



## SINDROME DI AICARDI GOUTIÈRES (AGS)

### ALTRI NOMI DELLA MALATTIA

L'AGS può dare quadri clinici che si combinano a quelli di altre condizioni, in particolare la Sindrome di Singleton Merten (SMS), la Discromatosi Simmetrica Ereditaria (DSH), la Degenerazione (o Necrosi) Striatale Bilaterale (BSD o BSN), il Lupus Eritematoso Sistemico (LES)

### GENI RESPONSABILI

*TREX1 (AGS1), RNASEH2B (AGS2), RNASEH2C (AGS3), RNASEH2A (AGS4), SAMHD1 (AGS5), ADAR (AGS6), IFIH1(AGS7)*

### COME SI TRASMETTE?

Autosomica recessiva nella maggior parte dei casi

Autosomica dominante *IFIH1* e in qualche caso di *ADAR* e *TREX1*

### MECCANISMO DELLA MALATTIA IN PAROLE SEMPLICI

I virus al loro interno contengono acidi nucleici (DNA o RNA). L'organismo umano si accorge di essere stato infettato da un virus attraverso l'identificazione di questi acidi nucleici in eccesso rispetto al normale e scatena una reazione infiammatoria di difesa che inizia con la produzione di una sostanza che si chiama interferone alfa. I geni responsabili dell'AGS in condizioni normali danno le istruzioni per formare delle proteine che sono implicate nel metabolismo di acidi nucleici normalmente prodotti dall'uomo, oppure per formare proteine che servono per l'identificazione da parte dell'organismo della presenza di acidi nucleici in eccesso. Quando questi geni sono alterati c'è un'anomala produzione di acidi nucleici o un alterato meccanismo di identificazione e l'organismo umano interpreta la situazione come se ci fosse in corso una infezione da parte di un virus. Scatena quindi una reazione infiammatoria con iperproduzione di interferone alfa che però è cronica e patologica e determina un danno alle cellule.

### COME SI MANIFESTA?

La malattia nella forma classica esordisce generalmente nei primi mesi di vita, con irritabilità, disturbo del sonno e dell'alimentazione, febbri ricorrenti senza causa apparente, regressione psicomotoria e riduzione della circonferenza cranica. Alcuni casi presentano un esordio neonatale, con microcefalia, ittero ed innalzamento degli enzimi epatici e riduzione delle piastrine. In entrambe le forme, all'esordio fa seguito la comparsa di rigidità, movimenti involontari, disabilità intellettiva, reazioni di soprassalto a stimoli anche minimi, disturbi visivi, epilessia.

In realtà però lo spettro clinico è molto molto ampio, sono noti pazienti molto lievi che hanno pochi sintomi, e pazienti invece molto gravi. In alcuni casi particolari il quadro neurologico può essere complicato da un coinvolgimento dei vasi sanguigni cerebrali. In un altro sottotipo invece possono essere associate anomalie dei denti, delle ossa, dei grandi vasi sanguigni del cuore.

In generale comunque non solo il sistema nervoso risulta coinvolto, i pazienti possono manifestare anche segni e sintomi sistemici, come lesioni cutanee tipo "geloni", glaucoma, cardiomiopatia, pneumopatia, miopatia, diabete, ipertiroidismo, celiachia, anemia emolitica, micropene.



### organi che possono essere colpiti

- Sistema nervoso centrale
- Cute
- Occhi
- Cuore
- Sistema immunitario
- Tiroide
- Polmoni
- Muscoli
- Genitali
- Denti
- Ossa

### **COME SI FA LA DIAGNOSI?**

Rachicentesi per valutazione cellule e dosaggio interferone alfa

“Firma dell’interferone” sul sangue

Analisi molecolare dei geni *TREX1*, *RNASEH2A*, *RNASEH2B*, *RNASEH2C*, *SAMHD1*, *ADAR*, *IFIH1*

### **QUAL E’ LA TERAPIA?**

La terapia attuale è sintomatica e riabilitativa.

Alcuni trial farmacologici con vari tipi di farmaci sono in corso su pazienti molto selezionati con risultati che sembrano essere promettenti.

### **RISORSE ONLINE**

Associazione delle famiglie: <http://www.aicardi-goutieres.org/>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1475/>

- ❖ *Tonduti D, Fazzi E, Badolato R, Orcesi S. Novel and emerging treatments for Aicardi-Goutières syndrome. Expert Rev Clin Immunol. 2020 Jan 6:1-10. doi: 10.1080/1744666X.2019.1707663.*
- ❖ *Orcesi S, La Piana R, Fazzi E. Aicardi-Goutieres syndrome. Br Med Bull. 2009;89:183-201.*
- ❖ *Livingston JH, Crow YJ. Neurologic Phenotypes Associated with Mutations in *TREX1*, *RNASEH2A*, *RNASEH2B*, *RNASEH2C*, *SAMHD1*, *ADAR1*, and *IFIH1*: Aicardi-Goutières Syndrome and Beyond. Neuropediatrics. 2016;47(6):355-360.*
- ❖ *Crow YJ, Manel N. Aicardi-Goutières syndrome and the type I interferonopathies. Nat Rev Immunol. 2015;15(7):429-440.*
- ❖ *Crow YJ, Chase DS, Lowenstein Schmidt J, et al. Characterization of human disease phenotypes associated with mutations in *TREX1*, *RNASEH2A*, *RNASEH2B*, *RNASEH2C*, *SAMHD1*, *ADAR*, and *IFIH1*. Am J Med Genet A. 2015;167A(2):296-312.*