

# CSF1R 相关白质脑病:从遗传性弥漫性白质脑病合并轴索球样变到原发性小胶质细胞病

韦艳秋 徐俊 刘若茜 李琳 董珍

**【摘要】** 遗传性弥漫性白质脑病合并轴索球样变(HDLS)是一种罕见的常染色体显性遗传性白质脑病,以进行性神经精神症状和运动障碍为主要临床表现,女性比男性更早出现症状;影像学呈现弥漫性白质损害、胼胝体变薄、脑组织钙化灶等改变;病理学特征为原发性轴索变性及髓鞘缺失。集落刺激因子1受体(CSF1R)是目前唯一确定的HDLS致病基因,主要表达于小胶质细胞,因此CSF1R相关白质脑病被视为原发性小胶质细胞病的代表,小胶质细胞在该病的发病机制中发挥关键作用。了解CSF1R相关白质脑病研究现状与进展,有助于揭示小胶质细胞可能的病理生理学作用和未来研究方向。

**【关键词】** 脑白质病; 受体,巨噬细胞集落刺激因子; 小神经胶质细胞; 综述

## CSF1R - related leukoencephalopathy: from hereditary diffuse leukoencephalopathy with spheroids to primary microgliopathy

WEI Yan-qiu<sup>1</sup>, XU Jun<sup>2</sup>, LIU Ruo-xi<sup>3</sup>, LI Lin<sup>3</sup>, DONG Zhen<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Grade 2017, Graduate School, Dalian Medical University, Dalian 116044, Liaoning, China

<sup>2</sup>Department of Cognitive Neurology, Neurology Center, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University; China National Clinical Research Center for Neurological Diseases, Beijing 100050, China

<sup>3</sup>Department of Neurology, North Jiangsu People's Hospital, Yangzhou 225001, Jiangsu, China

<sup>4</sup>Grade 2017, Graduate School, Yangzhou University Clinical Medical College, Yangzhou 225001, Jiangsu, China

Corresponding author: XU Jun (Email: neurojun@126.com)

**【Abstract】** Hereditary diffuse leukoencephalopathy with spheroids (HDLS) is a rare autosomal dominant hereditary leukoencephalopathy. Progressive neuropsychiatric symptoms and motor disorders are the main clinical manifestations, and women appear earlier than men. In imaging, diffusing white matter damage, thinning of the corpus callosum and brain calcification are characteristic changes. Primary axonal degeneration and absence of myelin sheath are characteristic histopathological changes. Colony stimulating factor 1 receptor (CSF1R) is the only pathogenic gene of HDLS currently. Since CSF1R is mainly expressed in microglia, CSF1R-related leukoencephalopathy can be regarded as a representative of primary microgliopathy, and microglia play a key role in the pathogenesis of this disease. In this review, we discuss the current progress of CSF1R-related leukoencephalopathy, and reveal the possible pathophysiological role of microglia, as well as future research directions.

**【Key words】** Leukoencephalopathies; Receptor, macrophage colony - stimulating factor; Microglia; Review

This study was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81271211, 81471215, 81870821) and Science and Technology Project of Jiangsu Province, China (No. BE2015665, BE2015715, BK20151592).

**Conflicts of interest:** none declared

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2020.01.005

基金项目:国家自然科学基金资助项目(项目编号:81271211);国家自然科学基金资助项目(项目编号:81471215);国家自然科学基金资助项目(项目编号:81870821);江苏省科技项目(项目编号:BE2015665);江苏省科技项目(项目编号:BE2015715);江苏省科技项目(项目编号:BK20151592)

作者单位:116044 大连医科大学研究生院2017级(韦艳秋);100050 首都医科大学附属北京天坛医院神经病学中心认知障碍科 国家神经系统疾病临床医学研究中心(徐俊);225001 扬州,苏北人民医院神经内科(刘若茜、李琳);225001 扬州大学临床医学院研究生院2017级(董珍)

通讯作者:徐俊,Email:neurojun@126.com

1984 年, Axelsson 等<sup>[1]</sup>报告其对瑞典的一 4 代遗传性疾病家系的追踪观察结果, 71 人中共 17 例患病, 主要表现为不同的精神症状, 其中 4 例尸检提示呈广泛性白质脑病, 病理特征为髓鞘和轴索缺失, 由此 Axelsson 首次提出了“遗传性弥漫性白质脑病合并轴索球样变(HDLS)”的概念。2004 年, *Acta Neuropathol* 发表了 Marotti 等<sup>[2]</sup>对一 2 代 HDLS 家系 3 例患者的尸检结果, 经组织病理学检查发现此 3 例的脑组织中均存在色素性巨噬细胞, 其后该作者对自 1936 年以来 Van Bogaert 和 Nyssen<sup>[3]</sup>报告的原始色素性脑白质营养不良(POLD)病例的脑组织切片进行回顾分析, 其结果显示, 所有患者的白质病变中均可见大量的轴索球样变性, 提示 HDLS 与 POLD 之间存在关联性。根据上述研究结果, 2004 年 Marotti 等<sup>[2]</sup>正式将成年期发病的 HDLS 和 POLD 统一命名为“成年发病的白质脑病合并轴索球样变和色素性胶质细胞(ALSP)”。2013 年, Nicholson 等<sup>[4]</sup>在经病理确诊为 POLD 的两家系中检出集落刺激因子 1 受体(CSF1R)基因突变, 首次为 POLD 和 HDLS 是同一类疾病的理论提供了遗传学证据。然而, 仍有部分散发性 ALSP 病例遗传学检测并未获得 CSF1R 突变的阳性结果<sup>[5]</sup>, 提示 ALSP 发病可能还有其他基因的参与。2016 年, Lynch 等<sup>[6]</sup>在 5 例临床症状相似、成年期发病的 ALSP 患者血液标本中检出 CSF1R 基因突变阴性而编码线粒体丙氨酰转移 RNA 合成酶 AARS2 基因纯合或杂合突变, 并在其中 1 例患者的脑组织活检中发现轴索球样变性和色素性巨噬细胞等类似 ALSP 的组织病理变化, 提示 AARS2 基因突变可能为 ALSP 的隐匿发病形式, 虽然 CSF1R 与 AARS2 蛋白具有不同的细胞功能, 但二者终极神经变性通路相互重叠。

2011 年, Rademakers 等<sup>[7]</sup>于 *Nat Genet* 公布其对来自世界不同地区 14 个 HDLS 家系的基因检测结果, 共发现 14 种不同的 CSF1R 基因突变类型, 例如 c.80C>T、c.2624T>C、c.2509G>T 等, 致病基因定位于染色体 5q32。CSF1R 是一种在单核巨噬细胞中表达的跨膜酪氨酸激酶受体, 其在脑组织中主要表达于小胶质细胞, 与配体 CSF1 或者白细胞介素-34(IL-34)结合后在细胞表面形成受体同源二聚体, 从而磷酸化酪氨酸残基, 进而磷酸化下游分子靶点, 激活一系列信号转导通路, 在小胶质细胞的发育、稳定和活化过程中发挥重要作用<sup>[8]</sup>。小胶质细胞病是由小胶质细胞特异性基因产物缺陷或小胶质细

胞功能障碍而引起的白质脑病。小胶质细胞在 CSF1R 相关白质脑病的发病过程中发挥重要作用, 故称为原发性小胶质细胞病。本文拟从 CSF1R 相关白质脑病即 HDLS 的临床表现、影像学特征、病理学特征、遗传学、疾病管理等方面对其当前研究现状与进展进行概述, 以探讨小胶质细胞可能的病理生理学作用及未来研究前景。

### 一、临床特征

一项来自欧洲 90 个家系共 122 例 CSF1R 相关白质脑病患者的研究显示, 患者发病年龄 18~78 岁(平均 43 岁)、病程 1~29 年(平均 6.8 年), 女性发病年龄比男性早 7 年(40 岁对 47 岁, 95% CI: 3.158~11.177)<sup>[9]</sup>, 多于成年期发病, 主要表现为神经精神症状和运动障碍<sup>[10]</sup>。神经精神症状包括额叶功能异常, 如执行功能障碍、进行性认知功能减退、抑郁、冷漠、焦虑、易激惹, 以及其他行为或人格改变, 与行为异常型额颞叶痴呆(bvFTD)表现相似; 运动障碍则包括步态障碍和运动迟缓, 表现为以震颤、肌强直、运动迟缓和姿势不稳为主的帕金森综合征、锥体束征或延髓征如构音障碍、吞咽困难和共济失调。HDLS 临床表现具有明显的异质性, 初始症状所占比例分别为认知功能下降 59%、精神症状 44%、运动症状 38% 和言语症状 19%, 其中约 1/3 患者可同时伴发失眠、失语或癫痫<sup>[9]</sup>。此外, 还有一些罕见临床表现, 例如先于认知功能减退及运动障碍的脑卒中样发作、痉挛性偏瘫、视神经受累、骨囊肿或卵巢早衰<sup>[11]</sup>, 需要进一步评估这些罕见表现的重要性。

HDLS 的临床症状与以下疾病难以区分: 以神经精神症状为主的阿尔茨海默病(AD)、额颞叶痴呆(FTD), 以及以帕金森样症状为表现的皮质基底节变性(CBD)、多系统萎缩(MSA)等, 另有继发进展型多发性硬化(SPMS)、常染色体显性遗传性脑动脉病伴皮质下脑梗死和白质脑病(CADASIL)和其他白质脑病。因此, 对于临床表现类似行为异常型额颞叶痴呆的年轻患者, 若同时伴有运动症状和 MRI 提示的脑白质异常, 诊断时需注意与 CSF1R 相关白质脑病相鉴别。值得注意的是, 运动症状比神经精神症状更为突出的年轻女性更易误诊为多发性硬化。2018 年, Konno 等<sup>[12]</sup>提出 CSF1R 相关白质脑病的诊断标准, 对 ALSP 的诊断极为敏感。其中, 对 CSF1R 阳性相关白质脑病诊断的灵敏度为 99%, 对 CADASIL 鉴别的特异度为 88%, 对 CSF1R 阴性相关

白质脑病的鉴别特异度为 42%。如果患者符合其中“很可能的(probable)”诊断标准,则建议行 *CSF1R* 基因检测。

## 二、影像学特征

HDLS 患者的 MRI 主要表现为脑白质损害和侧脑室扩大,矢状位可见特征性胼胝体变薄;这些 MRI 表现呈隐匿性进展,早期表现为双侧非对称性、斑片状 T<sub>2</sub>WI 或 FLAIR 成像高信号和 T<sub>1</sub>WI 低信号,主要位于额叶和顶叶,并可累及深部脑白质和皮质下脑室周围白质纤维束<sup>[12-13]</sup>。随着疾病的进展,病变融合可呈对称性分布,额叶和顶叶皮质萎缩逐渐明显,病变亦可累及投射纤维,包括皮质脊髓束,但极少出现小脑皮质、脑干和皮质下 U 型纤维受累征象;有些患者 DWI 可见持续性白质高信号或皮质线样高信号;此外,尚可观察到明显的扩散系数降低的扩散受限的白质病灶,与缺血性病变不同,这些病灶可持续数月甚至更长时间,反映髓鞘内存在水肿,但无强化<sup>[14]</sup>。

HDLS 患者头部 CT 检查显示的特征性白质点状钙化灶大多位于邻近侧脑室前角的额叶白质,也有部分钙化灶位于顶叶皮质下白质<sup>[15-16]</sup>。有研究显示,由表达于髓样细胞触发性受体 2 (*TREM2*) 或 *TYRO* 蛋白酪氨酸激酶结合蛋白 (*TYROBP*) 的纯合或复合杂合突变引起的 Nasu-Hakola 病,虽然其脑组织钙化灶常见于基底节区,但偶尔也可出现在额顶叶皮质下白质,与 *CSF1R* 相关白质脑病的影像学表现相似<sup>[17]</sup>。有趣的是,在一些 *CSF1R* 基因突变携带者的无症状期甚至出生时即可见脑钙化灶<sup>[18]</sup>,表明钙化可能与临床症状或脑白质损害无关。随着时间的推移,钙化灶的大小和分布范围始终维持稳定,但是有时会缩小,由于钙化灶体积较小,易被忽略<sup>[15]</sup>,因此,推荐选择薄层(1 mm)CT 扫描和矢状位重建图像观察小的钙化灶。一般而言,存在脑钙化灶的患者,*CSF1R* 基因突变检测多呈阳性<sup>[19]</sup>,表明影像学检查所显示的脑钙化灶具有极高的诊断价值。另一个值得关注的是,胼胝体钙化灶的分布模式与人类胎儿脑组织中免疫组化染色 Iba1 和 CD68 表达阳性细胞的分布范围相似<sup>[20]</sup>,提示钙化灶的形成与突变的小胶质细胞功能障碍之间可能存在因果关系。SPECT 及 <sup>18</sup>F-脱氧葡萄糖(<sup>18</sup>F-FDG)PET 扫描显示,*CSF1R* 相关白质脑病患者呈现双侧非对称性额叶和顶叶皮质灌注降低<sup>[21-23]</sup>。虽然这些发现均为非特异性,但可较好地反映受累脑区的病理变

化。磁共振波谱(MRS)显示,病变脑区白质肌醇(mI)、乳酸(Lac)、胆碱(Cho)代谢水平升高、N-乙酰天冬氨酸(NAA)水平降低,提示存在脱髓鞘和轴索损伤;有些无症状性 *CSF1R* 基因突变携带者,MRS 也表现为胆碱代谢水平升高<sup>[24]</sup>,提示即使在疾病的早期阶段,MRS 对分析 HDLS 代谢和病理生理学过程仍具有潜在的临床价值。

## 三、病理学特征

*CSF1R* 相关白质脑病患者的神经病理学表现主要呈广泛性脑白质变性、髓鞘缺失、大量轴索球样变性和色素性巨噬细胞<sup>[1]</sup>。组织病理学标本观察,脑白质变性可累及半卵圆中心、脑室周围白质和胼胝体,但脑叶病变主要位于额叶和顶叶,而颞叶和枕叶较少受累<sup>[19]</sup>。免疫组化染色可观察到两种病理学标志:一种为轴索球样变性,表现为神经纤维丝、淀粉样蛋白泛素表达阳性,另一种为色素性巨噬细胞,表现为 CD68 表达阳性、含有棕色颗粒状色素,并可自发荧光且高碘酸-雪夫(PAS)染色阳性<sup>[19]</sup>;超微结构观察可见肿胀和球样变性的轴索内含有杂乱的神经纤维丝、线粒体和非特异性电子致密物,且髓鞘不连续,呈碎片状或缺失<sup>[1,19]</sup>。轴索球样变性和巨噬细胞丰度及分布范围似与脑白质病变的严重程度有关,根据 Alturkustani 等<sup>[25]</sup>提出的病理分期,在脑白质病变之前即已出现大量轴索球样变性,数目可随脑白质损害严重程度的增加而逐渐减少,意味着病变呈动态演变过程,故组织病理学检查仅采集一个脑组织标本可能无法检测到典型病变。轴索球样变性与脑白质病变之间的这种时间和空间关联性,支持原发性轴索病变的理论,其轴索损伤发生在髓鞘缺失之前<sup>[25]</sup>,且严重受累的脑白质中色素性巨噬细胞数目亦相应减少<sup>[25-26]</sup>。

Tada 等<sup>[27]</sup>经对 5 例 HDLS 患者尸体解剖和 1 例 HDLS 患者脑组织活检结果进行分析后认为,HDLS 患者额叶皮质小胶质细胞形态与对照组活化小胶质细胞形态有很大不同,不同病例小胶质细胞异常程度亦有所不同。尽管,HDLS 不同病例小胶质细胞形态异常程度不同,但均表现为相对均匀和特征性纤细的形态,即细胞质狭窄且薄,卷曲或破碎的突起,伴许多结状结构,黏附及双核小胶质细胞分散分布。有趣的是,免疫组化染色 Iba1、P2ry12 和 GLUT5 表达阳性的活化小胶质细胞的分布范围存在空间异质性,呈现在相对完整的脑区如皮质-髓质交界处数目丰富,而被破坏的脑区相对稀少<sup>[25,27]</sup>。

与活化小胶质细胞相反,免疫组化染色 Iba1 表达阳性但 P2ry12 和 GLUT5 表达阴性的巨噬细胞,在呈中至重度病变的胼胝体区累积并参与吞噬作用,大多数细胞表面表达 CD163 和 CD204,考虑为 M2 型巨噬细胞参与组织的修复,这些细胞可能来自骨髓,弥补小胶质细胞之功能缺陷;而免疫组化染色 Iba1 和 P2ry12 表达阳性的小胶质细胞则分散在胼胝体邻近皮质区域<sup>[27]</sup>。免疫印迹法显示,HDLS 患者 CSF1R 蛋白表达水平明显下降,而小胶质细胞相关蛋白 CD11b 和 DAPI2 表达水平下降,与阿尔茨海默病或 Nasu-Hakola 病(NHD)等疾病相比,HDLS 患者小胶质细胞分布密集区域 Ki-67 抗原标记指数呈阳性表达的小胶质细胞增殖率增加,提示小胶质细胞在此类患者中保存了一定的增殖能力,而小胶质细胞数目的减少则提示其生存期减损。近期研究表明,成年小鼠大脑中的小胶质细胞完全依赖于 CSF1R 信号转导通路而生存<sup>[28]</sup>,因此推测,CSF1R 信号通路有可能降低 HDLS 患者皮质中小胶质细胞存活率。根据超微结构观察,HDLS 患者 Iba1 免疫反应性小胶质细胞胞质和突起可见水泡状粗面内质网和解聚的核糖体,内质网窄而长,为发育不良,而非营养不良或衰老所致<sup>[27,29]</sup>,与阿尔茨海默病患者所表现的小胶质细胞内质网和高尔基体扩张、线粒体肿胀完全不同<sup>[30]</sup>。上述研究结果均支持原发性小胶质细胞病的理论,并在小神经变性病的发生与发展过程中发挥重要作用,CSF1R 基因突变可使小胶质细胞丧失正常生理功能。

#### 四、遗传学特征

HDLS 为常染色体显性遗传性疾病,但散发病例仍常见于文献报道<sup>[7,31]</sup>,另外,还有一部分为家族性不完全外显和遗传嵌合型病例<sup>[32-34]</sup>。目前,已在全世界 100 多例患者中检出 71 种 CSF1R 基因突变类型,其中 56 种错义突变、8 种剪接位点突变、3 种移码突变、2 种无义突变和 2 种小缺失,显然不存在表型-基因型相关性<sup>[19]</sup>。CSF1R 基因共包含 22 个外显子,全长 4006 bp,编码细胞表面膜蛋白 CSF1R,包含胞内酪氨酸激酶结构域(TKD)、近膜结构域、螺旋跨膜结构域及高度糖基化的胞外配体结合结构域,几乎所有突变均发生于 CSF1R 的酪氨酸激酶结构域<sup>[9]</sup>。虽然基因突变可发生于编码酪氨酸激酶结构域的任何外显子区,但到目前为止,最常见的基因突变区域仍主要位于外显子 18 和 19,突变的受体可结合配体形成二聚体,但在杂合子个体中,75%的二

聚体或为配体-受体复合物,或为野生型-突变体复合物,导致 75%的配体受体形成的二聚体失活<sup>[35]</sup>。

在体外研究中,表达突变体 CSF1R 的细胞中未见配体诱导 CSF1R 自磷酸化,表明 CSF1R 信号转导的缺失与疾病的发生相关,即功能丧失机制<sup>[7,16]</sup>。流式细胞术显示,经过转染的细胞,其表面突变体 CSF1R 的表达水平较野生型 CSF1R 降低<sup>[36]</sup>,但 Konno 等<sup>[19]</sup>研究发现,由 p.I794T 及 c.2442 + 1G > T 产生的异常剪接突变体 CSF1R,在细胞表面的表达与野生型相当<sup>[16]</sup>。当突变体 CSF1R 被转染至稳定表达野生型 CSF1R 的细胞表面时,突变体 CSF1R 并不抑制野生型 CSF1R 发生磷酸化,提示呈非显性负性机制。

2015 年,徐俊研究团队对中国的一 5 代 34 人家系进行追踪随访,共发现 9 例 HDLS 病例,9 例中 4 例已死亡,5 例生存,生存者中 1 例在随访期间死亡;基因检测结果显示,先证者及其他 4 例家系成员存在 CSF1R 基因外显子 20 c.2563C > A(p.P855T)错义突变,其中有 4 例已经出现临床症状、1 例为无症状携带者,而家系中正常成员均无该突变,该基因突变在家系内呈 HDLS 表型共分离<sup>[37]</sup>。Miura 等<sup>[38]</sup>对 CSF1R 的 10 个突变体进行鉴定,共发现 2 个新的移码突变、5 个新的错义突变、2 个已知错义突变以及 1 个已知错义变异体,其中,突变位于酪氨酸激酶结构域有 8 个,移码突变 p.Pro104LeufsTer8 和错义突变 p.His362Arg 位于细胞外区域;经逆转录-聚合酶链反应(RT-PCR)分析显示,p.Pro104LeufsTer8 的移码突变导致无义介导的 mRNA 衰变,功能分析未发现任何位于酪氨酸激酶结构域的突变产生 CSF1R 自磷酸化,位于细胞外区域的 p.His362Arg 突变体显示 CSF1R 的自磷酸化与野生型相当,表明该突变体为非致病性突变,提示在编码酪氨酸激酶结构域外检测到的 CSF1R 突变可扩展 CSF1R 相关白质脑病的遗传谱。此外,Kraya 等<sup>[39]</sup>发现 1 个位于外显子 19 的新杂合子缺失-插入突变 c.2527\_delinsGGCA (p.Ile843\_Leu844delinsGlyIle),随着 Tyr723 自磷酸化水平的增加,细胞表面 CSF1R 表达水平亦随之升高,表明受体活性增强。由于靶向 CSF1R 酪氨酸激酶抑制剂可阻止神经变性病小鼠模型的疾病进展,因此 CSF1R 抑制剂的潜在药理作用尚待阐明。Monies 等<sup>[40]</sup>对一表兄妹近亲婚配家系进行研究,发现 1 种截断 CSF1R 突变的杂合子(p.Y540\*),其子女存在致命表型,临床主要表现为全身性骨质疏松、

Dandy-Walker 畸形伴胼胝体发育不良、广泛性室管膜下和室周钙化,由于无法获得血清样本,故不能证实患儿是否为纯合型基因,但其表型与 *CSF1R* 基因敲除小鼠 (*CSF1R*<sup>-/-</sup>) 的表型相似<sup>[41]</sup>,提示 *CSF1R* 定量缺失对维持大脑结构的完整性有至关重要的作用,*CSF1R* 数目越少、临床表型越严重。2019 年, Oosterhof 等<sup>[42]</sup> 报告的 2 例 *CSF1R* 纯合突变致儿童期发病的白质脑病患儿不同于 ALSP 表型,1 例尸头解剖发现 1 个具有纯合剪接突变 (c.1754-1G>C), 表现为胼胝体发育不良,免疫组化染色显示大脑中几乎完全丧失小胶质细胞;另 1 例纯合错义突变 [c.1929C>A(p.His643Gln)], 儿童期表现为发育迟缓和癫痫。通过对缺少 *CSF1R* 的斑马鱼模型分析,发现此 2 例患儿的大脑中也缺乏小胶质细胞,且神经元转录因子 CUX1 表达水平明显降低。CUX1 $\rho$  神经元具有产生或维持信号转导的作用,由于大部分 CUX1 $\rho$  神经元投射至胼胝体,故推测小胶质细胞缺乏可能通过减少 CUX1 $\rho$  神经元而导致胼胝体发育不良,表明 *CSF1R* 对人类大脑的发育是不可或缺的,并提示存在一种未被识别的表型扩展形式。

在针对成年期 *CSF1R* 单倍体基因缺失小鼠模型 (*CSF1R*<sup>+/-</sup>) 的研究中,观察到类似 *CSF1R* 基因突变患者的临床症状,包括认知功能减退、行为改变和运动症状,生长至 12 月龄时, MRI 检查可见脑白质异常、侧脑室扩大及胼胝体变薄,电子显微镜观察呈脱髓鞘和轴索球样变性<sup>[16]</sup>,该项研究为 *CSF1R* 单倍体缺失导致脑白质变性提供了强有力的实验室证据。小鼠脑组织中的小胶质细胞起源于表达 *CSF1R* 的红髓样祖细胞,该细胞最初存在于卵黄囊中,并在早期胚胎发育过程中迁移至大脑。因此通过激活胚胎期突变的小胶质细胞,可引起红髓样祖细胞突变,进而导致出生后神经变性<sup>[43]</sup>,为小胶质细胞病可能源于红髓样祖细胞早期事件提供了证据。*CSF1R* 是小胶质细胞发育和维持功能所必需的因子<sup>[8]</sup>,*CSF1R* 基因敲除小鼠大脑中小胶质细胞几乎完全丢失,但外周血单核细胞保留,表明小胶质细胞的发育呈 *CSF1R* 依赖性<sup>[44]</sup>。由于胚胎小胶质细胞的发育和成熟依赖于 *CSF1R*,因此 *CSF1R* 单倍体缺失不仅可能影响胎儿大脑小胶质细胞的发育,而且可能影响成人脑小胶质细胞的生理功能。鉴于该基因突变携带者的杂合状态,约 50% 的功能性小胶质细胞可能足以使携带者生长至成年期<sup>[19]</sup>。然而,随着脑白质病变积聚,一旦达到阈值,

可于 40~50 岁即出现临床症状并迅速进展<sup>[19]</sup>,表明获得毒性功能或缺失保护功能的异常小胶质细胞可能在脑白质变性中起关键作用。

### 五、疾病管理

与大多数遗传性白质脑病一样,*CSF1R* 相关白质脑病目前尚无法治愈,对症治疗包括抗抑郁、抗痉挛及抗癫痫等方法。在某些情况下,其临床表现可与阿尔茨海默病相似,然而,由于 Meynert 基底节不受累,胆碱酯酶抑制剂对 *CSF1R* 相关白质脑病患者病程中出现的认知功能障碍无明显疗效。同样,对于帕金森综合征,左旋多巴可能效果亦不明显,因为黑质中的多巴胺能神经元通常是完整的。康复功能锻炼可能有助于患者维持躯体功能。虽然,小鼠模型显示 *CSF1R* 相关白质脑病与神经炎症反应有关,但患者对类固醇激素、干扰素、环磷酰胺和血浆置换等免疫疗法完全无效。目前认为造血干细胞移植可能有效,根据文献报道,1 例患者接受造血干细胞移植治疗后神经系统症状至少稳定 15 年无进展<sup>[33]</sup>,表明造血干细胞移植治疗可能对该病有效。鉴于小胶质细胞最初并非来源于骨髓,并且可通过独立于外周血单核细胞的方式维持自我更新,因此移植骨髓来源的细胞是否能够充分代偿小胶质细胞的功能、存活期和自我更新能力,尚存争议。虽然,需要进行深入的研究以验证造血干细胞移植治疗 *CSF1R* 相关白质脑病的疗效,但值得注意的是,造血干细胞移植可能是这种致命性疾病的理想的治疗选择。

自从 *CSF1R* 基因突变被发现以来,*CSF1R* 相关白质脑病已越来越多地被认为是成年期发病的遗传性白质脑病中的一种独特疾病形式,其与原发性小胶质细胞病之间的关系亦引起临床关注<sup>[45]</sup>。目前的研究业已阐明该病的临床、影像学和病理学特征,但其发病原因、轴索球样变性形成机制、小胶质细胞功能缺失、小胶质细胞和其他细胞参与发病的机制、可用于预测疾病的生化或影像学生物学标志物等问题仍需进一步深入研究来解答。未来如能确认小胶质细胞病的理论,则小胶质细胞靶向治疗将是一种理想的治疗方法,同时有可能适用于治疗其他小胶质细胞病。

利益冲突 无

### 参 考 文 献

- [1] Axelsson R, Røyttä M, Sourander P, Akesson HO, Andersen O. Hereditary diffuse leucoencephalopathy with spheroids[J]. Acta

- Psychiatr Scand Suppl, 1984, 314:1-65.
- [2] Marotti JD, Tobias S, Fratkin JD, Powers JM, Rhodes CH. Adult onset leukodystrophy with neuroaxonal spheroids and pigmented glia: report of a family, historical perspective, and review of the literature [J]. *Acta Neuropathol*, 2004, 107:481-488.
- [3] Van Bogaert L, Nyssen R. Le type tardif de la leukodystrophie progressive familiale [J]. *Rev Neurol*, 1936, 65:21-45.
- [4] Nicholson AM, Baker MC, Finch NA, Rutherford NJ, Wider C, Graff-Radford NR, Nelson PT, Clark HB, Wszolek ZK, Dickson DW, Knopman DS, Rademakers R. CSF1R mutations link POLD and HDLS as a single disease entity [J]. *Neurology*, 2013, 80:1033-1040.
- [5] Fernández-Vega I, Pérez de Heredia-Goñi K, Santos-Juanes J, GoñiImizcoz M, Zaldumbide L, Zarranz JJ, Ferrer I. Sporadic adult-onset leukodystrophy with axonal spheroids and pigmented glia with no mutations in the known targeted genes [J]. *Histopathology*, 2016, 68:308-312.
- [6] Lynch DS, Zhang WJ, Lakshmanan R, Kinsella JA, Uzun GA, Karbay M, Tüfekçioğlu Z, Hanagasi H, Burke G, Foulds N, Hammans SR, Bhattacharjee A, Wilson H, Adams M, Walker M, Nicoll JA, Chataway J, Fox N, Davagnanam I, Phadke R, Houlden H. Analysis of mutations in AARS2 in a series of CSF1R-negative patients with adult-onset leukoencephalopathy with axonal spheroids and pigmented glia [J]. *JAMA Neurol*, 2016, 73:1433-1439.
- [7] Rademakers R, Baker M, Nicholson AM, Rutherford NJ, Finch N, Soto-Ortolaza A, Lash J, Wider C, Wojtas A, DeJesus-Hernandez M, Adamson J, Kouri N, Sundal C, Shuster EA, Aasly J, MacKenzie J, Roeber S, Kretschmar HA, Boeve BF, Knopman DS, Petersen RC, Cairns NJ, Ghetti B, Spina S, Garbern J, Tselis AC, Uitti R, Das P, Van Gerpen JA, Meschia JF, Levy S, Broderick DF, Graff-Radford N, Ross OA, Miller BB, Swerdlow RH, Dickson DW, Wszolek ZK. Mutations in the colony stimulating factor 1 receptor (CSF1R) gene cause hereditary diffuse leukoencephalopathy with spheroids [J]. *Nat Genet*, 2011, 44:200-205.
- [8] Chitu V, Gokhan S, Nandi S, Mehler MF, Stanley ER. Emerging roles for CSF-1 receptor and its ligands in the nervous system [J]. *Trends Neurosci*, 2016, 39:378-393.
- [9] Konno T, Yoshida K, Mizuno T, Kawarai T, Tada M, Nozaki H, Ikeda SI, Nishizawa M, Onodera O, Wszolek ZK, Ikeuchi T. Clinical and genetic characterization of adult-onset leukoencephalopathy with axonal spheroids and pigmented glia associated with CSF1R mutation [J]. *Eur J Neurol*, 2017, 24:37-45.
- [10] Ikeuchi T, Mezaki N, Miura T. Cognitive dysfunction and symptoms of movement disorders in adult-onset leukoencephalopathy with axonal spheroids and pigmented glia [J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2018, 46 Suppl 1:39-41.
- [11] Kim SI, Jeon B, Bae J, Won JK, Kim HJ, Yim J, Kim YJ, Park SH. An autopsy proven case of CSF1R-mutant adult-onset leukoencephalopathy with axonal spheroids and pigmented glia (ALSP) with premature ovarian failure [J]. *Exp Neurol*, 2019, 28:119-129.
- [12] Konno T, Yoshida K, Mizuta I, Mizuno T, Kawarai T, Tada M, Nozaki H, Ikeda SI, Onodera O, Wszolek ZK, Ikeuchi T. Diagnostic criteria for adult-onset leukoencephalopathy with axonal spheroids and pigmented glia due to CSF1R mutation [J]. *Eur J Neurol*, 2018, 25:142-147.
- [13] Bender B, Klose U, Lindig T, Biskup S, Nägele T, Schöls L, Karle KN. Imaging features in conventional MRI, spectroscopy and diffusion weighted images of hereditary diffuse leukoencephalopathy with axonal spheroids (HDLS) [J]. *J Neurol*, 2014, 261:2351-2359.
- [14] Terasawa Y, Osaki Y, Kawarai T, Sugimoto T, Orlacchio A, Abe T, Izumi Y, Kaji R. Increasing and persistent DWI changes in a patient with hereditary diffuse leukoencephalopathy with spheroids [J]. *J Neurol Sci*, 2013, 335:213-215.
- [15] Konno T, Broderick DF, Mezaki N, Isami A, Kaneda D, Tashiro Y, Tokutake T, Keegan BM, Woodruff BK, Miura T, Nozaki H, Nishizawa M, Onodera O, Wszolek ZK, Ikeuchi T. Diagnostic value of brain calcifications in adult-onset leukoencephalopathy with axonal spheroids and pigmented glia [J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2017, 38:77-83.
- [16] Konno T, Tada M, Tada M, Koyama A, Nozaki H, Harigaya Y, Nishimiya J, Matsunaga A, Yoshikura N, Ishihara K, Arakawa M, Isami A, Okazaki K, Yokoo H, Itoh K, Yoneda M, Kawamura M, Inuzuka T, Takahashi H, Nishizawa M, Onodera O, Kakita A, Ikeuchi T. Haploinsufficiency of CSF-1R and clinicopathologic characterization in patients with HDLS [J]. *Neurology*, 2014, 82:139-148.
- [17] Bock V, Botturi A, Gaviani P, Lamperti E, Maccagnano C, Piccio L, Silvani A, Salmaggi A. Polycystic lipomembranous osteodysplasia with sclerosing leukoencephalopathy (PLOS): a new report of an Italian woman and review of the literature [J]. *J Neurol Sci*, 2013, 326:115-119.
- [18] Konno T, Broderick DF, Wszolek ZK. Brain calcification in a CSF1R mutation carrier precedes white matter degeneration [J]. *Mov Disord*, 2017, 32:1493-1495.
- [19] Konno T, Kasanuki K, Ikeuchi T, Dickson DW, Wszolek ZK. CSF1R-related leukoencephalopathy: a major player in primary microgliopathies [J]. *Neurology*, 2018, 91:1092-1104.
- [20] Monier A, Adle-Biassette H, Delezoide AL, Evrard P, Gressens P, Verney C. Entry and distribution of microglial cells in human embryonic and fetal cerebral cortex [J]. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2007, 66:372-382.
- [21] Freeman SH, Hyman BT, Sims KB, Hedley-Whyte ET, Vossough A, Frosch MP, Schmahmann JD. Adult onset leukodystrophy with neuroaxonal spheroids: clinical, neuroimaging and neuropathologic observations [J]. *Brain Pathol*, 2009, 19:39-47.
- [22] Lee D, Yun JY, Jeong JH, Yoshida K, Nagasaki S, Ahn TB. Clinical evolution, neuroimaging, and volumetric analysis of a patient with a CSF1R mutation who presented with progressive nonfluent aphasia [J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2015, 21:817-820.
- [23] Daida K, Nishioka K, Li Y, Nakajima S, Tanaka R, Hattori N. CSF1R mutation p.G589R and the distribution pattern of brain calcification [J]. *Intern Med*, 2017, 56:2507-2512.
- [24] Abe T, Kawarai T, Fujita K, Sako W, Terasawa Y, Matsuda T, Sakai W, Tsukamoto-Miyashiro A, Matsui N, Izumi Y, Kaji R, Harada M. MR Spectroscopy in patients with hereditary diffuse leukoencephalopathy with spheroids and asymptomatic carriers of colony-stimulating factor 1 receptor mutation [J]. *Magn Reson Med Sci*, 2017, 16:297-303.
- [25] Alturkustani M, Keith J, Hazrati LN, Rademakers R, Ang LC. Pathologic staging of white matter lesions in adult-onset leukoencephalopathy/leukodystrophy with axonal spheroids [J]. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2015, 74:233-240.
- [26] Van der Knaap MS, Bugiani M. Leukodystrophies: a proposed classification system based on pathological changes and pathogenetic mechanisms [J]. *Acta Neuropathol*, 2017, 134:351-382.
- [27] Tada M, Konno T, Tada M, Tezuka T, Miura T, Mezaki N,

- Okazaki K, Arakawa M, Itoh K, Yamamoto T, Yokoo H, Yoshikura N, Ishihara K, Horie M, Takebayashi H, Toyoshima Y, Naito M, Onodera O, Nishizawa M, Takahashi H, Ikeuchi T, Kakita A. Characteristic microglial features in patients with hereditary diffuse leukoencephalopathy with spheroids [J]. *Ann Neurol*, 2016, 80:554-565.
- [28] Elmore MR, Najafi AR, Koike MA, Dagher NN, Spangenberg EE, Rice RA, Kitazawa M, Matusow B, Nguyen H, West BL, Green KN. Colony-stimulating factor 1 receptor signaling is necessary for microglia viability, unmasking a microglia progenitor cell in the adult brain [J]. *Neuron*, 2014, 82:380-397.
- [29] Streit WJ, Braak H, Xue QS, Bechmann I. Dystrophic (senescent) rather than activated microglial cells are associated with tau pathology and likely precede neurodegeneration in Alzheimer's disease [J]. *Acta Neuropathol*, 2009, 118:475-485.
- [30] Graeber MB, Streit WJ. Microglia: biology and pathology [J]. *Acta Neuropathol*, 2010, 119:89-105.
- [31] Saitoh BY, Yamasaki R, Hayashi S, Yoshimura S, Tateishi T, Ohyagi Y, Murai H, Iwaki T, Yoshida K, Kira J. A case of hereditary diffuse leukoencephalopathy with axonal spheroids caused by a de novo mutation in CSF1R masquerading as primary progressive multiple sclerosis [J]. *Mult Scler*, 2013, 19:1367-1370.
- [32] Karle KN, Biskup S, Schüle R, Schweitzer KJ, Krüger R, Bauer P, Bender B, Nägele T, Schöls L. De novo mutations in hereditary diffuse leukoencephalopathy with axonal spheroids (HDLS) [J]. *Neurology*, 2013, 81:2039-2044.
- [33] Eichler FS, Li J, Guo Y, Caruso PA, Bjornnes AC, Pan J, Booker JK, Lane JM, Tare A, Vlasac I, Hakonarson H, Gusella JF, Zhang J, Keating BJ, Saxena R. CSF1R mosaicism in a family with hereditary diffuse leukoencephalopathy with spheroids [J]. *Brain*, 2016, 139:1666-1672.
- [34] Yang X, Huang P, Tan Y, Xiao Q. A novel splicing mutation in the CSF1R gene in a family with hereditary diffuse leukoencephalopathy with axonal spheroids [J]. *Front Genet*, 2019, 10:491.
- [35] Pridans C, Sauter KA, Baer K, Kissel H, Hume DA. CSF1R mutations in hereditary diffuse leukoencephalopathy with spheroids are loss of function [J]. *Sci Rep*, 2013, 3:3013.
- [36] Hiyoshi M, Hashimoto M, Yukihara M, Bhuyan F, Suzu S. M-CSF receptor mutations in hereditary diffuse leukoencephalopathy with spheroids impair not only kinase activity but also surface expression [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2013, 440:589-593.
- [37] Cheng XX, Shen W, Zou HQ, Shen L, Gu XL, Huang DQ, Sun Y, Wang BR, Tian Q, Xu J. Analysis of CSF1R gene mutation in a Chinese family with hereditary diffuse leukoencephalopathy with neuroaxonal spheroids [J]. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi*, 2015, 32:208-212. [程欣欣, 申玮, 邹海强, 沈璐, 顾小花, 黄丹青, 孙奕, 王变荣, 田琦, 徐俊. 一个遗传性弥漫性脑白质病变合并球状轴索家系的 CSF1R 基因突变分析 [J]. 中华医学遗传学杂志, 2015, 32:208-212.]
- [38] Miura T, Mezaki N, Konno T, Iwasaki A, Hara N, Miura M, Funayama M, Unai Y, Tashiro Y, Okita K, Kihara T, Ito N, Kanatsuka Y, Jones DT, Hara N, Ishiguro T, Tokutake T, Kasuga K, Nozaki H, Dickson DW, Onodera O, Wszolek ZK, Ikeuchi T. Identification and functional characterization of novel mutations including frameshift mutation in exon 4 of CSF1R in patients with adult-onset leukoencephalopathy with axonal spheroids and pigmented glia [J]. *J Neurol*, 2018, 265:2415-2424.
- [39] Kraya T, Quandt D, Pfirmann T, Kindermann A, Lampe L, Schroeter ML, Kohlhase J, Stoevesandt D, Hoffmann K, Villavicencio-Lorini P. Functional characterization of a novel CSF1R mutation causing hereditary diffuse leukoencephalopathy with spheroids [J]. *Mol Genet Genomic Med*, 2019, 7:E00595.
- [40] Monies D, Maddirevula S, Kurdi W, Alanazy MH, Alkhalidi H, Al-Owain M, Sulaiman RA, Faqeih E, Goljan E, Ibrahim N, Abdulwahab F, Hashem M, Abouelhoda M, Shaheen R, Arold ST, Alkuraya FS. Autozygosity reveals recessive mutations and novel mechanisms in dominant genes: implications in variant interpretation [J]. *Genet Med*, 2017, 19:1144-1150.
- [41] Dai XM, Ryan GR, Hapel AJ, Dominguez MG, Russell RG, Kapp S, Sylvestre V, Stanley ER. Targeted disruption of the mouse colony-stimulating factor 1 receptor gene results in osteopetrosis, mononuclear phagocyte deficiency, increased primitive progenitor cell frequencies, and reproductive defects [J]. *Blood*, 2002, 99:111-120.
- [42] Oosterhof N, Chang IJ, Karimiani EG, Kuil LE, Jensen DM, Daza R, Young E, Astle L, van der Linde HC, Shivaram GM, Demmers J, Latimer CS, Keene CD, Loter E, Maroofian R, van Ham TJ, Hevner RF, Bennett JT. Homozygous mutations in CSF1R cause a pediatric-onset leukoencephalopathy and can result in congenital absence of microglia [J]. *Am J Hum Genet*, 2019, 104:936-947.
- [43] Mass E, Jacome-Galarza CE, Blank T, Lazarov T, Durham BH, Ozkaya N, Pastore A, Schwabenland M, Chung YR, Rosenblum MK, Prinz M, Abdel-Wahab O, Geissmann F. A somatic mutation in erythro-myeloid progenitors causes neurodegenerative disease [J]. *Nature*, 2017, 549:389-393.
- [44] Erblach B, Zhu L, Etgen AM, Dobrenis K, Pollard JW. Absence of colony stimulation factor-1 receptor results in loss of microglia, disrupted brain development and olfactory deficits [J]. *PLoS One*, 2011, 6:E26317.
- [45] Prinz M, Priller J. Microglia and brain macrophages in the molecular age: from origin to neuropsychiatric disease [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2014, 15:300-312.

(收稿日期:2019-12-16)

**下期内容预告** 本刊 2020 年第 2 期报道专题为胶质瘤免疫研究进展,重点内容包括:神经外科免疫相关疾病;脑肿瘤免疫治疗及转化研究进展;微环境中胶质瘤细胞与免疫细胞的代谢对抗肿瘤免疫反应的调控作用;脑胶质瘤免疫检查点抑制剂及其临床研究进展;嵌合抗原受体 T 细胞治疗胶质母细胞瘤研究进展;恶性胶质瘤溶瘤病毒治疗进展;树突状细胞疫苗在恶性胶质瘤免疫治疗中的应用;靶向胶质瘤干细胞及其微环境的免疫治疗进展;放射治疗对胶质母细胞瘤免疫状态的影响和意义