

Presentazione progetti di ricerca

Struttura Complessa Neuropsichiatria Infantile

- Studio Epidemiologico su Mucopolisaccaridosi
- Ricerca Geni Coinvolti in alcune forme di paraplegia spastica ereditaria
- Screening delle malattie da accumulo lisosomiale
- Valutazione efficacia terapia antiepilettica con rufinamide in pazienti con sindrome di Lennox Gastaut

O.R.I.A.: riunione del 1 Aprile 2009

Dr. Carlo Fusco

1. Studio epidemiologico su mucopolisaccaridosi

Le mucopolisaccaridosi sono malattie del metabolismo lisosomiale caratterizzate da un disturbo della degradazione dei glicosaminoglicani, ovvero di polisaccaridi a catena lunga attaccati ad uno scheletro proteico, che costituiscono la matrice extracellulare di numerosi tessuti. Si riconoscono numerosi tipi di mucopolisaccaridosi, ognuno dei quali secondario a deficit enzimatico lisosomiale specifico. Il deficit enzimatico provoca l'accumulo di substrati non del tutto metabolizzati all'interno del lisosoma con conseguente alterazione della funzionalità del sistema/organo interessato.

Quadro clinico

Può essere eterogeneo con manifestazioni a diverse età.

Segnaliamo le manifestazioni più frequenti e patognomoniche:

- ✚ Ipotonia, ritardo psicomotorio, dismorfismi facciali e scheletrici, ritardo mentale di grado variabile, alterazioni cutanee, sintomi neurologici da accumulo (atassia, spasticità, ipereccitabilità), macchia rosso ciliegia nella regione maculare

Scopo dello studio: dosaggio glicosaminoglicani urinari in pazienti con sospetta mucopolisaccaridosi

Responsabile dello studio multicentrico: prof Giovanni V. Coppa, Università di Ancona.

2. Ricerca Geni Coinvolti in alcune forme di paraplegia spastica ereditaria

Le paraplegie spastiche ereditarie (HSP) sono un gruppo geneticamente e clinicamente eterogeneo di disordini neurodegenerativi caratterizzati da progressiva spasticità ed iperreflessia agli arti inferiori.

Il quadro neuropatologico che le contraddistingue è una degenerazione retrograda delle fibre del tratto corticospinale e delle colonne posteriori del midollo. La trasmissione può essere autosomica dominante, autosomica recessiva e X-linked. Classicamente le HSP vengono suddivise in forme pure e complicate. Le HSP-pure sono caratterizzate dalla presenza isolata di spasticità agli arti inferiori. Le forme complicate si caratterizzano altresì per la presenza di segni neurologici aggiuntivi, quali il ritardo mentale, la neuropatia, le anomalie neuroradiologiche, ecc.

Le forme più frequenti in età evolutiva sono le seguenti:

- SPG3A, ad esordio molto precoce (<10 anni di vita) e caratterizzata da alterata funzione di una proteina chiamata atlastina. E' una forma sia pura che complicata (associata a neuropatia), a trasmissione autosomica dominante (cromosoma 14q12-q21).
- SPG4, ad esordio più tardivo (>10 anni di vita), secondaria a deficit di una proteina chiamata spastina. E' una forma generalmente pura, a trasmissione autosomica dominante (cromosoma 2p22).

2. Ricerca Geni Coinvolti nelle varie forme di paraplegia spastica ereditaria

Strutture coinvolte nello studio:

- ✚ Struttura complessa di Neuropsichiatria Infantile: reclutamento pazienti con approfondimento clinico, neurofisiologico, neuroradiologico e metabolico.
- ✚ Struttura di Biologia Molecolare (Dr. Bruno Casali): esame molecolare del gene SPG3A e nei casi selezionati del gene SPG4.

3. Screening nelle malattie da accumulo lisosomiale

Test di screening per mucopolisaccaridi ed oligosaccaridi urinari mediante metodiche elettroforetiche da effettuare su campioni di urina di pazienti con sospetto di malattie da accumulo lisosomiale.

Strutture coinvolte nello studio:

Struttura complessa di Neuropsichiatria Infantile: reclutamento pazienti con approfondimento clinico e strumentale.

Raccolta di campioni per effettuare l'indagine elettroforetica.

Struttura di Biologia Molecolare (Dr. Bruno Casali).

4. Valutazione efficacia terapia antiepilettica con rufinamide in pazienti con sindrome di Lennox-Gastaut

La sindrome di Lennox-Gastaut è una encefalopatia epilettica caratterizzata sul piano clinico da crisi epilettiche polimorfe: le crisi toniche, le assenze atipiche e le crisi atoniche (drop attack) sono molto frequenti e tipiche di questa sindrome, ma possono associarsi anche le crisi parziali, le crisi miocloniche e le crisi tonico-cloniche.

Tale sindrome è inoltre caratterizzata da un pattern elettroencefalografico specifico, ovvero dalla presenza di scariche diffuse di potenziali anomali del tipo PL-OL oppure PO atipiche (“petit mal variant”) a massima espressione frontale-centrale bilaterale ed incrementate dal sonno NREM.

All'epilessia spesso si associa ritardo mentale e non infrequentemente si riscontrano disturbi comportamentali.

L'eziologia è variabile ed in maniera semplicistica si distinguono due forme:

- idiopatica: da cause sconosciute
- secondaria: generalmente secondaria a lesioni del sistema nervoso centrale e a loro volta a genesi multifattoriale (ipossia-ischemia, malattie metaboliche, malformazioni cerebrali, ecc).

4. Valutazione efficacia terapia antiepilettica con rufinamide in pazienti con sindrome di Lennox-Gastaut

Caratteristica comune ai pazienti affetti da Sindrome di Lennox-Gastaut è la scarsa risposta alla terapia antiepilettica standard, sia come monoterapia che come politerapia **(farmacoresistenza)**.

Dal 2009 in Italia è disponibile una nuova molecola, la rufinamide (nome commerciale Inovelon), la quale è indicata come terapia aggiuntiva nel trattamento di crisi epilettiche nell'ambito della Sindrome di Lennox-Gastaut, in pazienti di età pari o superiore a 4 anni.

Il principale meccanismo d'azione che determina attività antiepilettica della rufinamide è la modulazione dei canali del sodio neuronali.

Studi internazionali hanno dimostrato che questo farmaco ha determinato una riduzione della frequenza delle crisi in pazienti affetti da Sindrome di Lennox-Gastaut, le cui crisi erano resistenti ai precedenti trattamenti, con particolare riferimento alle crisi atoniche (drop attack) e toniche.

Il nostro scopo è pertanto quello di reclutare e studiare sul piano clinico ed elettroencefalografico i pazienti affetti da Sindrome di Lennox-Gastaut e valutare l'efficacia della rufinamide come terapia aggiuntiva al trattamento antiepilettico in corso.