

Síndrome de Aicardi-Goutieres: Diagnóstico genético en una lactante

Aicardi-Goutieres Syndrome: Genetic diagnosis in a nursing infant

*Zoilo Morel Ayala¹ 

Romina Glizt² 

Cynthia Florentín³ 

¹Instituto de Previsión Social. Hospital Central. Departamento de Pediatría. Asunción, Paraguay

²Instituto de Previsión Social. Hospital Central. Servicio de Reumatología. Asunción, Paraguay

³Instituto de Previsión Social. Hospital Central. Servicio de Neurología. Asunción, Paraguay

RESUMEN

El Síndrome de Aicardi-Goutieres (SAG) se caracteriza por una encefalopatía genética, progresiva, de inicio temprano, que se asocia a un proceso inflamatorio. Además del SNC, puede afectar a la piel, con erupciones tipo sabañones, y presentar microcefalia, talla baja, disfunción hepática, disfunción tiroidea, reactantes de fase aguda elevados, anticuerpos autoinmunes positivos y asociaciones para enfermedades sistémicas autoinmunes como el LES. El SAG presenta locus heterogénicos, con mutaciones identificadas en los genes que codifican el exonucleasa TREX1 3'→5' y las tres subunidades del complejo de endonucleasa RNASEH2. Se presenta el caso de una paciente de 2 años de edad, con retraso del desarrollo psicomotor, sin otras manifestaciones sistémicas, diagnosticada como SAG, con variante c.529G>A (p.Ala177Thr) con efecto patogénico en homocigosis en el gen RNASEH2B.

Palabras clave: Síndrome de Aicardi-Goutieres, interferonopatías, gen RNASEH2B, leucoencefalopatías.

ABSTRACT

Aicardi-Goutieres Syndrome (AGS) is characterized by an early-onset, progressive, genetic encephalopathy associated with an inflammatory process. In addition to the CNS, it can affect the skin, with chilblain-like eruptions, and present with microcephaly, short stature, liver dysfunction, thyroid dysfunction, elevated acute phase reactants, positive autoimmune antibodies, and associations for autoimmune systemic diseases such as SLE. SAG presents heterogeneous loci, with mutations identified in the genes encoding the TREX1 3'→5' exonuclease and the three subunits of the RNASEH2 endonuclease

Correo de correspondencia: zoiloma@hotmail.com.

Fecha de recibido: 04 de marzo de 2023.

Fecha de aceptación: 07 de mayo de 2023.

Conflictos de interés: No existen conflictos de interés que declarar.

Financiación: Este trabajo no recibió financiamiento alguno.

Contribuciones de los autores: C.F., R.G., Z.M. realizaron el resumen del caso. C.F., Z.M. escribieron el trabajo.

complex. We present the case of a female 2-year-old patient, with delayed psychomotor development, without other systemic manifestations, diagnosed as SAG, with variant c.529G>A (p.Ala177Thr) with a pathogenic effect in homozygosis in the RNASEH2B gene.

Keywords: Aicardi-Goutieres syndrome, interferonopathies, RNASEH2B gene, leukoencephalopathies.

INTRODUCCIÓN

El Síndrome de Aicardi-Goutieres (SAG) se caracteriza por una encefalopatía genética, cuyas manifestaciones clínicas son parecidas a las infecciones congénitas adquiridas en el útero⁽¹⁾. El SAG presenta locus heterogénicos, con mutaciones identificadas en los genes que codifican el exonucleasa TREX1 3'→5' y las tres subunidades del complejo de endonucleasa RNASEH2⁽²⁾.

El SAG originalmente se definió como una enfermedad cerebral progresiva, de inicio temprano, que se asocia con pleocitosis en el LCR, sugestiva de un proceso inflamatorio. Con el paso del tiempo, otras manifestaciones se asociaron al SAG, incluyendo las lesiones en piel como los sabañones, el glaucoma y en algunos casos, la sobreposición con un patología autoinmune como el lupus eritematoso sistémico (LES)⁽¹⁾.

CASO CLÍNICO

Femenino de 2 años, procedente de Asunción, sin antecedentes familiares de valor. Parto: cesárea. Capurro 39 semanas. Apgar 8-9. Peso 3080. Dx: RNT/AEG. Con retraso del desarrollo psicomotor, constatado desde los 3 meses de edad. EF: vigil, interactúa con los demás, comunicación por gestos. Nervios craneales conservados. Normotrófica. Hipotonía axial predominante. Moviliza las 4 extremidades, ROT conservados. Sedestación sin apoyo, pero no logra bipedestación. PEV con alteración moderada a nivel bilateral. EEG normal. PE Auditivos normales. Perfil aminoácidos y acilcarnitina normal. Perfil hormonal normal. Laboratorio: GB: 19460/mm³ (N:74%, L: 20%, M: 6%), Hb/Hto: 13.9gr/dl/41.5%, Pla_q: 295.000/mm³. VSG: 6mm, PCR: negativo, urea: 22, creatinina: 0.43, GPT: 9, GOT: 28, OS normal. RMN cerebral: profundización de surcos, aumento de señal periventricular supratentorial bilateral, amorfo y discreto (hipomielinizante) sugestivo de metabolopatía o desmielinización, no expansivo. Panel de genes para Leucodistrofias: se detectó la variante c.529G>A (p.Ala177Thr) con efecto patogénico en homocigosis en el gen RNASEH2B, compatible con Síndrome de Aicardi-Goutieres tipo 2. Tratamiento: Metilprednisolona EV, azatioprina 2mg/kg/día, continuando con PDN 2mg/kg/día en descenso progresivo. Mejoría clínica progresiva.

DISCUSIÓN

Se presenta el caso de una paciente con SAG, con retraso del desarrollo psicomotor, sin otras manifestaciones sistémicas. El SAG generalmente se manifiesta antes de los 3 años de edad, siendo la afectación neurológica la más común, que incluye signos de calcificación intracraneal que se distribuyen principalmente en los ganglios basales bilaterales, leucodistrofia, distonía, epilepsia, atrofia cerebral y disfagia. También se observan discapacidad intelectual, del lenguaje y deterioro de la habilidad motora,

como en el caso de la paciente descrita. Las manifestaciones cutáneas (60%) frecuentemente se expresan como erupciones tipo sabañones. Además, se describen otras características como microcefalia, talla baja, disfunción hepática, disfunción tiroidea, anticuerpos autoinmunes positivos y reactantes de fase aguda elevados. Existen casos que se manifestaron como Lupus eritematoso sistémico (LES)⁽³⁾. Rice et al. describieron una cohorte de pacientes que presentaban espasticidad periférica, distonías, particularmente de las extremidades superiores; hipotonía troncal; pobre control de la cabeza; y convulsiones en el 53% de los casos estudiados⁽⁴⁾. Se observó que varios niños mostraban una marcada reacción de sobresalto ante un ruido repentino y, en un número determinado de casos, la diferenciación con la epilepsia era incierta. Casi todos los pacientes tenían una discapacidad intelectual y física grave. Sin embargo, seis niños con mutaciones de RNASEH2B tenían una función intelectual relativamente preservada, con buena comprensión y una mínima capacidad de habla.

La población total de pacientes prevalentes del Síndrome de Aicardi-Goutieres (AGS) en los países 7MM (Estados Unidos, UE5 [Alemania, España, Italia, Francia y Reino Unido] y Japón) fue de más de 850 casos en el año 2021⁽⁵⁾. Este es el primer caso publicado en nuestro país.

Según el trabajo de La Piana y cols⁽⁶⁾, entre las imágenes descritas en la Resonancia Magnética Nuclear (RMN) cerebral en el SAG, se puede encontrar leucoencefalopatía (99,2%), con 3 patrones principales: frontotemporal, difuso y periventricular. La rarefacción de la sustancia blanca se encontró en 54 sujetos (50,0%), fuertemente asociada con mutaciones en TREX1 y una edad temprana de inicio. Se identificaron otras características radiológicas novedosas: quistes profundos de sustancia blanca, asociados con mutaciones de TREX1, y mielinización retardada, asociada con mutaciones de RNASEH2B y edad temprana de inicio. Vanderver et al⁽⁷⁾, identifican un panel de características de RMN predictivas de SAG en pacientes jóvenes que lo diferenciarían de otras leucoencefalopatías: inflamación del lóbulo temporal seguida de atrofia con dilatación del cuerno temporal, atrofia cerebral global temprana y calcificaciones visibles, como se evidencia en el 94,44% de los casos de SAG correctamente clasificados con una sensibilidad del 90,9% y una especificidad del 96,9%.

El Síndrome de Aicardi-Goutieres ocurre por mutaciones en TREX1, RNASEH2, SAMHDI, ADAR, FIH1 (MAD5). El complejo RNasa H2 se compone de tres subunidades (RNASEH2A, RNASEH2B y RNASEH2C)^(2,8,9). Nuestra paciente presenta la mutación RNASEH2B. Desafortunadamente aún no se pudieron estudiar dichas mutaciones a los familiares de primer grado.

El tratamiento en estadios tempranos de la enfermedad podría atenuar la inflamación asociada y las posibles consecuencias⁽¹⁰⁾. Se describen el uso de corticoides, azatioprina, inmunoglobulina intravenosa (IGIV), inhibidores de la transcriptasa reversa⁽¹⁰⁻¹¹⁾, tocilizumab⁽¹²⁾, y actualmente JAK inhibidores como baricitinib⁽¹³⁻¹⁴⁾.

Existen diferencias en el pronóstico neurológico entre los pacientes; con mejor pronóstico en general se encuentran los pacientes con mutaciones RNASEH2B⁽⁴⁾.

CONCLUSIÓN

Debe tenerse en cuenta este síndrome ante un paciente con un cuadro de encefalopatía subaguda de comienzo en el primer año de vida, distonía/espasticidad en grado variable e importante afectación/regresión del desarrollo psicomotor, especialmente si asocia aumento de las pterinas (neopterina) en el líquido cefalorraquídeo y calcificaciones en los ganglios basales, y así poder diferenciar de los típicos casos de TORCH congénitos.

Referencias Bibliográficas

- 1- Lee-Kirsch MA, Wolf C, Günther C. Aicardi-Goutières syndrome: a model disease for systemic autoimmunity. *Clin Exp Immunol*. 2014 Jan;175(1):17-24. doi: 10.1111/cei.12160.
- 2- Crow YJ, Manel N. Aicardi-Goutières syndrome and the type I interferonopathies. *Nat Rev Immunol*. 2015 Jul;15(7):429-40. doi: 10.1038/nri3850.
- 3- Wang W, Wang W, He TY, Zou LP, Li WD, Yu ZX, et al. Analysis of clinical characteristics of children with Aicardi-Goutières syndrome in China. *World J Pediatr*. 2022 Jul;18(7):490-497. doi: 10.1007/s12519-022-00545-1.
- 4- Rice G, Patrick T, Parmar R, Taylor CF, Aeby A, Aicardi J, et al. Clinical and molecular phenotype of Aicardi-Goutières syndrome. *Am J Hum Genet*. 2007 Oct;81(4):713-25. doi: 10.1086/521373. <https://www.businesswire.com/news/home/20220912005655/en/Aicardi-Goutieres-Syndrome-Epidemiology-Forecasts-Report-2019-2032-Focus-on-7MM---United-States-EU5-Germany-Spain-Italy-France-and-the-United-Kingdom-and-Japan---ResearchAndMarkets.com>
- 5- La Piana R, Uggetti C, Roncarolo F, Vanderver A, Olivieri I, Tonduti D, et al. Neuroradiologic patterns and novel imaging findings in Aicardi-Goutières syndrome. *Neurology*. 2016 Jan 5;86(1):28-35. doi: 10.1212/WNL.0000000000002228.
- 6- Vanderver A, Prust M, Kadom N, Demarest S, Crow YJ, Helman G, et al. Early-Onset Aicardi-Goutières Syndrome: Magnetic Resonance Imaging (MRI) Pattern Recognition. *J Child Neurol*. 2015 Sep;30(10):1343-8. doi: 10.1177/0883073814562252.
- 7- Ortiz-Madinaveitia S, Conejo-Moreno D, López-Pisón J, Peña-Segura JL, Serrano-Madrid ML, Durán-Palacios IC, et al. Variaciones fenotípicas en el síndrome de Aicardi-Goutières causado por mutaciones en el gen RNASEH2B: presentación de dos nuevos casos. *Rev Neurol* 2016;62: 165-9.
- 8- Garau J, Masnada S, Dragoni F, Sproviero D, Fogolari F, Gagliardi S, et al. Case Report: Novel Compound Heterozygous RNASEH2B Mutations Cause Aicardi-Goutières Syndrome. *Front Immunol*. 2021 Apr 26; 12:672952. doi: 10.3389/fimmu.2021.672952.
- 9- Crow YJ, Vanderver A, Orcesi S, Kuijpers TW, Rice GI. Therapies in Aicardi-Goutières syndrome. *Clin Exp Immunol*. 2014 Jan;175(1):1-8. doi: 10.1111/cei.12115.
- 10- Rice GI, Meyzer C, Bouazza N, Hully M, Boddaert N, Semeraro M, et al. Reverse-Transcriptase Inhibitors in the Aicardi-Goutières Syndrome. *N Engl J Med*. 2018 Dec 6;379(23):2275-7. doi: 10.1056/NEJMc1810983.
- 11- Henrickson M, Wang H. Tocilizumab reverses cerebral vasculopathy in a patient with homozygous SAMHD1 mutation. *Clin Rheumatol*. 2017 Jun;36(6):1445-1451. doi: 10.1007/s10067-017-3600-2.

- 12-** Han VX, Mohammad SS, Jones HF, Bandodkar S, Crow YJ, Dale RC; AGS-JAKi Study Group. Cerebrospinal fluid neopterin as a biomarker of treatment response to Janus kinase inhibition in Aicardi-Goutières syndrome. *Dev Med Child Neurol.* 2022 Feb;64(2):266-271. doi: 10.1111/dmcn.15025.
- 13-** Cetin Gedik K, Lamot L, Romano M, Demirkaya E, Piskin D, Torreggiani S, et al. The 2021 European Alliance of Associations for Rheumatology/American College of Rheumatology Points to Consider for Diagnosis and Management of Autoinflammatory Type I Interferonopathies: CANDLE/PRAAS, SAVI, and AGS. *Arthritis Rheumatol.* 2022 May;74(5):735-751. doi: 10.1002/art.42087.