

MALATTIA DI ALEXANDER: UN PROGETTO PER AUMENTARE LE CONOSCENZE CLINICHE E DEFINIRE LE BASI PER FUTURI TRIAL TERAPEUTICI

Introduzione

La Malattia di Alexander è una condizione genetica rara che colpisce la sostanza bianca del sistema nervoso centrale. Esistono 2 forme principali, tipo I e tipo II, distinte sulla base dell'età d'esordio, della sintomatologia clinica e del quadro neuroradiologico.

Il difetto genetico della malattia, dovuta a mutazioni eterozigoti del gene *GFAP*, è stato definito nel 2001; ad oggi non sono ancora del tutto chiari i meccanismi fisiopatologici che sottendono la malattia, tuttavia alcune evidenze sembrano suggerire la possibilità che un ruolo centrale sia giocato dall'accumulo di Proteina Gliofibrillare codificata dal gene alterato. Purtroppo non esiste attualmente un trattamento specifico per curare o arrestare questa patologia, che ha decorso variabilmente progressivo e che determina una severa disabilità neurologica fin dall'età pediatrica.

Risultati preliminari

L'Istituto Neurologico C. Besta è considerato uno dei principali centri di riferimento in Italia per la diagnosi, la cura e la ricerca nel settore delle leucodistrofie. L'Istituto è organizzato in modo da promuovere al meglio una proficua collaborazione tra clinici, radiologi e ricercatori, con la disponibilità di una presa in carico dei pazienti attraverso il percorso di diagnosi clinica e genetica, e la garanzia di assistenza e avvio ai trattamenti sintomatici per pazienti dall'età infantile a quella adulta. Il database di Istituto attualmente comprende oltre 350 pazienti affetti da leucodistrofia ad eziologia definita e non definita giunti ad osservazione negli ultimi 25 anni. In 30 pazienti è stata diagnosticata la Malattia di Alexander, 1/3 ad esordio in età pediatrica e 2/3 ad esordio in età adulta. Circa la metà dei pazienti sono ancora oggi regolarmente seguiti in Follow-up.

SCOPO DEL PROGETTO

Principali obiettivi del progetto

1. Identificazione di nuovi pazienti affetti da Malattia di Alexander, caratterizzazione clinica, radiologica, neurofisiologica e genetica
2. correlazioni genotipo-fenotipo

3. Rivalutazione dei fenotipi neuroradiologici
4. Follow-up clinico-strumentale
5. Miglioramento delle conoscenze relative alla storia naturale delle leucodistrofia di Alexander
6. Attività di Network per Collaborazione nazionale e internazionale in abito di ricerca clinica e di laboratorio nell'ambito della Malattia di Alexander

Il progetto includerà lo studio dei pazienti afferenti alla UO di Neuropsichiatria Infantile della Fondazione IRCCS Istituto Neurologico C. Besta affetti da Malattia di Alexander.

Tutti i pazienti verranno caratterizzati clinicamente, neurofisiologicamente e radiologicamente e seguiti longitudinalmente con regolari controlli.

I dati verranno raccolti all'interno di specifico database.

RILEVANZA DEL PROGETTO

Il nostro progetto sarà fondamentale per garantire la prosecuzione del follow-up dei pazienti integrando in maniera funzionale gli aspetti clinici e quelli relativi alla ricerca scientifica. Data la rarità della patologia, l'accurata precisazione delle caratteristiche cliniche e radiologiche della malattia sarà essenziale per facilitare ulteriormente le possibilità di diagnosi precoce, elemento fondamentale per poter tempestivamente guidare la gestione medica, evitare indagini inutili e costose, consentire un'adeguata consulenza genetica familiare, permettere contatti tra le famiglie con la stessa diagnosi. Una migliore definizione della storia naturale della malattia sarà di estrema importanza per poter affrontare possibili futuri trial terapeutici costituendo una solida base per interpretare in maniera critica i risultati di strategie farmacologiche sperimentali.