

“La Enfermedad de Alexander: una Guía para Pacientes y Familias”

Actualización de Apéndice II – 09, 09, 2026

© Albee Messing 2026. Todos los derechos reservados.

INTRODUCCIÓN

La primera edición de “*La Enfermedad de Alexander: Una Guía para Pacientes y Familias*” fue publicada a principios del 2018, y actualizada con un Apéndice en el 2021. Versiones en español de ambos, el libro y el apéndice del 2021, se encuentran disponibles como descargas gratuitas en <https://alexander-disease.waisman.wisc.edu/axd-book/>.

Desde agosto del 2021, han surgido 123 publicaciones (visto por última vez en 9.9.26) y ya es tiempo de una segunda actualización.

GENÉTICA

El territorio genético para la enfermedad de Alexander sigue mayormente como estaba antes – GFAP es el único gen conocido y actúa de manera dominante de forma que los individuos afectados casi siempre son heterocigóticos en el cambio en el ADN (por ejemplo, solo una de las dos copias en el cromosoma 17 es alterada). Actualizaciones menores al cuadro genético consisten en tres reportes familiares individuales donde el individuo afectado era homocigótico (ambas copias afectadas) para la variante particular de GFAP (Fu et al. 2020; Rathod et al. 2025; Yoshida et al. 2021). En cada uno de estos reportes, los padres eran asintomáticos como heterocigóticos, aunque en el reporte de caso por Fu et al. (2020) la variante había sido previamente reportada como capaz de también causar la enfermedad en el estado heterocigótico. En adición, se describió el primer ejemplo de mosaicismo germinal en la madre de un niño con la variante p.Arg79His quien también mostraba evidencia de la misma variante en el ~12% de sus células de sangre (Grossi et al. 2021).

Reportes esporádicos de variantes nuevas han continuado apareciendo. Solo contando el tipo más común, que implica cambios en aminoácidos individuales, se han reportado 167 casos hasta la fecha, afectando 100 de los 432 aminoácidos en la isoforma principal, GFAP- α . Aproximadamente 60% de estas variantes son “privadas” – lo que significa que solo se conoce un paciente, (o familiar, en casos hereditarios de inicio en la adultez) con esa variante en particular, lo cual hace difícil poder predecir el curso de la enfermedad para este grupo.

Esfuerzos actuales se enfocan en estudiar si una variante específica de GFAP puede predecir un resultado específico – es decir, cuán severa será la enfermedad. El gran número y la diversidad de variantes conocidas presentan un reto, ya que como se mencionó, solo han sido reportadas en individuos aislados. Una publicación (Messing et al. 2025) abordó este reto concentrándose solo en el número limitado de variantes para las cuales existían siete o más reportes independientes (el número siete siendo algo arbitrario) y enfocándose solo en dos aspectos del fenotipo – edad de inicio de los síntomas, y supervivencia. Algunas variantes consistentemente causaban inicio temprano y progresión rápida (N77S, R79C y L, y la mayoría de las variantes involucrando R239), mientras que otras mostraban inicio tardío y mayor supervivencia (R70W y N386S). Aun así, otras eran extremadamente variables en su efecto (particularmente R416W). Bachetti et al. (2026) obtuvo conclusiones similares respecto a los efectos de las variantes comunes R279C y H comparados con las variantes R239C y H. Su análisis se enfocó en casos de inicio temprano considerando el desarrollo de destrezas motoras (habilidad para caminar de forma independiente). Esta información debe ser útil para individuos o familiares afectados por estas variantes.

Grossi y colegas (2024) reportaron que las variantes heredadas de un padre (contrario a variantes nuevas, cuando ambos padres son negativos, comúnmente conocidas como *de novo*) se encontraban en el cromosoma materno con el doble de frecuencia que el paterno. Esto es a pesar del reconocido descubrimiento reportado hace muchos años por Li et al. (2006) que casi todas las mutaciones nuevas surgen en el cromosoma paterno (es decir, del padre). Se especulaba que este era el resultado de diferencias en el número de divisiones celulares que ocurren durante el desarrollo de la esperma vs el huevo. Al momento no hay ninguna hipótesis que tome en cuenta la propensión de transmisión materna de variantes heredadas, y este resultado requiere validación de estudios futuros.

La tercera pregunta es si variantes de GFAP pueden causar otros problemas además de la enfermedad de Alexander. Un ejemplo interesante es el cambio de aspartato a asparagina en la posición 295, designada como p.ASP295Asn o D295N. Según una amplia base de datos (<https://gnomad.broad.institute.org/gene/ENSG00000131095>) esta variante se encuentra en el 8% de la población general (entendiendo que esta base de datos está sesgada hacia europeos y los números pueden ser algo diferentes en otros grupos). Anteriormente, cuando era encontrada en alguien que se presumía tenía la enfermedad de Alexander, D295N era considerada benigna y no relacionada a la condición de la persona. Recientemente, dos estudios encontraron una correlación entre la variante D295N y otros cambios en el cerebro. Ambos estudios utilizaron amplias bases de datos que incluían individuos predominantemente de origen europeo, pero también algunos de origen japonés. Durperon et al. (2023) encontró que D295N estaba asociada con un aumento en el espacio perivascular que rodea vasos sanguíneos pequeños en el sistema nervioso central. Furula et al. (2024) encontró una asociación con la presencia de “lesiones de materia blanca” indefinida vista en imágenes de resonancia magnética. No se conoce la relevancia de estas observaciones a la leucodistrofia que es la característica dominante de la enfermedad de Alexander.

Es un gran tema de debate si las variantes que se consideran como causantes de enfermedad siempre llevan a síntomas clínicos (es decir, penetrancia). Se creía que las variantes reportadas primero en las publicaciones originales que ligaban el GFAP a la enfermedad de Alexander a principios de los 2000 tenían un 100% de penetrancia. Ahora, con muchas más variantes identificadas, la situación es menos clara. Una publicación notable por Gagliardi et al. (2024) examinó el récord de 470,000 adultos (40-69 años de edad) en el UK Biobank y encontró un gran número de variantes que no habían sido reportadas anteriormente. Basado en estos números, los investigadores calcularon la prevalencia de la enfermedad de Alexander con inicio en la adultez a 68.5 por millón en el Reino Unido. Si se limita el cálculo a solo las variantes que han sido reportadas en la literatura anteriormente, sigue siendo 14.2 por millón. Estas cifras son significativamente más altas que estimados anteriores y en otros países [como la cifra ampliamente citada de 2.7 por millón de Japón, con solo la mitad siendo de inicio en la adultez, reportada por Yoshida et al. (2011)]. La conclusión principal de Gagliardi et al. es que muchas variantes exhiben reducción y/o falta de diagnóstico por médicos. Estas conclusiones asumen que las variantes nuevas deberían ser clasificadas como probable causante de la enfermedad, pero esa asunción es controversial y no ampliamente aceptada. En efecto, el sistema de consenso para clasificar las variantes nuevas en una escala de cinco puntos (de benigno a patogénico), descrito en el 2015 por Richards et al. (2015), no es fácilmente aplicable para la enfermedad de Alexander, con un gran número de variantes nuevas siendo clasificadas en la categoría media de “variantes de importancia desconocida” (es decir, se desconoce si es benigna o patogénica). Se están realizando esfuerzos para actualizar este sistema de clasificación y mejorar su utilidad para interpretar variantes de GFAP. La prevalencia real de la enfermedad de Alexander en varias poblaciones continúa siendo un tema de investigación.

MECANISMOS

Como se ha mencionado muchas veces anteriormente, una característica constante de la enfermedad de Alexander es el aumento en la cantidad de GFAP. Aunque la expresión de la variante de GFAP claramente comienza el proceso, se espera que los niveles elevados empeoren cualquier problema que pueda ser causado por la variante. El aumento en el total de GFAP puede, en teoría, resultar de un aumento en síntesis (de aumento en ARN mensajero permitiendo más traducción a proteína), una reducción en la degradación, o ambos. Estamos aprendiendo más acerca de la primera parte de esta ecuación – qué causa el aumento. Utilizando una variedad de herramientas de genética de ratones disponibles, Hagemann et al. (2023) encontró que el aumento en la expresión del ARNm y proteína de GFAP requieren la presencia y activación de una proteína conocida como STAT3, la cual pertenece a una categoría de “activadores de transcripción” que se enlazan a regiones regulatorias de genes y promueven la transcripción de ADN a ARN, el primer paso esencial de expresión de genes. Si se pueden encontrar maneras de reprimir de manera segura la expresión o activación de STAT3, este mecanismo se convierte en un nuevo potencial objetivo terapéutico en la búsqueda de tratamientos eficaces.

Una vez se expresa el GFAP, ¿qué falla en el astrocito? Perng y colegas identificaron varios mecanismos a través de los cuales variantes de GFAP interfieren con el montaje de las cadenas individuales de proteínas en la forma final de la multi-subunidad de un filamento intermediario maduro, al igual que la incorporación de filamentos maduros en la red de citoesqueleto de la célula ((Lin et al. 2024; Yang et al. 2022). Sin embargo, todavía no se ha encontrado un tema común que explique cómo estos cambios llevan a fibras de Rosenthal, o incluso si las fibras de Rosenthal son tóxicas para la célula.

No obstante, ahora podemos señalar tres aspectos de la biología de astrocitos que son alterados. El primero es el cambio en expresión de genes específicos que podrían afectar significativamente a astrocitos, oligodendrocitos, o ambos. YKL40, una proteína secretada por astrocitos que puede inhibir el desarrollo de oligodendrocitos fue originalmente reportada por Li et al. (2018). Más recientemente, Heaven (2022) identificó a FABP7 como un segundo factor. Podemos esperar más adiciones a esta lista con el tiempo.

Segundo son los cambios en mitocondrias, componentes de la célula encargadas de producir energía, las cuales bajo condiciones normales están constantemente pasando por crecimiento y división periódicamente. Viedma-Poyatos y colegas (2022) utilizaron una línea de células de tumor de astrocitoma para mostrar que 1) la mitocondria se co-localiza con GFAP, 2) la variante de R239C causa estrés oxidativo, y 3) la división (o fisión) de la mitocondria es reducida. Sin embargo, Xiong y colegas (Xiong et al. 2025), usando las células madre pluripotentes inducidas de pacientes, un sistema más relevante y menos artificial, encontró un resultado opuesto con relación a la fisión de mitocondria – este fenómeno aumentaba en dos variantes de GFAP (R88C y R416W), se reducía ante la ausencia de GFAP, y la asociación de GFAP con otras proteínas dentro de la célula son responsables de mediar este efecto en la mitocondria. Cambios en la expresión genética de la mitocondria también son una característica clara del modelo de rata de AxD (Berman et al. 2025). Las interacciones de GFAP en la mitocondria y los efectos de las variantes de GFAP asociadas a AxD serán un tema interesante de estudios futuros, ya que la disfunción mitocondrial es una característica común en muchos desórdenes del sistema nervioso central.

La tercera pregunta que está siendo investigada es cómo la disfunción de los astrocitos en AxD impacta a las neuronas. Wang et al utilizó una combinación de métodos, incluyendo los modelos de mosca y rata de la enfermedad de Alexander, al igual que cerebros y células madre pluripotentes humanas derivadas de pacientes para detectar una población pequeña de astrocitos en el estado inusual conocido como “senescencia” (estancados en el proceso de morir). Estas células no son inocuas, y comienzan a secretar moléculas que causan la muerte de neuronas vecinas (Wang et al. 2022). Berman et al. (2025) realizó un perfil de expresión genética a gran escala del cerebro del modelo de rata de AxD y encontró, no solo la respuesta neuroinflamatoria esperada, pero también reducciones marcadas de genes relacionados a función sináptica.

Más enlaces entre AxD y otras enfermedades neurodegenerativas (típicamente asociadas con disfunción y muerte neuronal) fueron demostrados por dos estudios. Gammie et al. (2024) analizó el perfil de expresión genética de 505 modelos animales de enfermedades neurodegenerativas en un intento de identificar aquellas que más se acercaran al perfil de expresión encontrado en la enfermedad de Alzheimer en humanos. El modelo de ratón diseñado por Hagemann et al. (2006) para imitar la variante humana común p.Arg239His clasificó en segunda posición, demostrando parecidos notables entre las dos condiciones. En estudios de sangre humana, Ashton et al. (2024) recientemente encontró que dos proteínas cuyas elevaciones están frecuentemente asociadas con neurodegeneración en humanos, neurofilamentos (cadena liviana) y la forma fosforilada de la proteína conocida como tau, también estaban elevados en AxD, particularmente la forma de inicio temprano.

Está comenzando a surgir nueva información acerca de dos proteínas características que son relevantes para AxD. La primera es GFAP. Anteriormente, Jany et al. (2015) había demostrado que los niveles de GFAP estaban elevados en el fluido cerebroespinal y la sangre de la mayoría de los individuos con AxD, pero no pudo observar ninguna diferencia en aquellos con inicio en la adultez. Usando métodos de análisis novedosos y más sensitivos, dos estudios han documentado que estos individuos en los cuales la enfermedad de Alexander inicia en la adultez también tienen niveles elevados comparados a los controles (Ashton et al. 2024; Waldman et al. 2026). Waldman también pudo comparar los niveles de GFAP a través del tiempo en un subgrupo de sus participantes e hizo la interesante observación de que los niveles estaban aumentando en aquellos examinados antes de los 8 años de edad, pero se mantenían relativamente estable (aunque elevados) en aquellos estudiados a mayor edad. Este patrón a través del tiempo se asemeja a aquel visto en estudios más tempranos utilizando modelos de ratón y ratas (Hagemann et al. 2021; Jany et al. 2013). Separado de GFAP, nuevamente utilizando el modelo de rata, Hagemann et al. (2026) recientemente encontró una elevación marcada de la proteína conocida como GDF-15, pero solo en el fluido cerebroespinal y no en la sangre. Como marcador biológico, los niveles de GDF-15 también fueron reducidos dramáticamente luego de un tratamiento con ASO. GDF-15 ha recibido atención considerable debido a su conexión con náuseas matutinas en humanos, y estos descubrimientos podrían ayudar a entender los orígenes de las náuseas, vómitos, y retrasos en el desarrollo en la enfermedad de Alexander.

CLÍNICO

Aplicaciones prácticas en el cuidado clínico

Varios descubrimientos de importancia práctica para el cuidado clínico han surgido desde el 2021. Primero, nuevas características de imágenes de resonancia magnética que son útiles durante el proceso inicial de diagnóstico fueron identificadas, quizás la más útil siendo un patrón de imágenes de resonancia magnética descrito por Armange et al. (2024). El mismo consiste en una constelación particular de características en el tallo cerebral que envuelve el núcleo olivar inferior y estructuras cercanas. Este patrón

inusual en imágenes de resonancia magnética se encontró en 48 de 55 individuos con AxD, equitativamente distribuidos entre esos de la enfermedad de Tipo I y Tipo II, aunque también fue encontrado en 10 de 74 individuos con otras leucodistrofias.

Segundo, un análisis de 40 individuos vistos en el Hospital del Niño de Filadelfia reveló que no hay riesgo evidente asociado a anestesia en procedimientos de corta duración, incluso anestesia general. Todavía no se sabe nada acerca de anestesia para procedimientos más largos como esos involucrando cirugía mayor (Berger et al. 2024). Este descubrimiento es algo sorprendente debido a estudios anteriores a nivel celular que implicaban a los astrocitos como reguladores importantes de la respuesta a anestesia. Tercero, deficiencias cognitivas han sido definidas con más cuidado, particularmente aquellas asociadas con problemas de habla y lenguaje (Levin et al. 2026). El descubrimiento principal parece ser que no hay ningún perfil de habla/lenguaje único para AxD, y tampoco hay diferencias entre los subtipos de AxD (además de la correlación general esperada con edad de inicio y predominancia frontal). En cambio, cada paciente debe ser evaluado como individuo y un plan de tratamiento personal debe ser desarrollado para su propia constelación de síntomas.

Sistemas de clasificación e historia natural

Actualmente existen tres sistemas de clasificación en uso (neonatal-infantil-juvenil-adulto, Tipo I vs Tipo II, y cerebral-bulboespinal-intermedio), sin consenso claro de cuál es el mejor. Dos nuevos estudios proveen más detalle acerca de dos de estos sistemas, concentrándose en las categorías que reflejan aquellos en el extremo más grave del espectro (Tipo I y cerebral).

Mura et al. (2021) propuso una subdivisión de Tipo I [originalmente definido por Prust et al. (2011)] entre cuatro sub-tipos – Ia, Ib, Ic y Id – basado en un estudio pediátrico que consistió en 21 niños quienes tuvieron inicio de síntomas desde el nacimiento hasta los 12 años. La distinción entre Tipos Ia-d se basan en una combinación de 1) edad en la que uno alcanza y/o pierde destrezas motoras, 2) otros retrasos del desarrollo, y 3) enfoque particular en cuando se alcanza y/o pierde la habilidad para caminar independientemente sin ayudas o asistencia (conocido como “ambulación autónoma”). Los cuatro tipos comparten la característica común de retraso del desarrollo con la sienta el más severo (no control de postura y corta supervivencia). Individuos con Tipo Ib alcanzan control de postura, pero no ambulación autónoma, y luego comienzan a declinar antes de los 5 años. Individuos con Tipo Ic eventualmente alcanzan ambulación autónoma, pero más tarde de lo normal, y luego comienzan a declinar antes de los 6 años. Individuos con Tipo Id alcanzan ambulación autónoma con retrasos, pero se mantienen estables luego de la adolescencia. Las investigaciones ahora se basan en encontrar maneras, tal vez en combinación con resonancia magnética, de predecir por adelantado cuáles de estas trayectorias tiene más probabilidad de ocurrir (Vaia et al. 2026).

Joung et al. (2023) proveyó más información de la historia natural en un grupo de 51 niños con la forma “cerebral” de la enfermedad (cuya definición se asemeja

considerablemente con Tipo I). El primer síntoma más común fue retraso del desarrollo (control motor y adquisición de lenguaje) en vez de convulsiones o macrocefalia (cabeza agrandada). El 67% de este grupo logró la ambulación autónoma, con un 20% adicional logrando caminar con asistencia. Para esos que lograron la habilidad de caminar independientemente, el 32% eventualmente perdieron esta habilidad.

Dos publicaciones proveen pruebas más detalladas de los déficits cognitivos asociados con AxD, un tema que sorprendentemente no ha sido bien estudiado anteriormente. Kirsch et al. (2021) realizó pruebas neuropsicológicas longitudinales detalladas de dos individuos, uno representando AxD Tipo I y el otro Tipo II. Ambos experimentaron deterioro en función a través del curso de 4-6 años de seguimiento. Como era de esperarse, el individuo con Tipo I deterioró de manera más severa que el individuo con Tipo II. En cuanto al perfil de habla-lenguaje descrito anteriormente, la conclusión principal parece ser que cada individuo necesita una evaluación detallada con planes de tratamiento diseñados para sus déficits particulares.

Basado en un estudio detallado de nueve individuos, más experiencia previa con otros desórdenes del desarrollo, Kokaly et al. (2025) recientemente desarrolló una herramienta llamada el Alexander Disease Severity Score (ADSS). Este puntaje se deriva de calificaciones en solo seis aspectos de la enfermedad – problemas de alimentación, epilepsia, función motora, retrasos del desarrollo, lenguaje, y apnea. La severidad en cada uno de estos dominios es categorizada en una escala de 0-2, y luego la puntuación individual es sumada para una puntuación total entre 0 (severamente afectado en todos los dominios) a 12 (sin síntomas). Se necesita validar esta puntuación en una población más grande de pacientes para determinar si es útil para cuidado clínico e investigaciones futuras.

Modificadores

Esfuerzos para conectar variantes específicas de GFAP con el curso de la enfermedad fueron descritos arriba. Sin embargo, nosotros y otros grupos han notado la posibilidad de que existan ambos, modificadores genéticos (por ejemplo, otros genes) y ambientales (cualquier influencia externa), que pueden impactar la trayectoria y severidad de la enfermedad. Hasta la fecha, aunque no se han identificado modificadores genéticos en humanos, estudios previos en el modelo de *Drosophila* (Wang et al. 2015; Wang et al. 2018), y data que todavía no ha sido publicada de modelos de ratón ofrecen promesa de progreso en esta área. Con relación a los modificadores ambientales, ningún estudio sistemático se ha realizado, pero ocho reportes de casos nuevos de trauma en la cabeza ahora se añaden a los dos que fueron mencionados en la primera edición del libro (Ayaki et al. 2010; Benzoni et al. 2020; Chang et al. 2024; Godinho et al. 2023; Goerttler et al. 2022; Kang et al. 2023; Matsuyama et al. 2020; Namekawa et al. 2010; Yousaf et al. 2025). Todos estos incidentes ocurrieron en adultos, a menudo fueron descritos como trauma “menor” y en un caso (Godimho et al. 2023) el trauma en la cabeza fue el resultado de una caída debido a intoxicación de alcohol. Todavía no está claro hasta qué punto el alcohol puede actuar como modificador por sí solo (ha habido un reporte previo de un caso

como este – vea (Schmidt et al. 2013)). Más recientemente, Kim (2022) describió a un paciente cuyos síntomas pudieron haber resultado de una combinación de alcohol con trauma en el cordón espinal.

Ensayos clínicos de la estrategia de tratamiento con oligonucleótido antisentido (ASO, por sus siglas en inglés)

En el 2018 y 2021 publicamos estudios utilizando modelos de ratón y rata que delineaban una estrategia de tratamiento para AxD utilizando supresión antisentido de GFAP (Hagemann et al. 2021; Hagemann et al. 2018). Basado en este trabajo “pre-clínico”, un ensayo clínico de fase I-III (el cual combina la evaluación de seguridad y eficacia) fue iniciado en el 2021 y completado el año pasado (NCT04849741) (publicación pendiente). El ensayo incluyó a individuos de 2-53 años de edad y con diferentes variantes de GFAP. La medida principal (el síntoma que utilizaron para determinar si el tratamiento funcionó o no) fue un examen de función motora – cuánto tiempo les tomó caminar 10 metros. Por lo tanto, el ensayo excluyó a aquellos con discapacidad severa que les impedía completar esta prueba.

Aquellos que recibieron el ASO por un periodo de 60 semanas mostraron caminatas de 10 metros que eran 33% mejor que aquellos que recibieron el placebo. Algunas otras medidas secundarias indicaron indicios (aunque no estadísticamente significativos) de evidencia para la eficacia del ASO, incluyendo medidas como estabilidad o mejoría en el “síntoma más molesto”. A pesar de la heterogeneidad en la población de pacientes y la exclusión de aquellos con el inicio de la enfermedad más temprano, estos resultados proveen una fuerte evidencia de que el tratamiento con ASO produjo un beneficio significativo. De igual importancia es que no surgió ningún problema de seguridad. Un aspecto que todavía no se conoce es cuánta supresión de GFAP se alcanzó.

El jueves 3 de septiembre de 2026, la FDA en los Estados Unidos aprobó el primer oligonucleótido antisentido contra GFAP, manufacturado por Ionis Pharmaceutical para uso en la enfermedad de Alexander, permitiendo el uso en todas las edades afectadas. Ionis le otorgó la licencia del ASO (zilganersen, aka ZANVASTRO™) a Recordati, una compañía farmacéutica basada en Italia para implementación clínica en países fuera de los Estados Unidos.

NUEVOS RECURSOS

Ahora existen varios recursos en línea para ayudar a aquellos interesados en mantenerse al tanto con la literatura científica reciente. Una es una bibliografía completa, organizada en orden cronológico inverso, con los artículos más recientes primero, y el segundo es un listado comprensivo de todas las variantes de GFAP que han sido publicadas. Ambos documentos pueden ser encontrados en Zendodo.org.

Bibliografía: <https://10.5281/zenodo.17253798>

Variantes de GFAP: <https://10.5281/zenodo.14313058>

En el 2021 comenzamos a grabar podcast de manera periódica con la meta principal de interpretar resultados de investigaciones recientes para el paciente, la familia y la comunidad. Versiones de audio de este podcast se pueden encontrar:

<https://www.buzzsprout.com/1819681/>

El podcast también se encuentra en versión video, el cual se encuentra:

<https://www.youtube.com/@Albee-pv5un>

REFERENCES

Armangue T, Whitehead MT, Tonduti D, Farina L, Tavasoli AR, Vossough A, Bennett ML, Vaia Y, Bernard G, Salsano E and others. 2024. Brainstem Chipmunk Sign: A Diagnostic Imaging Clue across All Subtypes of Alexander Disease. *AJNR Am J Neuroradiol*. PMID:38697787 <https://doi.org/10.3174/ajnr.A8220>

Ashton NJ, Di Molfetta G, Tan K, Blennow K, Zetterberg H, Messing A. 2024. Plasma concentrations of glial fibrillary acidic protein, neurofilament light, and tau in Alexander disease. *Neurological Sciences* 45:4513-4518. PMCID: PMC11305938 PMID:38558318 <https://doi.org/10.1007/s10072-024-07495-8>

Ayaki T, Shinohara M, Tatsumi S, Namekawa M, Yamamoto T. 2010. A case of sporadic adult Alexander disease presenting with acute onset, remission and relapse. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry* 81:1292-1293. PMID:ISI:000283354800241 <https://doi.org/10.1136/jnnp.2009.178079>

Bachetti T, Vaia Y, Grossi A, Rosamilia F, Bertini E, Nicita F, Bellitto D, Eichler F, Bernard G, Nagy A and others. 2026. Genotype-phenotype correlations of GFAP variants in type I Alexander disease subtypes. *Molecular Genetics and Metabolism* 147:109689. PMID:41349291 <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2025.109689>

Benzoni C, Aquino D, Di Bella D, Sarto E, Moscatelli M, Pareyson D, Taroni F, Salsano E. 2020. Severe worsening of adult-onset Alexander disease after minor head trauma: report of two patients and review of the literature. *Journal of Clinical Neuroscience* 75:221-223. PMID:32223977 <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2020.03.033>

Berger JA, Simpao AF, Dubow SR, McClung HA, Liu GW, Waldman AT, Drum ET. 2024. A retrospective observational cohort study of the anesthetic management and outcomes of pediatric patients with Alexander disease undergoing lumbar puncture or magnetic resonance imaging. *Paediatric Anaesthesia* 34:810-817. PMID:38818870 <https://doi.org/10.1111/pan.14937>

Berman RF, Matson MR, Bachman AM, Lin N-H, Coyne S, Frelka A, Pearce RA, Messing A, Hagemann TL. 2025. GFAP mutation and astrocyte dysfunction lead to a neurodegenerative profile with impaired synaptic plasticity and cognitive deficits in a rat model of Alexander disease. *eNeuro* 12:ENEURO:0504-24.2025. PMCID: PMC11936449 PMID:40064497 <https://doi.org/10.1523/ENEURO.0504-24.2025>

- Chang HJ, Jeong SH, Oh E. 2024. Adult-Onset Alexander Disease with late-presenting vestibulopathy: A case report. *Journal of Movement Disorders* 17:360-363. PMID:38797659 <https://doi.org/10.14802/jmd.23230>
- Duperron MG, Knol MJ, Le Grand Q, Evans TE, Mishra A, Tsuchida A, Roshchupkin G, Konuma T, Trégouët DA, Romero JR and others. 2023. Genomics of perivascular space burden unravels early mechanisms of cerebral small vessel disease. *Nat Med* 29:950-962. PMC10115645 PMID:37069360 <https://doi.org/10.1038/s41591-023-02268-w>
- Fu MH, Chang YY, Lin NH, Yang AW, Chang CC, Liu JS, Peng CH, Wu KLH, Perng MD, Lan MY. 2020. Recessively-inherited adult-onset Alexander disease caused by a homozygous mutation in the GFAP gene. *Movement Disorders*. PMID:32374915 <https://doi.org/10.1002/mds.28099>
- Furuta Y, Akiyama M, Hirabayashi N, Honda T, Shibata M, Ohara T, Hata J, Terao C, Momozawa Y, Tatewaki Y and others. 2024. Common protein-altering variant in GFAP is associated with white matter lesions in the older Japanese population. *NPJ Genomic Medicine* 9:59. PMID:39537646 <https://doi.org/10.1038/s41525-024-00431-x>
- Gagliardi D, Wade C, Tucci A, Houlden H, Chataway J, Barkhof F, Lynch DS. 2024. Analysis of GFAP variants in UK Biobank suggests underdiagnosis or incomplete penetrance of adult-onset Alexander disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 96:728-735. PMID:39643430 <https://doi.org/10.1136/jnnp-2024-335089>
- Gammie SC, Messing A, Hill MA, Kelm-Nelson CA, Hagemann TL. 2024. Large-scale gene expression changes in APP/PSEN1 and GFAP mutation models exhibit high congruence with Alzheimer's disease. *PLoS ONE* 19:e0291995. PMID:38236817 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0291995>
- Godinho F, Guerreiro C, Parente Freixo J, Oliveira J, Lourenço Rosa J. 2023. Acute onset of adult Alexander disease and the concept of GFAP toxicity. *J Neurol Sci* 453:120800. PMID:37703708 <https://doi.org/10.1016/j.jns.2023.120800>
- Goerttler T, Zanetti L, Regoni M, Egger K, Kellner E, Deuschl C, Kleinschmitz C, Sassone J, Klebe S. 2022. Adult-Onset Alexander Disease: New Causal Sequence Variant in the GFAP Gene. *Neurology: Genetics* 8:e681. PMC9128028 PMID:35620133 <https://doi.org/10.1212/nxg.0000000000000681>
- Grossi A, Morelli F, Di Duca M, Caroli F, Moroni I, Tonduti D, Bachetti T, Ceccherini I. 2021. Parental Somatic Mosaicism Uncovers Inheritance of an Apparently De Novo GFAP Mutation. *Frontiers in Genetics* 12:744068. PMC8688950 PMID:34950187 <https://doi.org/10.3389/fgene.2021.744068>
- Grossi A, Rosamilia F, Carestiatto S, Salsano E, Ceccherini I, Bachetti T. 2024. A systematic review and meta-analysis of GFAP gene variants in Alexander disease. *Scientific Reports* 14:24341. PMID:39420046 <https://doi.org/doi:10.1038/s41598-024-75383-4>
- Hagemann TL, Connor JX, Messing A. 2006. Alexander disease-associated glial fibrillary acidic protein mutations in mice induce Rosenthal fiber formation and a white matter stress response. *Journal of Neuroscience* 26:11162-11173. PMCID: PMC6674663

- Hagemann TL, Coyne S, Levin A, Wang L, Feany MB, Messing A. 2023. STAT3 Drives GFAP Accumulation and Astrocyte Pathology in a Mouse Model of Alexander Disease. *Cells* 12:978. PMC10093589 PMID:37048051 <https://doi.org/10.3390/cells12070978>
- Hagemann TL, Lamming DW, Sonsalla MM, Messing A. 2026. Growth differentiation factor 15 elevation in the central nervous system is associated with failure to thrive in Alexander disease. *Annals of Clinical and Translational Neurology* 13:144-156. PMC12790171 PMID:41024483 <https://doi.org/> <https://doi.org/10.1002/acn3.70209>
- Hagemann TL, Powers B, Lin N-H, Mohamed AF, Dague KL, Hannah SC, Bachmann G, Mazur C, Rigo F, Olsen AL and others. 2021. Antisense therapy in a rat model of Alexander disease reverses GFAP pathology, white matter deficits, and motor impairment. *Science Translational Medicine* 13:eabg4711. PMC8730534 <https://doi.org/10.1101/2021.01.29.428244>
- Hagemann TL, Powers B, Mazur C, Kim A, Wheeler S, Hung G, Swayze E, Messing A. 2018. Antisense suppression of GFAP as a treatment for Alexander disease. *Annals of Neurology* 83:27-39. PMCID: PMC5876100 <https://doi.org/doi:10.1002/ana.25118>. [Epub ahead of print]
- Heaven MR, Herren AW, Flint DL, Pacheco NL, Li J, Tang A, Khan F, Goldman JE, Phinney BS, Olsen ML. 2022. Metabolic Enzyme Alterations and Astrocyte Dysfunction in a Murine Model of Alexander Disease with Severe Reactive Gliosis. *Molecular & Cellular Proteomics*:100180. PMID:34808356 <https://doi.org/10.1016/j.mcpro.2021.100180>
- Jany PL, Agosta GE, Benko WS, Eickhoff JC, Keller SR, Köehler W, Koeller DM, Mar S, Naidu S, Ness JM and others. 2015. Cerebrospinal fluid and blood levels of GFAP in Alexander disease. *eNeuro* 2:e0080-15.2015. PMCID: PMC4603256 <https://doi.org/10.1523/ENEURO.0080-15.2015>
- Jany PL, Hagemann TL, Messing A. 2013. GFAP expression as an indicator of disease severity in mouse models of Alexander disease. *ASN Neuro* 5:art:e00109. PMCID: PMC3604736 <https://doi.org/doi:10.1042/AN20130003>
- Joung J, Gallison K, Sollee JJ, Vigilante N, Cooper H, Liu GW, Ballester L, Faig W, Waldman AT. 2023. Acquisition and Loss of Developmental Milestones and Time to Disease-Related Outcomes in Cerebral Alexander Disease. *Journal of Child Neurology*:8830738231210040. PMID:37920915 <https://doi.org/10.1177/08830738231210040>
- Kang YR, Nam TS, Kim JM, Kang KW, Lee SH, Choi SM, Kim MK. 2023. Older adult-onset Alexander disease with atypical clinicoradiological features: a case report. *Frontiers in Neurology* 14:1139047. PMC10310951 PMID:37396762 <https://doi.org/10.3389/fneur.2023.1139047>
- Kirsch AC, McCall DM, Lange H, Renaud D, Brown T, Zaccariello MJ. 2021. Neuropsychological Functioning in Alexander Disease: A Case Series. *Child Neurology Open* 8:2329048x211048614. PMC8532242 PMID:34692893 <https://doi.org/10.1177/2329048x211048614>

- Kokaly N, Guerreiro H, Bredow J, Dreha-Kulaczewski S, Ohlenbusch A, Köhler W, Reinhardt T, Schön G, Volk AE, Sigel H and others. 2025. Description of the Hamburg Alexander Leukodystrophy Cohort-Insights into Practical Classification and the Care Situation. *Journal of Clinical Medicine* 14:6918. PMC12524457 PMID:41095996 <https://doi.org/10.3390/jcm14196918>
- Levin D, Levin J, Joung J, Liu GW, Donaher J, Faig W, Waldman AT. 2026. Language Skills in Patients With Alexander Disease. *American Journal of Speech-Language Pathology* 35:211-225. PMID:41253129 https://doi.org/10.1044/2025_ajslp-25-00185
- Li L, Tian E, Chen X, Chao J, Klein J, Qu Q, Sun G, Sun G, Huang Y, Warden CD and others. 2018. GFAP mutations in astrocytes impair oligodendrocyte progenitor proliferation and myelination in an hiPSC model of Alexander disease. *Cell Stem Cell* 23:239-251.e6. PMID:30075130 <https://doi.org/10.1016/j.stem.2018.07.009>
- Li R, Johnson AB, Salomons GS, van der Knaap MS, Rodriguez D, Boespflug-Tanguy O, Gorospe JR, Goldman JE, Messing A, Brenner M. 2006. Propensity for paternal inheritance of de novo mutations in Alexander disease. *Human Genetics* 119:137-144.
- Lin N-H, Jian W-S, Snider N, Perng M-D. 2024. Glial fibrillary acidic protein is pathologically modified in Alexander disease. *Journal of Biological Chemistry* 300:107402 PMID: PMC11259701 PMID:38782207 <https://doi.org/doi:10.1016/j.jbc.2024.107402>
- Matsuyama Y, Satake M, Kamei R, Yoshida T. 2020. [A case of Alexander disease with repeated loss of consciousness and with rapid aggravation of dysbasia by falling]. *Rinsho Shinkeigaku*. PMID:31956193 <https://doi.org/10.5692/clinicalneuro.001341>
- Messing A, Waldman AT, Bolt DM. 2025. Genotype-phenotype association for 14 GFAP variants in Alexander disease. *Neurology: Genetics* 11:e200270. PMID: PMC12166557 PMID:40520824 <https://doi.org/10.1212/NXG.0000000000200270>
- Mura E, Nicita F, Masnada S, Battini R, Ticci C, Montomoli M, Berardinelli A, Pantaleoni C, Ardisson A, Foiadelli T and others. 2021. Alexander disease evolution over time: data from an Italian cohort of pediatric-onset patients. *Molecular Genetics and Metabolism* 134:353-358. PMID:34865968 <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2021.11.009>
- Namekawa M, Takiyama Y, Honda J, Shimazaki H, Sakoe K, Nakano I. 2010. Adult-onset Alexander disease with typical "tadpole" brainstem atrophy and unusual bilateral basal ganglia involvement: a case report and review of the literature. *BMC Neurology* 10:21. PMID: PMC2873320
- Prust M, Wang J, Morizono H, Messing A, Brenner M, Gordon E, Hartka T, Sokohl A, Schiffmann R, Gordish-Dressman H and others. 2011. GFAP mutations, age of onset, and clinical sub-types in Alexander disease. *Neurology* 77:1287-1294. PMID: PMC3179649 <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182309f72>
- Rathod S, Balan R, Sravya K, Ranganath P. 2025. Alexander Disease Due to a Homozygous GFAP Variant. *Indian J Pediatr*:(in press). PMID:41389312 <https://doi.org/10.1007/s12098-025-05889-w>

- Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, Grody WW, Hegde M, Lyon E, Spector E and others. 2015. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med* 17:405-24. PMCID: PMC4544753 PMID:25741868 <https://doi.org/10.1038/gim.2015.30>
- Schmidt H, Kretzschmar B, Lingor P, Pauli S, Schramm P, Otto M, Ohlenbusch A, Brockmann K. 2013. Acute onset of adult Alexander disease. *Journal of the Neurological Sciences* 331:152-4. PMID:23706596 <https://doi.org/10.1016/j.jns.2013.05.006>
- Vaia Y, Arrigoni F, Sira LB, Bernard G, Bertini E, Boespflug-Tanguy O, Bruschi F, Cereda C, Eichler F, Erbetta A and others. 2026. Neuroradiological patterns and prognostic implications in type I Alexander disease. *Molecular Genetics and Metabolism* 148:110189. PMID:42314609 <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2026.110189>
- Viedma-Poyatos Á, González-Jiménez P, Pajares MA, Pérez-Sala D. 2022. Alexander disease GFAP R239C mutant shows increased susceptibility to lipoxidation and elicits mitochondrial dysfunction and oxidative stress. *Redox Biol* 55:102415. PMID:35933901 <https://doi.org/10.1016/j.redox.2022.102415>
- Waldman AT, Takanohashi A, Joung JY, Liu GW, Arnold K, Pizzino A, Faig W, Woidill S, Narula S, Vanderver AL. 2026. Characterization of Clinical Phenotype to Glial Fibrillary Acidic Protein Concentrations in Alexander Disease. *Annals of Clinical and Translational Neurology* 13:1206-1221. PMCID: PMC13251449 PMID:41513585 <https://doi.org/10.1002/acn3.70305>
- Wang L, Bukhari H, Kong L, Hagemann TL, Zhang S-C, Messing A, Feany MB. 2022. Anastasis drives senescence and non-cell autonomous neurodegeneration in the astrogliopathy Alexander disease. *Journal of Neuroscience* 42:2584-2597. PMCID: PMC8944235 <https://doi.org/DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1659-21.2021>
- Wang L, Hagemann TL, Kalwa H, Michel T, Messing A, Feany MB. 2015. Nitric oxide mediates glial-induced neurodegeneration in Alexander disease. *Nature Communications* 6:8966. PMCID: PMC4674772 PMID:26608817 <https://doi.org/10.1038/ncomms9966>
- Wang L, Xia J, Li J, Hagemann TL, Jones JR, Fraenkel E, Weitz DA, Zhang SC, Messing A, Feany MB. 2018. Tissue and cellular rigidity and mechanosensitive signaling activation in Alexander disease. *Nature Communications* 9:1899. PMCID: PMC5954157 PMID:29765022 <https://doi.org/10.1038/s41467-018-04269-7>
- Xiong D, Tan YS, Yuan F, Li Y, Low KE, Bonne I, Mathivanan S, Kang PJ, Sun Z, Li X and others. 2025. The intermediate filament protein GFAP regulates mitochondrial fission in astrocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 122:e2524111122. PMC12685142 PMID:41296729 <https://doi.org/10.1073/pnas.2524111122>
- Yang AW, Lin NH, Yeh TH, Snider N, Perng MD. 2022. Effects of Alexander disease-associated mutations on the assembly and organization of GFAP intermediate filaments. *Molecular Biology of the Cell* 33:ar69. PMCID: PMC9635275 PMID:35511821 <https://doi.org/10.1091/mbc.E22-01-0013>

- Yoshida T, Mizuta I, Yasuda R, Mizuno T. 2021. Clinical and radiological characteristics of older-adult-onset Alexander disease. *European Journal of Neurology* 28:3760-3767. PMID:34245630 <https://doi.org/10.1111/ene.15017>
- Yoshida T, Sasaki M, Yoshida M, Namekawa M, Okamoto Y, Tsujino S, Sasayama H, Mizuta I, Nakagawa M. 2011. Nationwide survey of Alexander disease in Japan and proposed new guidelines for diagnosis. *Journal of Neurology* 258:1998-2008.
- Yousaf MA, Scartezzini A, Colombo C, Bachetti T, Sarto E, Bella DD, Lorenzi P, Tinazzi M, Fabrizi GM, Vattermi G and others. 2025. A novel *de novo* GFAP variant causes a juvenile-onset Alexander disease with bilateral vocal cord paralysis. *Gene* 961:149388. PMID:40043923 <https://doi.org/10.1016/j.gene.2025.149388>