

## **Titolo del progetto: LA "FIRMA DELL'INTERFERONE": STUDIO PILOTA PER L'APPLICAZIONE DI QUESTA METODICA NELLO SCREENING DELLE PARALISI CEREBRALI INFANTILI AD EZIOLOGIA NON NOTA**

*Galli Jessica\*, Elisa Fazzi\**

\*Dipartimento di Scienze Cliniche e Sperimentali, Università degli Studi di Brescia

U.O.Neuropsichiatria dell'Infanzia e dell'Adolescenza, ASST Spedali Civili di Brescia

La paralisi cerebrale infantile (PCI) è considerata come la principale causa di disabilità neuromotoria in età evolutiva. E' definita come un gruppo di disturbi dello sviluppo del movimento e della postura, che causano una limitazione delle attività, attribuibili ad un danno permanente (non progressivo) che si è verificato nell'encefalo nel corso dello sviluppo cerebrale del feto, del neonato o del lattante. I disturbi motori della PCI sono spesso accompagnati da problematiche sensitive, sensoriali, percettive, cognitive, comunicative, comportamentale, da epilessia e da problemi muscoloscheletrici secondari. La PCI è dunque una condizione dovuta ad alterazioni del sistema nervoso centrale per cause pre-, peri- o post-natali, prima che se ne completi la crescita e lo sviluppo, estremamente eterogenea in termini di eziologia, tipo e gravità del disturbo stesso. La tetraparesi, definita dalla presenza di una compromissione neuromotoria a carico dei quattro arti, è un quadro clinico di comune riscontro nei soggetti con paralisi cerebrale infantile; anche soggetti affetti da malattie metaboliche, disordini neurogenetici e lesioni del midollo spinale possono presentare una tetraparesi. Tutte queste patologie sono solitamente caratterizzate da problematiche insorte in epoca pre-peri-postnatale e/o specifiche alterazioni neuroradiologiche. Tuttavia, in circa il 10% dei soggetti con tetraparesi l'eziopatogenesi non è nota ed il quadro neuroradiologico appare negativo o aspecifico. In un recente lavoro è stato dimostrato che cinque soggetti con paraparesi spastica ad eziologia ignota avessero in realtà un'interferonopatia caratterizzata da elevati livelli ematici della "firma dell'interferone" e mutazioni a carico di alcuni geni coinvolti nella Sindrome di Aicardi-Goutières (AGS). L'AGS è una patologia geneticamente determinata che colpisce principalmente il sistema nervoso centrale e la cute, caratterizzata da un'inappropriata induzione della risposta immunitaria da parte dell'interferone di tipo I. I geni ad oggi identificati sono 7: TREX1, RNASEH2A-2B-2C, SAMHD1, ADAR1, IFIH1, tutti verosimilmente coinvolti nel processo di degradazione degli acidi nucleici che pertanto si accumulano e determinano, in seguito all'attivazione di differenti meccanismi dell'immunità, un aumento della secrezione di interferone, principale agente responsabile del quadro clinico della malattia. Sebbene la maggior parte dei pazienti mostri un fenotipo classico caratterizzato dal punto di vista clinico da progressiva microcefalia, spasticità, distonia e ritardo psicomotorio e dal punto di vista neuroradiologico da calcificazioni cerebrali, atrofia corticale e leucodistrofia, i dati di letteratura più aggiornati riportano un ampio spettro di manifestazioni cliniche e neuroradiologiche. Un valido biomarker della AGS è la "firma dell'interferone", una metodica laboratoristica che va a determinare a livello ematico o liquorale la trascrizione di geni la cui espressione è stimolata direttamente dall'interferone, citochina coinvolta nel meccanismo di infiammazione ed immunità innata. Il riscontro di livelli elevati di "firma dell'interferone" è considerato un valido biomarker di interferonopatia, il cui prototipo per eccellenza è rappresentato dalla AGS. Infatti il 75% dei soggetti con mutazione di RNASEH2B ed il 100% dei pazienti con mutazioni a carico degli altri geni AGS correlati presenta una firma dell'interferone positiva. Da questo background è nato il nostro progetto che si è proposto di approfondire gli aspetti eziopatogenetici di un gruppo di soggetti con tetraparesi sine causa attraverso l'analisi della "firma dell'interferone" ematica e la ricerca di alterazioni a carico dei 7 geni AGS correlati. Obiettivo secondario è stato la determinazione degli elementi anamnestici e/o degli aspetti clinico-strumentali che meglio caratterizzano le forme di tetraparesi associate ad interferonopatia, per una più precisa definizione diagnostica.

Per la realizzazione di questo progetto è stata condotta un'analisi retrospettiva delle storie cliniche di 78 soggetti con tetraparesi. Di questi 78 pazienti, 7 soggetti (5 maschi e 2 femmine, età media

11.9 anni) soddisfacevano i criteri di inclusione: diagnosi clinica di tetraparesi, storia pre-perinatalmente negativa, risonanza magnetica cerebrale negativa/non-specifica all'esordio dei sintomi ed esami metabolici nella norma. Tutti i soggetti arruolati sono stati sottoposti a: dettagliata raccolta anamnestica, esame obiettivo neurologico e valutazione del livello cognitivo, valutazione dell'imaging cerebrale, analisi della "firma dell'interferone" e dei geni AGS correlati (TREX1, RNASEH2A-2B-2C, SAMHD1, ADAR1, IFIH1). In uno di questi 7 partecipanti è stata posta diagnosi di AGS. All'esordio della sintomatologia questo paziente ha presentato una regressione dello sviluppo psicomotorio in assenza dei tipici segni precoci della Sindrome (estrema irritabilità, difficoltà nell'addormentamento e inversione del ritmo sonno-veglia, problemi nell'alimentazione e febbri ricorrenti). Al momento della nostra valutazione, l'esame obiettivo neurologico era caratterizzato da tetraparesi spastico-distonica in assenza di altri segni/sintomi tipici della Sindrome (microcefalia acquisita, deficit intellettivo, deficit visivo di origine centrale). Dagli esami neuroradiologici era emersa una progressione delle alterazioni con comparsa di nuove lesioni della sostanza bianca (leucodistrofia) e calcificazioni cerebrali. La "firma dell'interferone" era elevata e l'analisi dei geni AGS correlati aveva rilevato una mutazione de novo in eterozigosi del gene IFIH1. Sebbene la maggior parte dei pazienti con AGS presentino un fenotipo classico, la letteratura scientifica sottolinea uno spettro eterogeneo in termini di presentazione clinica, traiettoria evolutiva e progressione. Da questo studio, diretto ad una popolazione di pazienti con tetraparesi "sine causa", emerge l'importanza di considerare la Sindrome di Aicardi Goutières tra le cause di tetraparesi e di utilizzare la "firma dell'interferone ematica" come possibile biomarker utile nell'indirizzare l'analisi genetica dei 7 geni AGS correlati.