



## 白质消融性白质脑病研究进展\*

邓 洞 吴 晔\*\*

(北京大学第一医院儿科, 北京 100034)

**摘要** 白质消融性白质脑病 (leukoencephalopathy with vanishing white matter, VWM) 是一种常染色体隐性遗传性脑白质病, 其致病基因 *EIF2B 1~5* 分别编码真核细胞蛋白质翻译起始因子 2B (eukaryotic initiation factor 2B, eIF2B) 的 5 个亚基  $\alpha\sim\epsilon$ , 其中任一编码基因突变均可引起发病。起病多见于婴幼儿及儿童期, 临床表型差异大, 典型表现为进行性运动功能退化, 可伴共济失调和癫痫。应激 (发热、外伤等) 可导致发作性加重。影像学显示大脑白质进行性液化。尸解神经病理学特征主要表现为广泛性白质稀疏和囊性变性, 无神经胶质细胞反应性增生, 星形胶质细胞形态异常, 过表达祖细胞标志物巢蛋白 (Nestin) 和胶质纤维酸性蛋白  $\delta$  (GFAP $\delta$ ), 少突前体细胞数量增加和成熟少突胶质细胞减少、泡沫化且凋亡增加。VWM 致病基因 *EIF2B 1~5* 是管家基因, 但多数患者通常仅脑白质受累。少数胎儿期及婴儿早期发病的患者可出现多系统受累, 成年女性患者可有卵巢功能障碍。目前认为, 星形胶质细胞在其致病机制中起着核心作用, 病理性星形胶质细胞继发性引起少突胶质细胞成熟障碍和髓鞘形成异常, 进而导致脑白质病变。其他疾病机制包括内质网应激后未折叠蛋白反应 (UPR) 过度激活、线粒体功能障碍、自噬抑制等, 尚不完全明确。

**关键词** 白质消融性白质脑病, 真核细胞蛋白质翻译起始因子 2B, 白质液化, 星形胶质细胞

**中图分类号** Q189

**DOI:** 10.16476/j.pibb.2022.0356

白质消融性白质脑病 (VWM, OMIM #603896) 是一种常染色体隐性遗传性脑白质病, 也称为儿童共济失调伴中枢神经系统髓鞘形成 (child ataxia with central nervous system hypomyelination, CACH)。1962 年 Eicke<sup>[1]</sup> 首次描述了一例成年女性患者, 临床表现为步态不稳和继发性闭经, 轻微身体创伤可导致神经功能快速恶化, 大脑病理示慢性进行性非典型“弥漫性硬化症”。20 世纪 90 年代研究人员将这类疾病总结为一种常染色体遗传性脑白质营养不良疾病, 共同临床特点为儿童期起病, 头部外伤和感染为诱发加重因素, 尸检病理为脑白质进行性囊性变<sup>[2]</sup>。Van Der Knaap 等<sup>[3-4]</sup> 1997~1998 年提出了该病的临床诊断标准并命名为 leukoencephalopathy with vanishing white matter, 2001~2002 年确定该疾病致病基因为 *EIF2B 1~5*, 编码真核细胞翻译启动因子 2B (eIF2B) 的 5 个亚单位  $\alpha\sim\epsilon$ <sup>[5-7]</sup>。北京大学第一医院儿科 (以下简称本中心) 于 2007 年诊断中国第一例 VWM 患者, 将中文命名为“白质消融性白质脑病”<sup>[8]</sup>。VWM

病的临床典型表现为进行性运动倒退, 伴共济失调和癫痫, 在感染或头部创伤等应激后出现加重。VWM 患者尸解脑组织的特征性病理表现为大脑白质减少和髓鞘缺失, 脑白质液化和囊性变, 星形胶质细胞形态异常、未成熟、增殖受限及功能异常, 少突胶质细胞泡沫化和凋亡增加, 而神经元无异常。目前该病尚无治疗手段, 患者生存时间短。

## 1 VWM 临床特征

VWM 的临床表型范围很广, 可影响所有年龄段的个体。2018 年 Hamilton 等<sup>[9]</sup> 对 296 例 VWM 患者进行了约 12 年的自然病程随访, 根据起病年龄分为以下 6 组: 产前至婴儿早期 (<1 岁)、婴儿晚期 (1~2 岁)、儿童早期 (2~4 岁)、儿童晚期

\* 国家自然科学基金 (82171694) 和北京市自然科学基金-海淀原始创新联合基金 (L202034) 资助项目。

\*\* 通讯联系人。

Tel: 010-83573138, E-mail: dryewu@bjmu.edu.cn

收稿日期: 2022-07-31, 接受日期: 2022-08-31

(4~8岁)、青少年期(8~18岁)和成人期( $\geq 18$ 岁),其中幼儿及儿童期起病最为多见。典型临床表现为运动倒退、小脑共济失调,伴癫痫和视神经萎缩等,认知功能相对保留,通常无周围神经症状。头部外伤、惊吓及感染等可引发神经功能快速恶化,表现为易怒、呕吐、癫痫发作、肌张力减退和意识障碍(嗜睡或昏迷)等脑病症状。该病呈进展性病程,296例患者的中位生存时间为38年,生存中位病程为24年,死亡中位时间为6年(3月~60岁),死亡中位病程为3年(1周~30年),4岁内起病患者有47%(82/174)已死亡。本中心总结了54例VWM患者的自然病程,起病年龄越早,病情进展越迅速,存活时间越短,死亡中位年龄为3岁(7月~16岁4月),死亡中位病程为1年(1月~12年4月),1岁前起病患者1年生存率仅为20%,2年生存率为0<sup>[10]</sup>。

研究认为VWM疾病的临床严重程度与发病年龄成反比。在加拿大曼尼托巴省(Manitoba)和北魁北克市(Quebec)土著居民中有一种特殊的早发型VWM,并命名为Cree脑病(Cree leukoencephalopathy, CLE),表现为出生后数月内发病,肌张力低下、头围不增、惊厥发作、呼吸急促、视力下降及嗜睡,疾病进展迅速,多于起病1年内死亡<sup>[11-12]</sup>。先天型VWM患者在宫内表现为胎动减少、生长发育迟缓、小头畸形,胎儿期常出现流产,出生后出现喂养困难、肌张力异常、反应差、呼吸衰竭及昏迷,还可出现多系统受累,如白内障、肝脾大、肾脏发育不良、胰腺炎和卵巢发育不全等,疾病进展非常迅速,多于数月内死亡<sup>[13-14]</sup>。青少年型和成年型VWM患者多数临床进展缓慢,青少年型VWM患者多表现为慢性进行性痉挛性肢体瘫痪。成人型VWM患者多表现为癫痫发作、偏头痛、认知退化和精神症状。女性患者出现卵巢早衰或原发性闭经等卵巢发育不良症状,又被称为卵巢性脑白质营养不良(ovarioleukodystrophy, OLD)<sup>[15-16]</sup>。

## 2 基因型与临床表型的相关性

VWM是由编码翻译起始因子eIF2B的5个亚基( $\alpha\sim\epsilon$ )的基因突变引起的,包括*EIF2B1*(12q24)、*EIF2B2*(14q24)、*EIF2B3*(1p34)、*EIF2B4*(2p23)和*EIF2B5*(3q27),任何一个突变均可独立引起发病,其中*EIF2B5*基因突变最常见,大多数突变为错义突变。目前已知的创始者突变

(founder mutation)有荷兰的*EIF2B5*(c.271A>G)或*EIF2B2*(c.638A>G)<sup>[6, 17]</sup>,中国为*EIF2B3*(c.1037T>C)<sup>[18]</sup>。

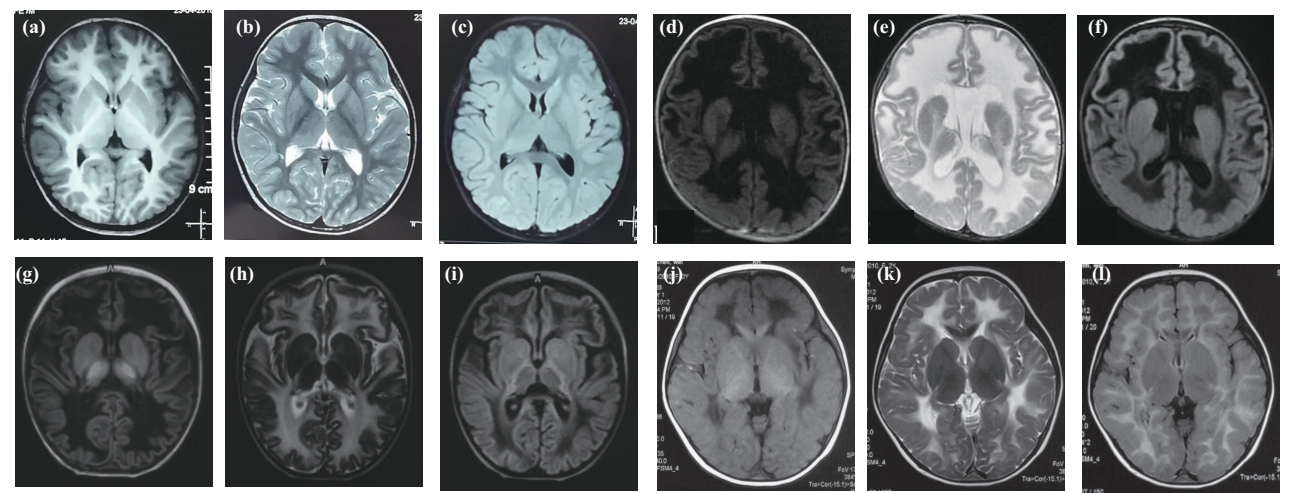
研究认为基因型与发病年龄或疾病严重程度之间没有明确相关性。临床表型受两种基因突变组合的影响,在具有相同突变的患者(包括兄弟姐妹)中存在表型的变异,这表明其他因素(如遗传和/或环境)也能影响表型<sup>[19]</sup>。目前有报道几种特定基因型与表型存在一定的相关性。例如*EIF2B5*(p.Arg113His)和*EIF2B2*(p.Glu213Gly)突变的患者的临床严重程度一般较轻<sup>[20]</sup>。*EIF2B5*(c.584G→A)突变的患者通常表现为重度表型Cree脑病<sup>[13, 21]</sup>。Slynko等<sup>[22]</sup>研究人员利用计算机模拟人类eIF2B蛋白,并收集VWM患者的97个错义突变进行严重程度分级,发现约60%的突变影响eIF2B蛋白 $\epsilon$ 亚基,其中影响催化域的突变与(超)严重的表型相关,约55%的突变影响亚基核心,而对应的临床严重程度不尽相同,约36%的突变影响亚基连接处,多数与严重表型相关,结果提示与(超)严重表型相关的突变主要是影响eIF2B蛋白形成和在功能中起关键作用的氨基酸。本中心将上述计算机预测结果结合本中心病例发现:预测对eIF2B结构产生严重影响的突变如*EIF2B5*(p.Arg195His)和*EIF2B5*(p.Arg269Gln)与起病年龄早相关;预测对eIF2B结构影响较小的突变如*EIF2B3*(p.Ala87Val)与起病年龄晚相关;而预测对eIF2B结构影响很小的突变如*EIF2B2*(p.Glu213Gly)、*EIF2B2*(p.Gly200Val)和*EIF2B5*(p.Thr91Ala)与发病年龄没有相关性<sup>[23]</sup>。故基因型与临床表型的相关性与双等位基因突变的综合作用、调控基因的作用、环境压力和其他潜在因素有关。

## 3 影像学特征

VWM患者的脑部核磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)典型表现为脑白质双侧、弥漫性和对称受累, TIWI呈低信号, T2WI呈高信号,无增强, U型纤维、内囊、前连合和胼胝体外缘通常不受累,无症状患者中也能出现信号异常<sup>[24]</sup>。疾病进展时,病变白质出现进行性稀疏和囊性变性, T2 FLAIR出现大脑白质液化高信号。在青少年及成人VWM患者还可以出现小脑和脑干进行性萎缩<sup>[16]</sup>。Stellingwerff等<sup>[25]</sup>总结了270例VWM患者共461次MRI检查,结果显示发病年龄

越早, 大脑白质衰变速度越快且以囊状变为主, 而发病年龄越晚, 大脑以白质萎缩和胶质增生为主。

本中心总结 VWM 患儿的 MRI 特点也发现起病越早, 白质受累范围越广泛 (图1)。



**Fig. 1 Brain MRI of children with VWM at different ages of onset**

**图1 不同起病年龄VWM患儿的头颅MRI**

(a~c) 正常对照儿童 (3岁); (d~f) 新生儿期起病病例 (1月龄), MRI (3月龄); (g~i) 婴儿期起病病例 (11月龄), MRI (18月龄); (j~l) 幼儿期起病病例 (3岁龄), MRI (3岁龄)。其中 (a)、(d)、(g) 及 (j) 为T1加权序列 (T1WI); (b)、(e)、(h) 及 (k) 为T2加权序列 (T2WI); (c)、(f)、(i) 及 (l) 为T2 FLAIR序列。VWM患儿的病变大脑白质表现为T1WI低信号、T2WI高信号、T2 FLAIR部分呈低信号 (液化征象)。起病越早, 白质受累范围越广泛。

4 神经病理学

VWM经典组织病理学表现为, 尸脑组织白质呈灰白色, 部分呈凝胶状或囊状, 在深部白质更为明显, U型纤维和前连合结构较好, 灰质结构如皮层、基底核、丘脑和脑干等正常。病变白质中髓鞘的缺失和稀薄、空泡状, 轴突数目随髓鞘的缺失程度减少, 在空泡化区域轴突完全消失, 在相对保留的白质中轴突肿胀但超微结构正常。反应性星形胶质细胞增生少, 与组织受累程度不成比例, 且仅在囊性或空泡性白质区血管周围可见, 形态异常畸形, 多核且细胞突起钝粗。病变区域可见泡沫状少突胶质细胞, 但数量较少且难以识别。在病变白质周边可见少突前体细胞增生, 而成熟的少突胶质细胞很少。大脑皮层大多正常, 神经元不受累。神经炎症程度抑制, 相比脱髓鞘疾病多发性硬化症 (multiple sclerosis, MS) 早期炎症活动期, 活化的小胶质细胞和巨噬细胞数量相对较少, 且T和B淋巴细胞缺失<sup>[26]</sup>。

5 疾病机制

5.1 eIF2B的作用及突变对其功能的影响

eIF2B是由5个亚基2个拷贝形成的十聚体复合物,  $\gamma$ 和 $\varepsilon$ 亚基形成催化亚复合物,  $\alpha$ 、 $\beta$ 和 $\delta$ 亚基构成调控亚复合物<sup>[27-28]</sup>, eIF2B具有催化翻译起始因子2 (eukaryotic initiation factor 2, eIF2) 鸟嘌呤核苷酸交换因子 (guanine nucleotide exchange factor, GEF) 的活性<sup>[29]</sup>。eIF2B各亚基突变可导致GEF活性降低20%~70%<sup>[30]</sup>。目前GEF活性下降与疾病严重程度间仍存在争议。Horzinski等<sup>[31]</sup>报道, eIF2B突变细胞的GEF活性显著性下降, 且GEF活性下降的严重程度与疾病发病年龄有关。Van Kollenburg等<sup>[32]</sup>报道, eIF2B突变淋巴母细胞的GEF活性降低, 但与对照淋巴细胞系相比, eIF2B亚基表达水平无差异, 不影响eIF2B与eIF2相互作用, 且突变淋巴细胞中蛋白质合成率无差异。在VWM小鼠模型 (*Eif2b*<sup>R132H</sup>) 来源的原代成纤维细胞、星形胶质细胞和小胶质细胞中也未发现eIF2B5突变对总体蛋白质合成率有影响<sup>[33]</sup>。

## 5.2 星形胶质细胞在VWM发病中起核心作用

研究认为,星形胶质细胞增生受限、形态异常和功能障碍是典型的特征,病理性星形胶质细胞是VWM发病的核心环节,病理性星形胶质细胞影响少突胶质细胞病理,并导致其他神经病理学病变<sup>[34]</sup>。VWM患者脑组织中星形胶质细胞典型病理学特征是未成熟,高表达祖细胞标志物巢蛋白(Nestin)和CD44,并且出现典型的祖细胞双极形态。在VWM小鼠模型中也发现星形胶质细胞表达未成熟标志物增高,并与疾病的严重程度和进展相关<sup>[35-37]</sup>。Dietrich等<sup>[38]</sup>发现,突变星形胶质前体细胞向星形胶质细胞分化成熟障碍,而成熟星形胶质细胞的胶质纤维酸性蛋白(glial fibrillary acidic protein, GFAP)表达不受影响。VWM患者来源原代神经干细胞<sup>[38]</sup>和VWM小鼠来源原代细胞<sup>[37]</sup>体外培养中也发现,分化至星形胶质细胞存在障碍,形态异常和表达未成熟标志物增多,而分化至成熟少突胶质细胞和神经元无异常。本中心前期利用VWM患者来源的诱导多能干细胞(induced pluripotent stem cell, iPSC)进行体外分化也得出同样结论<sup>[39]</sup>。以上研究提示,eIF2B突变后影响GFAP基因表达导致星形胶质细胞分化成熟障碍。突变星形胶质细胞另一病理特征是表达异常异构体GFAP $\delta$ <sup>[37]</sup>。Bugiani等<sup>[35]</sup>发现,VWM患者脑组织中星形胶质细胞和Bergmann胶质细胞中表达GFAP $\delta$ 蛋白升高,而表达总GFAP和GFAP $\alpha$ 不增加,表明突变星形胶质细胞中GFAP出现选择性剪接异常,GFAP $\delta$ /GFAP $\alpha$ 比值增加,导致星形胶质细胞不成熟和增生受限。GFAP $\delta$ 与中间丝网络的不稳定性有关,在细胞应激刺激下会改变细胞的形态,但不影响细胞的增殖和迁移。同时研究还发现,星形胶质细胞高表达 $\alpha$ B-晶状体蛋白( $\alpha$ B-crystallin), $\alpha$ B-crystallin是一种小型热休克蛋白,可结合和稳定其他蛋白质的不稳定构象<sup>[40]</sup>。在VWM中 $\alpha$ B-crystallin增多可能是一种保护性应激反应, $\alpha$ B-crystallin通过结合GFAP $\delta$ 减少GFAP $\delta$ 积聚的影响。在VWM小鼠中发现异常细胞形态的星形胶质细胞高表达GFAP $\delta$ <sup>[37]</sup>,提示细胞应激持续性存在时, $\alpha$ B-crystallin与GFAP $\delta$ 的高表达导致星形胶质细胞出现异常形态和功能受损。

近年来越来越多研究关注星形胶质细胞和少突胶质细胞的相互作用。Dooves等<sup>[37]</sup>研究发现,突变星形胶质细胞和野生型少突前体细胞(OPC)共培养后,MBP和髓鞘少突胶质细胞糖蛋白

(myelin oligodendrocyte glycoprotein, MOG)表达显著性降低,提示少突前体细胞成熟缺陷。相反,突变少突前体细胞和野生型星形胶质细胞共培养时能分化为成熟少突胶质细胞,提示少突前体细胞的分化障碍不是本身固有的,而是继发于病理性星形胶质细胞功能异常,进一步推测突变星形胶质细胞可能通过异常分泌因子抑制少突前体细胞成熟。目前研究认为VWM中透明质酸(hyaluronan, HA)与少突前体细胞成熟有关<sup>[36, 41]</sup>,VWM患者尸脑中病变白质星形胶质细胞过表达祖细胞标志物CD44,导致出现大量HA积累,且HA水平与少突前体细胞的数量及髓磷脂缺乏的程度成正比<sup>[42-43]</sup>。故星形胶质细胞功能障碍引起分泌异常,可能是导致OPCs分化成熟障碍的机制。

## 5.3 未折叠蛋白反应(UPR)在VWM发病中的作用

在内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS)时未折叠蛋白质积累会激活未折叠蛋白反应(unfolded protein reaction, UPR)。eIF2B是mRNA翻译成蛋白质、调节蛋白质合成速率的重要因子,除了在蛋白质翻译起始中的关键作用外,eIF2B还通过协调综合应激反应(integrated stress response, ISR)参与UPR。各种细胞应激时,eIF2B $\alpha$ 亚基磷酸化抑制eIF2B活性,激活UPR-PERK信号通路,应对各种细胞应激<sup>[44]</sup>,故ISR也是UPR的3个分支之一。细胞应激进一步激活时,下游转录因子ATF4表达增高,进而GADD34和CHOP表达增加,当细胞应激过强或过长时导致细胞凋亡。Van Der Voorn等<sup>[45]</sup>和Van Kollenburg等<sup>[46]</sup>在VWM患者尸脑组织中发现,CHOP、GADD34、ATF4和ATF6分子在少突胶质细胞和星形胶质细胞中高表达。研究还发现VWM小鼠和VWM患者小脑、脑干和大脑皮层的星形胶质细胞中存在UPR激活,表达ATF4、4E-BP1增多,而未发现少突胶质细胞参与UPR激活<sup>[47]</sup>。

## 5.4 其他可能的疾病机制

已知反应性星形胶质细胞通过分泌促进髓鞘再生的多种细胞因子、趋化因子等发挥促炎和抗炎活性,其中小胶质细胞在触发和调节星形胶质细胞增生中起重要作用<sup>[48]</sup>。在损伤或感染等应激后,小胶质细胞活化,分泌与星形胶质细胞表面受体结合的细胞因子,影响星形胶质细胞的活化。但研究发现,VWM患者尸脑组织中神经炎症减弱,缺乏反应性星形胶质细胞增生和相对少活化的小胶质细

胞。Cabilly 等<sup>[49]</sup>在 VWM 突变小鼠全身性注射脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS), 与野生型小鼠相比, 突变小鼠来源原代星形胶质细胞未能激活和无反应性增生, 细胞内和分泌的 IL-6、TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  和 MCP-1 水平显著降低。IL-6 和 IL-1 $\beta$  通常是由活化的神经胶质细胞产生和分泌, 通过刺激少突胶质细胞的迁移来促进少突前体细胞增生及其向成熟少突胶质细胞分化。故研究结果表明, eIF2B 突变星形胶质细胞功能障碍, 活化的小胶质细胞少, 无法应对各种细胞因子合成和分泌的需求而导致疾病进展, 而这些细胞因子对少突前体细胞的分化和增殖、少突胶质细胞的存活和成熟、髓鞘的形成起着重要作用。

另外研究认为, VWM 疾病机制与线粒体功能障碍有关, 通过比较 VWM 突变小鼠中全脑和原代成纤维细胞的总蛋白质质谱分析结果, 多种蛋白质表达异常, 尤其是呼吸链复合物的组成, 线粒体功能缺陷和三磷酸腺苷的产生减少<sup>[50-51]</sup>, 提示 eIF2B 突变对整体线粒体翻译速率产生有害影响, 引起呼吸链亚基的不平衡并导致氧化磷酸化水平缺陷, 进一步导致线粒体功能障碍。

本中心既往研究发现, 突变少突胶质细胞系对 ERS 的耐受性低于野生型, 细胞自噬水平下降, 细胞活力降低, 细胞凋亡率增加。使用自噬诱导剂雷帕霉素处理突变少突胶质细胞系后, 细胞活力提高和细胞凋亡减少。故本中心研究认为, eIF2B 突变导致过度持久激活 UPR 通路后细胞凋亡增加, 以及 eIF2B 突变后抑制细胞自噬, 可能是导致胶质细胞选择性受累的机制<sup>[52]</sup>。

## 6 治 疗

目前 VWM 仍然缺乏治疗方法, 需要避免感染、外伤等加重因素。近年来有研究在 VWM 突变小鼠给予 Guanabenz 治疗, Guanabenz 是一种 FDA 批准的  $\alpha$ 2-肾上腺素能受体激动剂, 用作抗高血压药物, 治疗后 VWM 突变小鼠的 Bergmann 神经胶质病理学和髓鞘病理学均有改善<sup>[53]</sup>。综合应激反应抑制剂 (integrated stress response inhibitor, ISRIB) 是 2013 年基于高通量细胞筛选的一种 UPR-PERK 通路抑制剂, 其作用机制为结合和激活 eIF2B, 增高 eIF2B 的 GEF 活性<sup>[9-10, 27]</sup>。Abbink 等<sup>[54]</sup>发现, ISRIB 可改善 VWM 突变小鼠的运动功能, 提高小鼠记忆力, 改善组织病理学, 且突变小鼠大脑中 UPR 通路相关分子 ATF4 蛋白和 *Atf4*

mRNA、4E-BP1 蛋白和 *4ebp1* mRNA 的表达均减少, Bergmann 胶质细胞定位明显改善。以上发现可为开发有前景的治疗 VWM 候选药物提供依据。

综上所述, 白质消融性白质脑病的典型临床表现为进行性运动倒退, 伴发作性加重。神经病理特征性表现为大脑白质减少和髓鞘缺失, 星形胶质细胞和少突胶质细胞受累为主, 神经元不受累。目前对该病的发病机制研究认为, 星形胶质细胞在 VWM 发病中起主要作用, 继发性引起少突胶质细胞分化成熟障碍, 其中在胶质细胞中内质网应激后未折叠蛋白反应过度激活是可能的分子机制, 但目前还有很多问题尚未解决, 深入了解该病的发病机制, 可为将来对疾病的干预提供线索。

## 参 考 文 献

- [1] Eicke W J. Polycystic transformation of the medullary canal with progressive course. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 1962, **203**(6): 599-609
- [2] Colon E J, Van Munster E, Hommes O R, *et al*. SSEP chronotopography in patients with multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand*, 1984, **70**(1): 35-41
- [3] Van Der Knaap M S, Barth P G, Gabreëls F J, *et al*. A new leukoencephalopathy with vanishing white matter. *Neurology*, 1997, **48**(4): 845-855
- [4] Van Der Knaap M S, Kamphorst W, Barth P G, *et al*. Phenotypic variation in leukoencephalopathy with vanishing white matter. *Neurology*, 1998, **51**(2): 540-547
- [5] Francalanci P, Eymard-Pierre E, Dionisi-Vici C, *et al*. Fatal infantile leukodystrophy: a severe variant of CACH/VWM syndrome, allelic to chromosome 3q27. *Neurology*, 2001, **57**(2): 265-270
- [6] Leegwater P A, Vermeulen G, Könst A A, *et al*. Subunits of the translation initiation factor eIF2B are mutant in leukoencephalopathy with vanishing white matter. *Nat Genet*, 2001, **29**(4): 383-388
- [7] Van Der Knaap M S, Leegwater P A, Könst A A, *et al*. Mutations in each of the five subunits of translation initiation factor eIF2B can cause leukoencephalopathy with vanishing white matter. *Ann Neurol*, 2002, **51**(2): 264-270
- [8] 吴晔, 姜玉武, 秦炯, 等. 白质消融性白质脑病临床分析. *中华儿科杂志*, 2007, **45**(2): 115-120  
Wu Y, Jiang Y W, Qin J, *et al*. *Chinese Journal of Pediatrics*, 2007, **45**(2): 115-120
- [9] Hamilton E M C, Van Der Lei H D W, Vermeulen G, *et al*. Natural history of vanishing white matter. *Ann Neurol*, 2018, **84**(2): 274-288
- [10] 周玲, 张海华, 陈娜, 等. 儿童白质消融性白质脑病 54 例的临床特点分析. *中华儿科杂志*, 2019, **57**(11): 837-843  
Zhou L, Zhang H H, Chen N, *et al*. *Chinese Journal of Pediatrics*,

- 2019, **57**(11): 837-843
- [11] Black D N, Harris R, Schiffmann R, *et al.* Fatal infantile leukodystrophy: a severe variant of CACH/VWM syndrome, allelic to chromosome 3q27. *Neurology*, 2002, **58**(1): 161-162
- [12] Black D N, Booth F, Watters G V, *et al.* Leukoencephalopathy among native Indian infants in northern Quebec and Manitoba. *Ann Neurol*, 1988, **24**(4): 490-496
- [13] Van Der Knaap M S, Van Berkel C G, Herms J, *et al.* eIF2B-related disorders: antenatal onset and involvement of multiple organs. *Am J Hum Genet*, 2003, **73**(5): 1199-1207
- [14] Boltshauser E, Barth P G, Troost D, *et al.* "Vanishing white matter" and ovarian dysgenesis in an infant with cerebro-oculo-facio-skeletal phenotype. *Neuropediatrics*, 2002, **33**(2): 57-62
- [15] Labauge P, Horzinski L, Aygnac X, *et al.* Natural history of adult-onset eIF2B-related disorders: a multi-centric survey of 16 cases. *Brain*, 2009, **132**(Pt 8): 2161-2169
- [16] Van Der Knaap M S, Leegwater P A, Van Berkel C G, *et al.* Arg113His mutation in eIF2Bepsilon as cause of leukoencephalopathy in adults. *Neurology*, 2004, **62**(9): 1598-1600
- [17] Leegwater P A, Könst A A, Kuyt B, *et al.* The gene for leukoencephalopathy with vanishing white matter is located on chromosome 3q27. *Am J Hum Genet*, 1999, **65**(3): 728-734
- [18] Wu Y, Pan Y, Du L, *et al.* Identification of novel EIF2B mutations in Chinese patients with vanishing white matter disease. *J Hum Genet*, 2009, **54**(2): 74-77
- [19] Van Der Lei H D, Van Berkel C G, Van Wieringen W N, *et al.* Genotype-phenotype correlation in vanishing white matter disease. *Neurology*, 2010, **75**(17): 1555-1559
- [20] Fogli A, Schiffmann R, Bertini E, *et al.* The effect of genotype on the natural history of eIF2B-related leukodystrophies. *Neurology*, 2004, **62**(9): 1509-1517
- [21] Harder S, Gourgari A, Frangou E, *et al.* Clinical and neuroimaging findings of Cree leukodystrophy: a retrospective case series. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2010, **31**(8): 1418-1423
- [22] Slynko I, Nguyen S, Hamilton E M C, *et al.* Vanishing white matter: eukaryotic initiation factor 2B model and the impact of missense mutations. *Mol Genet Genomic Med*, 2021, **9**(3): e1593
- [23] Deng J, Zhou L, Zhang J, *et al.* Correlation between genotype and age of onset in leukoencephalopathy with vanishing white matter. *Front Genet*, 2021, **12**(10): 729777
- [24] Fontenelle L M, Scheper G C, Brandão L, *et al.* Atypical presentation of vanishing white matter disease. *Arq Neuropsiquiatr*, 2008, **66**(3a): 549-551
- [25] Stellingwerff M D, Al-Saady M L, Van De Brug T, *et al.* MRI natural history of the leukodystrophy vanishing white matter. *Radiology*, 2021, **300**(3): 671-680
- [26] Kuhlmann T, Lassmann H, Brück W. Diagnosis of inflammatory demyelination in biopsy specimens: a practical approach. *Acta Neuropathol*, 2008, **115**(3): 275-287
- [27] Wortham N C, Martinez M, Gordiyenko Y, *et al.* Analysis of the subunit organization of the eIF2B complex reveals new insights into its structure and regulation. *FASEB J*, 2014, **28**(5): 2225-2237
- [28] Wortham N C, Proud C G. eIF2B: recent structural and functional insights into a key regulator of translation. *Biochem Soc Trans*, 2015, **43**(6): 1234-1240
- [29] Pavitt G D. eIF2B, a mediator of general and gene-specific translational control. *Biochem Soc Trans*, 2005, **33**(Pt 6): 1487-1492
- [30] Fogli A, Schiffmann R, Hugendubler L, *et al.* Decreased guanine nucleotide exchange factor activity in eIF2B-mutated patients. *Eur J Hum Genet*, 2004, **12**(7): 561-566
- [31] Horzinski L, Huyghe A, Cardoso M C, *et al.* Eukaryotic initiation factor 2B (eIF2B) GEF activity as a diagnostic tool for EIF2B-related disorders. *PLoS One*, 2009, **4**(12): e8318
- [32] Van Kollenburg B, Thomas A A, Vermeulen G, *et al.* Regulation of protein synthesis in lymphoblasts from vanishing white matter patients. *Neurobiol Dis*, 2006, **21**(3): 496-504
- [33] Geva M, Cabilly Y, Assaf Y, *et al.* A mouse model for eukaryotic translation initiation factor 2B-leucodystrophy reveals abnormal development of brain white matter. *Brain*, 2010, **133**(Pt 8): 2448-2461
- [34] Bugiani M, Boor I, Powers J M, *et al.* Leukoencephalopathy with vanishing white matter: a review. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2010, **69**(10): 987-996
- [35] Bugiani M, Boor I, Van Kollenburg B, *et al.* Defective glial maturation in vanishing white matter disease. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2011, **70**(1): 69-82
- [36] Bugiani M, Postma N, Polder E, *et al.* Hyaluronan accumulation and arrested oligodendrocyte progenitor maturation in vanishing white matter disease. *Brain*, 2013, **136**(Pt 1): 209-222
- [37] Dooves S, Bugiani M, Postma N L, *et al.* Astrocytes are central in the pathomechanisms of vanishing white matter. *J Clin Invest*, 2016, **126**(4): 1512-1524
- [38] Dietrich J, Lacagnina M, Gass D, *et al.* EIF2B5 mutations compromise GFAP+ astrocyte generation in vanishing white matter leukodystrophy. *Nat Med*, 2005, **11**(3): 277-283
- [39] Zhou L, Li P, Chen N, *et al.* Modeling vanishing white matter disease with patient-derived induced pluripotent stem cells reveals astrocytic dysfunction. *CNS Neurosci Ther*, 2019, **25**(6): 759-771
- [40] Macrae T H. Structure and function of small heat shock/alpha-crystallin proteins: established concepts and emerging ideas. *Cell Mol Life Sci*, 2000, **57**(6): 899-913
- [41] Liu Y, Han S S, Wu Y, *et al.* CD44 expression identifies astrocyte-restricted precursor cells. *Dev Biol*, 2004, **276**(1): 31-46
- [42] Back S A, Tuohy T M, Chen H, *et al.* Hyaluronan accumulates in demyelinated lesions and inhibits oligodendrocyte progenitor maturation. *Nat Med*, 2005, **11**(9): 966-972
- [43] Buser J R, Maire J, Riddle A, *et al.* Arrested preoligodendrocyte maturation contributes to myelination failure in premature infants. *Ann Neurol*, 2012, **71**(1): 93-109
- [44] Wek R C, Jiang H Y, Anthony T G. Coping with stress: eIF2 kinases and translational control. *Biochem Soc Trans*, 2006, **34**(Pt 1): 7-11
- [45] Van Der Voorn J P, Van Kollenburg B, Bertrand G, *et al.* The

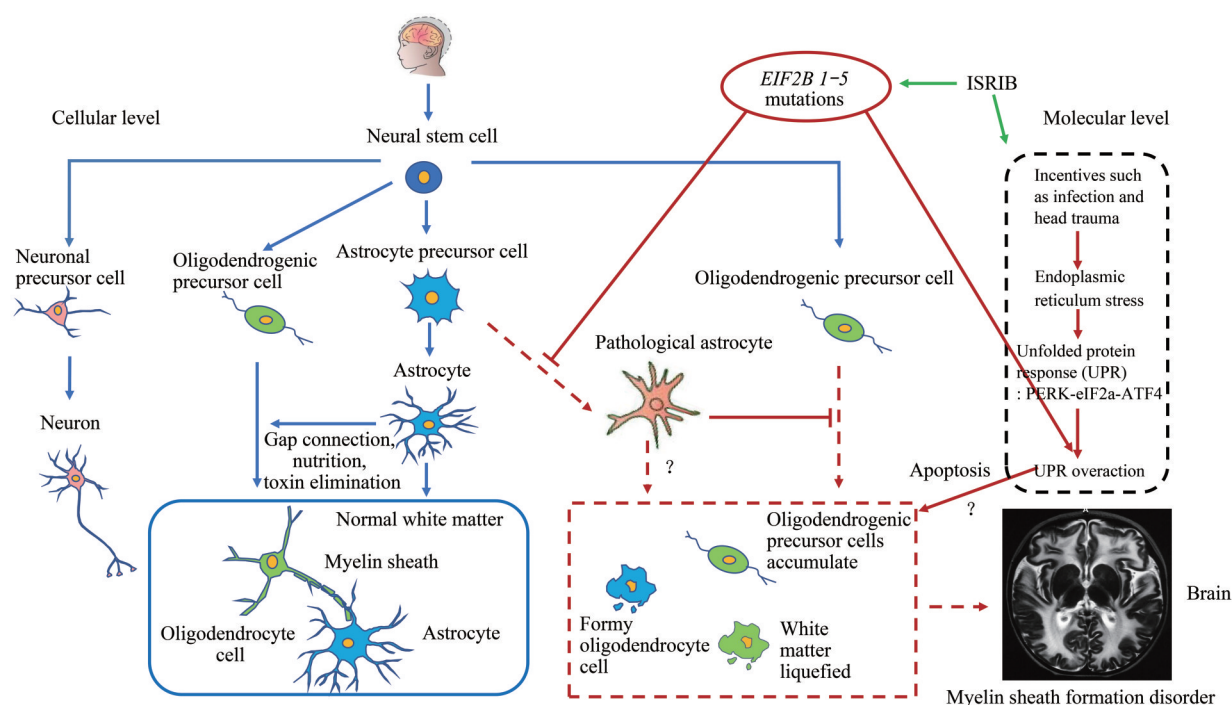
- unfolded protein response in vanishing white matter disease. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2005, **64**(9): 770-775
- [46] Van Kollenburg B, Van Dijk J, Garbern J, *et al.* Glia-specific activation of all pathways of the unfolded protein response in vanishing white matter disease. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2006, **65**(7): 707-715
- [47] Abbink T E M, Wisse L E, Jaku E, *et al.* Vanishing white matter: deregulated integrated stress response as therapy target. *Ann Clin Transl Neurol*, 2019, **6**(8): 1407-1422
- [48] Sofroniew M V, Vinters H V. Astrocytes: biology and pathology. *Acta Neuropathol*, 2010, **119**(1): 7-35
- [49] Cabilly Y, Barbi M, Geva M, *et al.* Poor cerebral inflammatory response in eIF2B knock-in mice: implications for the aetiology of vanishing white matter disease. *PLoS One*, 2012, **7**(10): e46715
- [50] Raini G, Sharek R, Herrero M, *et al.* Mutant eIF2B leads to impaired mitochondrial oxidative phosphorylation in vanishing white matter disease. *J Neurochem*, 2017, **141**(5): 694-707
- [51] Elroy-Stein O. Mitochondrial malfunction in vanishing white matter disease: a disease of the cytosolic translation machinery. *Neural Regen Res*, 2017, **12**(10): 1610-1612
- [52] Chen N, Dai L, Jiang Y, *et al.* Endoplasmic reticulum stress intolerance in EIF2B3 mutant oligodendrocytes is modulated by depressed autophagy. *Brain Dev*, 2016, **38**(5): 507-515
- [53] Dooves S, Bugiani M, Wisse L E, *et al.* Bergmann glia translocation: a new disease marker for vanishing white matter identifies therapeutic effects of Guanabenz treatment. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 2018, **44**(4): 391-403
- [54] Abbink T E M, Wisse L E, Jaku E, *et al.* Vanishing white matter: deregulated integrated stress response as therapy target. *Ann Clin Transl Neurol*, 2019, **6**(8): 1407-1422

# Research Progress of Leukoencephalopathy With Vanishing White Matter\*

DENG Jiong, WU Ye\*\*

(Department of Pediatrics, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China)

## Graphical abstract



**Abstract** Leukoencephalopathy with vanishing white matter (VWM) is an autosomal recessive leukoencephalopathy caused by any of *EIF2B 1-5* mutations, encoding five subunits  $\alpha$ - $\epsilon$  of eukaryotic translation initiation factor 2B (eIF2B). The clinical phenotype of the disease varies greatly. The typical manifestation is progressive motor function regression, which can be accompanied by ataxia and epilepsy and susceptible to episodic aggravation of stress such as fever and trauma. Imaging showed progressive liquefaction of cerebral white matter. Autopsy neuropathology is characterized by extensive white matter sparseness and cystic degeneration, no reactive proliferation of glial cells, abnormal astrocyte morphology, overexpression of progenitor cell markers Nestin and GFAP $\delta$ , and increased number of oligodendrocyte precursor cells and decreased mature oligodendrocytes, foamed and increased apoptosis. The VWM gene *EIF2B 1-5* is housekeeping gene, but most patients usually only have white matter involvement. A small number of fetal and early infantile patients may have multisystem involvement, and adult female patients may have ovarian dysfunction. It is currently believed that astrocytes play a central role in the pathogenesis of VWM. Pathological astrocytes cause secondary oligodendrocyte maturation disorder and abnormal myelination, which in turn lead to white matter lesions. Other disease mechanisms, including excessive activation of the unfolded protein response (UPR) after endoplasmic reticulum stress, mitochondrial dysfunction, and autophagy inhibition, are not fully understood.

**Key words** leukoencephalopathy with vanishing white matter, eukaryotic translation initiation factor 2B, white matter liquefaction, astrocyte

**DOI:** 10.16476/j.pibb.2022.0356

\* This work was supported by grants from The National Natural Science Foundation of China (82171694) and Beijing Natural Science Foundation - Haidian Original Innovation Joint Fund (L202034).

\*\* Corresponding author.

Tel: 86-10-83573138, E-mail: dryewu@bjmu.edu.cn

Received: July 31, 2022 Accepted: August 31, 2022