-phenotype correlation in metachromatic leukodystrophy. *Hum Mutat* 2009;30(10):E936–45. <http://dx.doi.org/10.1002/humu.21093>.
- [71] de Hosson LD, van de Warrenburg BPC, Preijers FWMB, et al. Adult metachromatic leukodystrophy treated by allo-SCT and a review of the literature. *Bone Marrow Transplant* 2011;46(8):1071–6. <http://dx.doi.org/10.1038/bmt.2010.252>.
- [72] Bascou N, DeRenzo A, Poe MD, Escolar ML. A prospective natural history study of Krabbe disease in a patient cohort with onset between 6 months and 3 years of life. *Orphanet J Rare Dis* 2018;13(1):126. <http://dx.doi.org/10.1186/s13023-018-0872-9>.
- [73] Komatsuzaki S, Zielonka M, Mountford WK, Kölker S, Hoffmann GF, Garbade SF, et al. Clinical characteristics of 248 patients with Krabbe disease: quantitative natural history modeling based on published cases. *Genet Med* 2019;21(10):2208–15. <http://dx.doi.org/10.1038/s41436-019-0480-7>.
- [74] Yoon IC, Bascou NA, Poe MD, Szabolcs P, Escolar ML. Long-term neurodevelopmental outcomes of hematopoietic stem cell transplantation for late-infantile Krabbe disease. *Blood* 2021;137(13):1719–30. <http://dx.doi.org/10.1182/blood.2020005477>.
- [75] Lim ZY, Ho AYL, Abrahams S, Fensom A, Aldouri M, Pagliuca A, et al. Sustained neurological improvement following reduced-intensity conditioning allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for late-onset Krabbe disease. *Bone Marrow Transplant* 2008;41(9):831–2. <http://dx.doi.org/10.1038/sj.bmt.1705984>.
- [76] Laule C, Vavasour IM, Shahinfard E, Mädlar B, Zhang J, Li DKB, et al. Hematopoietic stem cell transplantation in late-onset Krabbe disease: no evidence of worsening demyelination and axonal loss 4 years post-allograft. *J Neuroimaging* 2018;28(3):252–5. <http://dx.doi.org/10.1111/jon.12502>.
- [77] Debs R, Froissart R, Aubourg P, Papeix C, Douillard C, Degos B, et al. Krabbe disease in adults: phenotypic and genotypic update from a series of 11 cases and a review. *J Inher Metab Dis* 2013;36(5):859–68. <http://dx.doi.org/10.1007/s10545-012-9560-4>.
- [78] Lynch DS, Rodrigues Brandão de Paiva A, Zhang WJ, Bugiardini E, Freua F, Tavares Lucato L, et al. Clinical and genetic characterization of leukoencephalopathies in adults. *Brain* 2017;140(5):1204–11. <http://dx.doi.org/10.1093/brain/awx045>.
- [79] Konno T, Kasanuki K, Ikeuchi T, Dickson DW, Wszolek ZK. CSF1R-related leukoencephalopathy: a major player in primary microgliopathies. *Neurology* 2018;91(24):1092–104. <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0000000000006642>.
- [80] Prieto-Morin C, Aygnac X, Ellie E, Tournier-Lasserre E, Labauge P. CSF1R-related leukoencephalopathy mimicking primary progressive multiple sclerosis. *J Neurol* 2016;263(9):1864–5. <http://dx.doi.org/10.1007/s00415-016-8197-x>.
- [81] Konno T, Yoshida K, Mizuno T, Kawarai T, Tada M, Nozaki H, et al. Clinical and genetic characterization of adult-onset leukoencephalopathy with axonal spheroids and pigmented glia associated with CSF1R mutation. *Eur J Neurol* 2017;24(1):37–45. <http://dx.doi.org/10.1111/ene.13125>.
- [82] Rademakers R, Baker M, Nicholson AM, Rutherford NJ, Finch N, Soto-Ortolaza A, et al. Mutations in the colony stimulating factor 1 receptor (CSF1R) gene cause hereditary diffuse leukoencephalopathy with spheroids. *Nat Genet* 2011;44(2):200–5. <http://dx.doi.org/10.1038/ng.1027>.
- [83] Chitu V, Gokhan S, Guinello M, Branch CA, Patil M, Basu R, et al. Phenotypic characterization of a Csf1r haploinsufficient mouse model of adult-onset leukodystrophy with axonal spheroids and pigmented glia (ALSP). *Neurobiol Dis* 2015;74:219–28. <http://dx.doi.org/10.1016/j.nbd.2014.12.001>.
- [84] Karle KN, Biskup S, Schüle R, Schweitzer KJ, Krüger R, Bauer P, et al. De novo mutations in hereditary diffuse leukoencephalopathy with axonal spheroids (HDLS). *Neurology* 2013;81(23):2039–44. <http://dx.doi.org/10.1212/01.wnl.0000436945.01023.ac>.
- [85] Chitu V, Gokhan S, Nandi S, Mehler MF, Stanley ER. Emerging roles for CSF-1 receptor and its ligands in the nervous system. *Trends Neurosci* 2016;39(6):378–93. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tins.2016.03.005>.
- [86] Eichler FS, Li J, Guo Y, Caruso PA, Bjonnes AC, Pan J, et al. CSF1R mosaicism in a family with hereditary diffuse leukoencephalopathy with spheroids. *Brain* 2016;139(Pt 6):1666–72. <http://dx.doi.org/10.1093/brain/aww066>.
- [87] Mochel F, Delorme C, Czerniecki V, Froger J, Cormier F, Ellie E, et al. Hematopoietic stem cell transplantation in CSF1R-related adult-onset leukoencephalopathy with axonal spheroids and pigmented glia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2019;90(12):1375–6. <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp-2019-320701>.
- [88] Gelfand JM, Greenfield AL, Barkovich M, Mendelsohn BA, Van Haren K, Hess CP, et al. Allogeneic HSCT for adult-onset leukoencephalopathy with spheroids and pigmented glia. *Brain* 2020;143(2):503–11. <http://dx.doi.org/10.1093/brain/awz390>.
- [89] Tipton PW, Kenney-Jung D, Rush BK, Middlebrooks EH, Nascene D, Singh B, et al. Treatment of CSF1R-related

- leukoencephalopathy: breaking new ground. *Mov Disord* 2021;36(12):2901–9. <http://dx.doi.org/10.1002/mds.28734>.
- [90] Żur-Wyrozumska K, Mensah-Glanowska P, Piątkowska-Jakubas B. The first allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in a polish patient with adult-onset leukoencephalopathy with spheroids and pigmented glia. *Mov Disord* 2022;37(7):1570–2. <http://dx.doi.org/10.1002/mds.29068>.
- [91] Dulski J, Heckman MG, White LJ, Żur-Wyrozumska K, Lund TC, Wszolek ZK. Hematopoietic stem cell transplantation in CSF1R-related leukoencephalopathy: retrospective study on predictors of outcomes. *Pharmaceutics* 2022;14(12):2778. <http://dx.doi.org/10.3390/pharmaceutics14122778>.
- [92] Marelli C, Salsano E, Politi LS, Labauge P. Spinal cord involvement in adult-onset metabolic and genetic diseases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2019;90(2):211–8. <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp-2018-318666>.
- [93] Bottin L, Prud'hon S, Guey S, Giannesini C, Wolf B, Pindolia K, et al. Biotinidase deficiency mimicking neuromyelitis optica: initially exhibiting symptoms in adulthood. *Mult Scler* 2015;21(12):1604–7. <http://dx.doi.org/10.1177/1352458515596457>.
- [94] Shah S, Khan N, Lakshmanan R, Lewis B, Nagarajan L. Biotinidase deficiency presenting as neuromyelitis optica spectrum disorder. *Brain Dev* 2020;42(10):762–6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.braindev.2020.07.007>.
- [95] Bilge N, Yevgi R. Biotinidase deficiency in differential diagnosis of neuromyelitis optica spectrum disorder. *Mult Scler Relat Disord* 2020;44:102280. <http://dx.doi.org/10.1016/j.msard.2020.102280>.
- [96] Yilmaz S, Serin M, Canda E, et al. A treatable cause of myelopathy and vision loss mimicking neuromyelitis optica spectrum disorder: late-onset biotinidase deficiency. *Metab Brain Dis* 2017;32(3):675–8. <http://dx.doi.org/10.1007/s11011-017-9984-5>.
- [97] Mochel F, Schiffmann R, Steenweg ME, Akman HO, Wallace M, Sedel F, et al. Adult polyglucosan body disease: natural history and key magnetic resonance imaging findings. *Ann Neurol* 2012;72(3):433–41. <http://dx.doi.org/10.1002/ana.23598>.
- [98] Zhang Y, Li J, Bai R, Wang J, Peng T, Chen L, et al. LMNB1-related adult-onset autosomal dominant leukodystrophy presenting as movement disorder: a case report and review of the literature. *Front Neurosci* 2019;13:1030. <http://dx.doi.org/10.3389/fnins.2019.01030>.
- [99] Finnsson J, Sundblom J, Dahl N, Melberg A, Raininko R. LMNB1-related autosomal-dominant leukodystrophy: clinical and radiological course. *Ann Neurol* 2015;78(3):412–25. <http://dx.doi.org/10.1002/ana.24452>.
- [100] Zanigni S, Terlizzi R, Tonon C, Testa C, Manners DN, Capellari S, et al. Brain magnetic resonance metabolic and microstructural changes in adult-onset autosomal dominant leukodystrophy. *Brain Res Bull* 2015;117:24–31. <http://dx.doi.org/10.1016/j.brainresbull.2015.07.002>.