

**Istituto Virtuale Nazionale
Malattie Neurologiche Rare**

**Documento condiviso Progetto 2021 - WP5, Task 1 –
SCHEMA PDTA Sindrome di Aicardi-Goutières**

Patologia	Sindrome di Aicardi-Goutières (fa parte del capitolo delle interferonopatie)	
Fenotipi clinici	<p>Classificazione 2016¹:</p> <ul style="list-style-type: none"> - AGS con inizio prenatale ed esordio clinico alla nascita (Prenatal-onset AGS): quadro clinico molto severo; microcefalia neonatale con calcificazioni cerebrali; difficoltà di alimentazione; febbre “sine-causa”, irritabilità; crisi epilettiche; epatopatia (aumento di volume di fegato e milza, aumento transaminasi spesso transitorio) ; anemia, piastrinopenia (transitorie); mortalità elevata nel primo anno. Diagnosi Differenziale: infezioni congenite, in particolare CMV. - AGS con inizio durante il primo anno di vita (Infantile-onset AGS): tipicamente si presenta con una <u>fase di esordio</u> (a circa 3-4 mesi di vita) caratterizzata da irritabilità, pianto, problemi del sonno e dell'alimentazione, febbre “sine-causa”, comparsa di sintomi sistemici in particolare geloni , con 	

	<p>arresto sviluppo e successiva perdita della abilità precedentemente acquisite e comparsa di segni neurologici con coinvolgimento del sistema piramidale ed extra piramidale e rallentamento crescita circonferenza cranica fino a microcefalia secondaria. Il quadro clinico finale è quello di una tetraparesi spastico-distonica. Dopo questa prima fase “sub-acuta” subentra la <u>fase “statica”</u> con stabilizzazione del quadro clinico..</p> <p>Diagnosi differenziale: encefaliti, malattie sistemiche</p> <ul style="list-style-type: none"> - AGS con inizio dopo i 12 mesi (later-onset AGS): normale sviluppo nel primo anno di vita con successivo esordio descritto in alcuni soggetti come acuto/subacuto e caratterizzato da regressione neurologica con perdita delle acquisizioni precedentemente raggiunte e successiva stabilizzazione. In realtà spesso c’è , prima della fase “acuta” , un esordio insidioso , con segni di coinvolgimento sistemico misconosciuti e sintomi neurologici in peggioramento già nei mesi precedenti . <p>Quadro clinico variabile ma con segni neurologici derivanti da coinvolgimento del sistema piramidale ed extrapiramidale, spesso porta comunque ad un quadro di tetraparesi spastico-distonica con microcefalia acquisita .</p> <p>Diagnosi differenziale: encefaliti, malattie neurodegenerative</p> <p>Indipendentemente dall’ età di comparsa dei sintomi, dopo alcuni mesi dall’ esordio il quadro clinico si stabilizza e il processo patologico si arresta.</p> <p>A parte la forma congenita con prenatal onset, che è sicuramente la più grave, non c’è correlazione tra età di esordio e gravità del fenotipo. Sia nella forma infantile-onset che nella later-onset ci possono essere quadri clinici più lievi, con assenza di microcefalia, conservazione di una parte delle</p>	
--	--	--

	capacità cognitive e diparesi o emiparesi con discrete capacità funzionali .	
FLOW CHART DIAGNOSTICA	<ul style="list-style-type: none"> - anamnesi personale (ma anche familiare vista l'espressività variabile del quadro con possibilità di fenotipi non-AGS neurologici e non neurologici associati alla stessa variante). Negatività complesso TORCH alla nascita. - segni/sintomi clinici derivanti da livelli elevati di interferone alfa come irritabilità, episodi febbrili <i>sine causa</i>, geloni, sintomi ascrivibili a quadro "lupus-like", epatosplenomegalia oltre a segni clinici meno possibili in alcune mutazioni , come la discromatosi simmetrica ereditaria nelle forme ADAR1-relate o le anomalie ossee e di altra natura nei fenotipi a ponte con sindrome di Singleton-Merten nelle forme IFIH1-relate . - RMN con sequenze GE e/o SWI con riscontro di leucoencefalopatia, calcificazioni intracerebrali (ICC) e atrofia cerebrale. - TC cerebrale con uno yield diagnostico maggiore per ICCs. Risulta essere dirimente nei casi in cui le stesse non sono riscontrate con le suddette sequenze di RMN. - Firma dell'interferone positiva anche se non in tutti i pazienti (in particolare nei pazienti con varianti in RNASEH2B, anche in relazione al timing della procedura, risulta negativa nel 30% dei casi¹). 	<p>Analisi genetiche: sono attualmente nove i geni associati al fenotipo clinico di sindrome di Aicardi-Goutières (ed esistono ancora alcuni rari casi tuttora negativi all'analisi NGS). Si tratta di geni che codificano per proteine/RNA coinvolti nella clearance e riparazione degli acidi nucleici (DNA and RNA), nel loro <i>sensing</i> o in meccanismi complessi come il processing del mRNA codificante per proteine istoniche, che, se alterati, comportano elevata produzione di interferone alfa configurando una "interferonopatia di tipo I". Molti di questi geni sono anche associati a fenotipi neurologici e non neurologici non-AGS.</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ <i>TREX1/AGS1, AD/AR</i> ➤ <i>RNASEH2B/AGS2, AR</i> ➤ <i>RNASEH2C/AGS3, AR</i> ➤ <i>RNASEH2A/AGS4, AR</i> ➤ <i>SAMHD1/AGS5, AR</i> ➤ <i>ADAR1/AGS6, AD/AR</i> ➤ <i>IFIH1/AGS7, AD</i> con varianti dall'effetto GoF ➤ <i>LSM11/AGS8, AR</i> ➤ <i>RNU7-1/AGS9, AR</i>
TRATTAMENTI DISPONIBILI Eleggibilità / Procedura	Nessuna terapia è attualmente approvata in ambito clinico per prevenire o trattare i sintomi neurologici di AGS	
Possibili terapie pathway-relate	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Antiretrovirali ➤ Antiretrovirali selettivi contro specifici retroelementi (es. TPN-101) 	

	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Antimalarici come l'idrossiclorochina o altri inibitori di cGAS ➤ JAK- inibitori come baricitinib e ruxolitinib ➤ Anticorpi monoclonali: <ul style="list-style-type: none"> - contro interferone alfa come Sifalimumab - contro recettore IFN-A come Anifrolumab 	
Trial clinici in corso	<p>NCT03304717 (non ancora in reclutamento): studio cross-over in doppio cieco, controllato con placebo, a 2 bracci, con due farmaci combinati (tenofovir, emtricitabina) somministrati per via orale, sondino naso gastrico o PEG che coinvolge 34 minori (2-18 anni) affetti da sindrome di Aicardi Goutières. Misura di outcome primario: variazione dell'attivazione dell'interferone misurata tramite geni di risposta all'interferone.</p> <p>NCT04731103 (in reclutamento): Studio di fase 2, in aperto, a 3 bracci, non controllato con placebo. Prevede un periodo iniziale senza farmaco di sei settimane seguito da tre bracci di trattamento per via orale, sondino naso gastrico o PEG ciascuno di sei settimane, con un periodo di washout di quattro settimane tra i bracci di trattamento. Farmaco 1: Abacavir (ABC). Farmaco 2: Lamivudina (3TC). Farmaco 3: Abacavir (ABC) + Lamivudina (3TC) + Zidovudina (AZT). Misura di outcome primario: determinare se vi sia una variazione dell'interferon score.</p> <p>NCT03921554 (attivo, non in reclutamento): Studio di fase 2, in aperto, non controllato con placebo che prevede la somministrazione per via orale, sondino naso-gastrico o PEG di un JAK inibitore (Baricitinib) su 50 partecipanti. Misura primaria di outcome: misurazione della variazione di AGS scale.</p> <p>NCT04517253 (attivo, non in reclutamento): studio di fase 2/3, multicentrico, in aperto, per valutare l'efficacia e la sicurezza di baricitinib per via orale in pazienti giapponesi adulti e pediatrici con NNS/CANDLE, SAVI, e AGS. Misura di outcome primario: Variazione rispetto al baseline dei Mean Daily Diary Scores.</p> <p>NCT05613868 (non ancora in reclutamento): studio multicentrico di fase 2a a livello di dose singola in aperto di TPN-101 in pazienti</p>	

	pediatrici e adulti con AGS. Lo studio prevede di arruolare 10 - 16 soggetti. Misure di outcome primario: Variazione del signaling immunitario innato / Incidenza e gravità degli eventi avversi emergenti dal trattamento con TPN-101.	
Misure di outcome	<p>Non disponibile un protocollo convalidato di misure di outcome. Misure di outcome utilizzate nei diversi trials:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Variazione della firma Interferone - Abilità grosso-motorie: GMFM-88, 6-minute walking test (6MWT) - Abilità fino-motorie: Peabody Developmental Scale seconda edizione - Funzioni cognitive/psicomotorie: Leiter terza edizione, Vineland terza edizione, scale Wechsler (WPPSI, WISC, WAIS) - Qualità di vita: Quality of life assessment (PedsQoL) - AGS severity scale - MACS/CFCS/GMFCS - Misure di outcome neuroradiologico: RMN , alterazione sostanza bianca, proposta anche arterial spin labelling (ma per quest'ultima non esistono dati di storia naturale) 	
Screening neonatale	Non disponibile. Lo screening per X-ALD che saggia C26:0 lisofosfatidilcolina sembra, nel caso di falsi positivi per la suddetta condizione, poter essere correlato ad altre condizioni tra cui AGS ² .	

1. Livingston, J. & Crow, Y. Neurologic Phenotypes Associated with Mutations in TREX1, RNASEH2A, RNASEH2B, RNASEH2C, SAMHD1, ADAR1, and IFIH1: Aicardi–Goutières Syndrome and Beyond. *Neuropediatrics* **47**, 355–360 (2016).
2. Armangue, T. *et al.* Neonatal detection of Aicardi Goutières Syndrome by increased C26:0 lysophosphatidylcholine and interferon signature on newborn screening blood spots. *Mol. Genet. Metab.* **122**, 134–139 (2017).