

# Síndrome de Aicardi-Goutières: aportación de dos nuevas observaciones

M.O. Blanco-Barca<sup>a</sup>, M.C. Curros Novo<sup>a</sup>, A. Álvarez Moreno<sup>b</sup>, A. Alonso Martín<sup>b</sup>,  
J.M.<sup>a</sup> Eiris-Puñal<sup>a</sup> y M. Castro-Gago<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Departamento de Pediatría. Servicio de Neuropediatría. <sup>b</sup>Servicio de Radiología.  
Hospital Clínico Universitario. Universidad de Santiago de Compostela. España.

## Introducción

El síndrome de Aicardi-Goutières es una enfermedad neurodegenerativa de herencia autosómica recesiva, que se caracteriza por presentar encefalopatía grave y progresiva de inicio precoz, microcefalia evolutiva, disfunción piramidal-extrapiramidal, calcificaciones intracraneales especialmente a nivel de ganglios basales, afectación de la sustancia blanca, linfocitosis y elevación del interferón alfa (IFN- $\alpha$ ) en líquido cefalorraquídeo (LCR) y en sangre.

## Casuística

Aportamos dos nuevas observaciones (un niño de 3 meses de edad y una niña de 11 meses) con clínica de hipotonía, microcefalia, retraso psicomotor, signos piramidales y extrapiramidales en la niña. Se demostró calcificaciones intracraneales, linfocitosis en LCR en el niño, y en ambos elevación del IFN- $\alpha$  en sangre y LCR.

## Comentarios

Es importante tener presente esta entidad a pesar de su relativa rareza, ante un paciente con afectación del desarrollo psicomotor, microcefalia y presencia de calcificaciones intracraneales, debido a las distintas consideraciones de cara al consejo genético que tiene con respecto a otras entidades más prevalentes y fácilmente confundibles, como las infecciones TORCH (toxoplasmosis, rubéola, citomegalovirus, herpes).

## Palabras clave:

*Calcificaciones. Encefalopatía. Interferón. Microcefalia. Síndrome de Aicardi-Goutières. TORCH.*

## AICARDI-GOUTIÈRES SYNDROME: REPORT OF TWO NEW CASES

### Introduction

Aicardi-Goutières syndrome is an early onset autosomal recessive progressive encephalopathy, clinically characterized by acquired microcephaly, severe psychomotor

delay and involvement of pyramidal and extrapyramidal tracts. Intracranial calcifications, especially at the level of the basal ganglia, white matter abnormalities, lymphocytosis and raised interferon (IFN)- $\alpha$  in blood and cerebrospinal fluid (CSF) form part of this syndrome.

### Cases reports

We describe two unrelated infants (a 3-month-old boy and an 11-month-old girl) who both presented with hypotonia, microcephaly, and psychomotor delay. Mild choreic and dystonic movements, as well as progressive spasticity, were also observed in the girl. Extensive investigations revealed intracranial calcifications, mild CSF lymphocytosis in the boy, and raised IFN- $\alpha$  in blood and CSF in both patients.

### Comments

Aicardi-Goutières syndrome should be kept in mind when investigating microcephalic and retarded patients with cerebral calcifications initially suggestive of TORCH infection. Appropriate genetic counseling should be provided.

### Key words:

*Calcifications. Encephalopathy. Interferon. Microcephaly. Aicardi-Goutières syndrome. TORCH.*

## INTRODUCCIÓN

El síndrome de Aicardi-Goutières es una enfermedad neurodegenerativa de herencia autosómica recesiva<sup>1</sup>, que se caracteriza por presentar encefalopatía grave y progresiva de inicio precoz, microcefalia evolutiva, desarrollo de tetraplejía espástica y afectación del sistema extrapiramidal, calcificaciones intracraneales predominantemente a nivel de ganglios basales, afectación de la sustancia blanca, linfocitosis y grados variables de hiperproteínorraquia, así como elevación del interferón  $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ) en sangre y de manera más importante en líquido cefalorraquídeo (LCR)<sup>2,3</sup>.

**Correspondencia:** Dr. M. Castro-Gago.  
Servicio de Neuropediatría. Departamento de Pediatría. Hospital Clínico Universitario.  
La Choupana, s/n. 15706 Santiago de Compostela. España.  
Correo electrónico: pdcastro@usc.es

Recibido en abril de 2004.

Aceptado para su publicación en octubre de 2004.

El objetivo es presentar dos nuevas observaciones, diagnosticadas en función de un curso clínico compatible, hallazgos neurorradiológicos e inmunológicos característicos, en ausencia de evidencias de infección congénita causal.

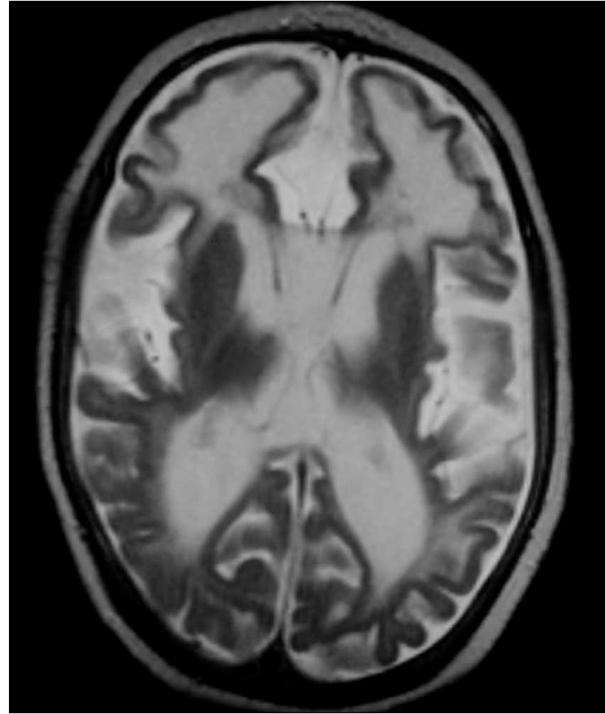
## CASOS CLÍNICOS

### Paciente 1

Niño de 3 meses de edad, que consultó por presentar, desde el nacimiento, vómitos frecuentes, rechazo de alimentación e irritabilidad. Segundo hijo de padres consanguíneos en tercer grado. Embarazo a término, parto vaginal espontáneo, Apgar 9-10. Datos somatométricos al nacimiento: peso, 2.630 g; talla, 45,5 cm, y perímetro craneal (PC), 31 cm ( $< -2$  DE). En la exploración física se observaba microsomía armónica, signos de desnutrición, irritabilidad, ausencia de contacto ocular, nistagmo horizontal y tono cefálico deficiente. Datos somatométricos: peso, 3.670 g ( $< P_{10}$ ); talla, 52 cm ( $< P_{10}$ ) y PC 36,5 cm ( $P < -2$  DE).

Entre las exploraciones complementarias realizadas destacaban: gasometría, inmunoglobulinas plasmáticas, perfil tiroideo, ácido pirúvico plasmático, amoniemia, catecolaminas y test de sulfitos en orina, determinación de aminoácidos en sangre, orina y LCR, ácidos orgánicos en orina y LCR, perfil de acilcarnitinas, cuerpos cetónicos plasmáticos, fondo de ojo, serie ósea, ecografía abdominal, electromiografía y estudio neurográfico, normales. Se observó ligero aumento de transaminasas e hiperlactacidemia sostenida. Los estudios neurofisiológicos demostraron importante afectación tanto de la vía auditiva como de la visual, mediante la realización de potenciales evocados auditivos tronculares (PEAT) y visuales (PEV), así como un trazado desorganizado y elementos agudos difusos en el electroencefalograma (EEG). La neuroimagen puso de manifiesto calcificaciones en los ganglios basales, afectación grave de la sustancia blanca e imágenes de lisencefalia. Se demostró la negatividad de serologías TORCH (toxoplasmosis, rubéola, citomegalovirus, herpes) en sangre y LCR, destacando la presencia en dos determinaciones de LCR de hiperlactorraquia, elevación del ácido pirúvico, ligero aumento de celularidad de predominio linfocítico en la primera y moderada hiperproteíorraquia en ambas muestras (1,1 y 1,3 g/l, respectivamente).

Evolutivamente se observó escaso incremento del perímetro craneal, desconexión medioambiental, desarrollo de tetraplejía espástica, control cefálico deficiente e hipertonía generalizada. Se realizó nueva neuroimagen (tomografía computarizada [TC] y resonancia magnética [RM]), donde se observaron extensas calcificaciones bilaterales cerebrales supratentoriales e infratentoriales, afectándose ambos hemisferios cerebelosos, núcleos basales y zona periventricular, ausencia de mielinización, lisence-



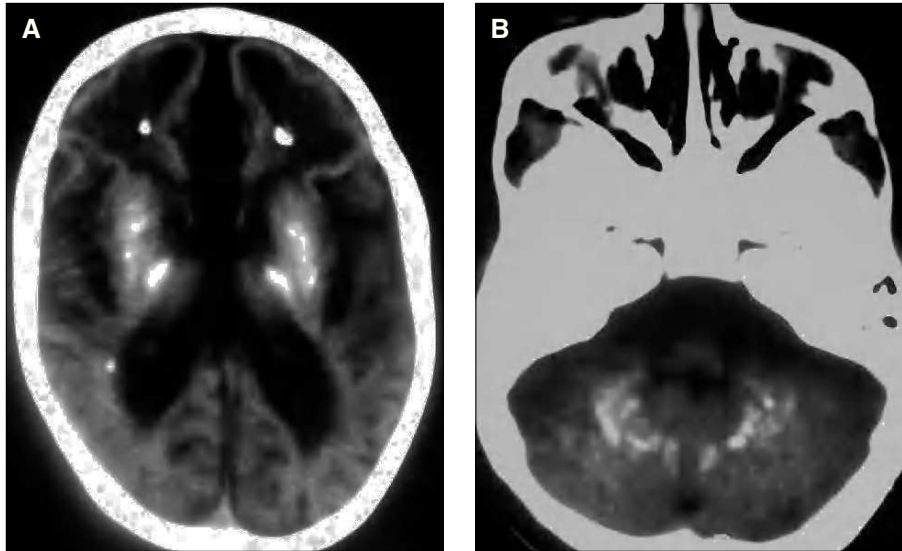
**Figura 1.** RM cerebral. Imagen axial (potenciación T2), con lisencefalia frontal, intensa atrofia corticosubcortical y alteración de la mielinización.

falia frontal e intensa atrofia corticosubcortical (figs. 1 y 2). Se realizó biopsia muscular del vasto externo, cuyo estudio anatomopatológico y enzimático de la cadena respiratoria mitocondrial fue normal. Se demostró elevación del IFN- $\alpha$  en plasma y más marcado en LCR (12 y 200 U/ml, respectivamente, valores normales  $< 2$  U/ml). El paciente desarrolló epilepsia y presentó nula adquisición psicomotora, y murió a los 27 meses de edad.

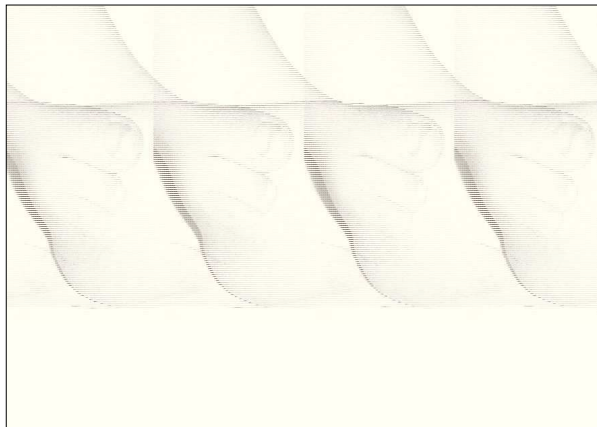
### Paciente 2

Niña de 9 meses de edad, que fue traída a consulta por presentar retraso psicomotor. Era la primera hija de padres no consanguíneos. Embarazo a término; parto vaginal espontáneo; Apgar 9-10. Datos somatométricos al nacimiento: peso, 2.430 g ( $< P_{10}$ ), longitud 45 cm ( $< P_{10}$ ) y perímetro craneal (PC) de 34 cm ( $P_{25}$ ). Consta la presencia de dificultades para la alimentación en el período neonatal.

En la exploración física en el momento de la evaluación inicial presentaba un patrón de inversión fisiológica del tono muscular, con control cefálico deficiente, ausencia de sedestación y leve espasticidad isquiotibial y gastrosólea. Seguimiento ocular presente con nistagmo de fijación y estrabismo convergente. Evolutivamente asocia posiciones distónicas en las cuatro extremidades, movimientos coreicos y lesiones de eritema pernicio en pies y manos (fig. 3). Somatometría: peso y talla en  $P_3$ ; PC en  $-2$  DE, con estancamiento posterior situándose a los 23 meses en  $-3,5$  DE.



**Figura 2. A)** TC cerebral. Extensas calcificaciones bilaterales cerebrales que afectan núcleos basales y zona periventricular. **B)** TC cerebral. Calcificaciones en hemisferios cerebelosos.



**Figura 3.** Lesiones de eritema pernio en pies.

Entre las exploraciones complementarias realizadas destacan: transaminasemia, amoniemia, ácido láctico y pirúvico plasmático, aminoácidos en sangre y orina, ácidos orgánicos en orina, estudio citoquímico convencional de LCR, serologías TORCH, cariotipo, PEAT, EEG y fondo de ojo, normales; PEV desestructurados. La RM cerebral realizada a los 11 meses de edad mostraba lesiones quísticas periventriculares, signos de atrofia cortical y aumento de la señal en la sustancia blanca periventricular. La TC craneal realizada a los 24 meses de edad revelaba calcificaciones bilaterales en los núcleos de la base y alguna periventricular, con disminución global del grosor de la sustancia blanca. El IFN- $\alpha$  en LCR y sangre mostró valores elevados (4 y 25 U/ml, respectivamente).

**TABLA 1. Criterios diagnósticos y de exclusión del síndrome de Aicardi-Goutières**

<p><i>Criterios principales (presentes en el 100% de observaciones)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Calcificaciones bilaterales de ganglios basales</li> <li>Retraso psicomotor</li> <li>Disfunción piramidal</li> <li>Atrofia cerebral</li> <li>IFN-<math>\alpha</math> elevado en LCR</li> </ul> <p><i>Criterios secundarios (presentes en más del 75% de observaciones)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Desarrollo de microcefalia secundaria en el primer año de vida</li> <li>Dificultades de alimentación e irritabilidad de inicio precoz</li> <li>Signos extrapiramidales</li> <li>Leucodistrofia</li> <li>Calcificaciones intracraneales en otras localizaciones: corticales, subcorticales, periventriculares y en núcleo dentado</li> <li>Linfocitosis crónica en LCR</li> </ul> <p><i>Criterios de exclusión</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Evidencias de infección prenatal</li> <li>Evidencias de enfermedad metabólica o neurodegenerativa</li> </ul>
--

IFN- $\alpha$ : interferón alfa; LCR, líquido cefalorraquídeo. Tomada de Lanzi et al<sup>5</sup>.

## DISCUSIÓN

El cuadro clínico de los 2 pacientes fue similar al descrito clásicamente por Aicardi y Goutières<sup>4</sup>, y cumplían todos los criterios diagnósticos del síndrome<sup>2,5</sup> (tabla 1), siendo encuadrables en una forma grave<sup>6</sup>.

El diagnóstico se estableció ante la asociación de los siguientes hechos:

1. Cuadro clínico caracterizado por nula adquisición de hitos del desarrollo psicomotor, desconexión medioambiental, desarrollo de importante microcefalia y presencia de movimientos oculares anormales.
2. Grandes dificultades en la alimentación acompañado de desnutrición.
3. Evolución hacia tetraplejía espástica con disfunción extrapiramidal.
4. Hallazgo en neuroimagen de extensas calcificaciones, ausencia de mielinización y signos de atrofia difusa.
5. Pleocitosis de predominio linfocítico en LCR acompañado de moderada hiperproteorraquia en la primera observación.

6. Elevación del IFN- $\alpha$  en plasma y en LCR.
7. Cribado negativo de infecciones antenatales.

El síndrome de Aicardi-Goutières es una enfermedad neurodegenerativa, de inicio precoz y curso clínico grave y progresivo, aunque se han descrito recientemente observaciones con afectación más moderada<sup>7</sup> y de inicio más tardío<sup>8</sup>, con amplia variabilidad en la presentación en miembros de una misma familia<sup>9</sup>. Se transmite con herencia autosómica recesiva<sup>1</sup>, demostrándose mutaciones a nivel del *locus* 3p21 en la mitad de los casos<sup>10</sup>. Desde su primera descripción en 1984<sup>4</sup> se han notificado cerca de 70 observaciones<sup>5</sup>, aunque probablemente la prevalencia real esté infraestimada, debido en parte a la confusión existente en sus criterios diagnósticos y al solapamiento con otras entidades.

Se caracteriza por un inicio precoz, antes del primer año de vida y con frecuencia desde el nacimiento –la mayoría de veces sin antecedentes obstétricos ni neonatales destacables, estando descritos casos con desarrollo psicomotor inicial normal<sup>7</sup>– de encefalopatía progresiva, precedido por frecuente irritabilidad y dificultades para la alimentación, desarrollo de microcefalia evolutiva, enlentecimiento en el desarrollo psicomotor seguido de regresión neurológica o bien nula adquisición desde su inicio, desarrollo de tetraplejía espástica y afectación del sistema extrapiramidal, frecuente alteración en los movimientos oculares, epilepsia en el 20% de los casos y fallecimiento en los primeros años de vida<sup>5</sup>. Como hechos extraneurológicos pueden presentar alteraciones cutáneas en forma de exantema eritematoso descamativo y acrocianosis, principalmente en dedos de manos y pies, aunque también en pabellones auriculares, remediando al eritema pernio<sup>11</sup>; hepatomegalia, elevación moderada de transaminasemia y trombocitopenia.

La presencia de calcificaciones en los ganglios basales, más frecuentes a nivel del putamen, constituye un criterio diagnóstico mayor, y puede afectar también al resto de corteza y cerebelo. Ocasionalmente este dato puede estar ausente en los estadios iniciales y demostrarse posteriormente. De manera habitual se observa afectación de la sustancia blanca hemisférica<sup>11,12</sup> de predominio frontal y periventricular, y atrofia generalizada corticosubcortical, de evolución variable<sup>13</sup>.

Otro criterio diagnóstico lo constituye el hallazgo de pleocitosis (habitualmente entre 20 y 80 cél./ $\mu$ l) de predominio linfocítico (> 80%) a nivel de LCR, dato dependiente de la edad, pudiendo estar ausente en los mayores de un año de edad como ocurrió en la segunda observación<sup>2</sup>; se asocian, aunque en un porcentaje inferior, grados variables de hiperproteorraquia. El IFN- $\alpha$  es una citoquina inmunomoduladora que interviene en los mecanismos de defensa antivirales y antitumorales. Desde el hallazgo de la presencia de títulos altos de IFN- $\alpha$  en sangre y de manera más importante en LCR en esta enti-

dad<sup>3,14</sup>, su demostración ha pasado a ser un criterio diagnóstico principal, habitualmente presente al menos en los estadios iniciales de la enfermedad<sup>3</sup>.

Existen más de 50 entidades con calcificaciones de los ganglios basales<sup>11,15</sup>. El diagnóstico diferencial se ha de establecer principalmente con las infecciones congénitas TORCH y especialmente con el citomegalovirus, mucho más frecuentes y susceptibles de beneficio con tratamiento, con todo lo que implica de cara al consejo genético. Existe un grupo de entidades, entre las que se encuentran el síndrome pseudo-TORCH<sup>16</sup> y la encefalitis de los indios Cree de Quebec<sup>17,18</sup>, que presentan múltiples datos comunes, incluido retraso psicomotor grave, microcefalia, calcificación de los ganglios basales, e incluso presencia de microangiopatía<sup>19</sup>, elevación del IFN- $\alpha$ <sup>18</sup> e idéntica mutación genética<sup>18</sup>, formando parte probablemente de una misma entidad con expresión variable. Blau et al<sup>20</sup> describieron recientemente una variante del síndrome en 3 pacientes que cursaban sin pleocitosis y con concentraciones normales de IFN- $\alpha$ , en los que se demostró la elevación marcada de LCR de pterinas (neopterina y biopterina) con descenso de la cifra de folatos, alteraciones que se revirtieron en uno de los pacientes con la administración oral de ácido fólico.

El mecanismo fisiopatológico principal que subyace en el desarrollo de las calcificaciones del síndrome de Aicardi-Goutières es una vasculitis que afecta al cerebro y a los vasos sistémicos. El IFN- $\alpha$  interviene con toda probabilidad en la patogenia de la vasculitis mediante mecanismos proinflamatorios<sup>3,14</sup> y es causa por sí mismo de encefalopatía<sup>14</sup>; la causa de su elevación podría residir en una disregulación por mutación de su gen codificador, precipitado o no por una infección viral desconocida<sup>21</sup>.

En conclusión, a pesar de su relativa rareza, debe sospecharse esta entidad ante un paciente con afectación del desarrollo psicomotor, microcefalia, disfunción pirámido-extrapiramidal y presencia de calcificaciones en el sistema nervioso central. El diagnóstico diferencial con otras entidades más prevalentes, en especial las infecciones TORCH, es esencial de cara al consejo genético.

### Agradecimientos

Al Prof. P. Lebon del Servicio de Microbiología del Hospital de Saint Vincent de Paul de París, por la determinación del IFN- $\alpha$  en suero y LCR.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Fauré S, Bordelais I, Marquette C, Rittey C, Campos-Castelló J, Goutières F, et al. Aicardi-Goutières syndrome: Monogenic recessive disease, genetically heterogeneous disease, or multifactorial disease? *Clin Genet* 1999;56:149-53.
2. Goutières F, Aicardi J, Barth PG, Lebon P. Aicardi-Goutières syndrome: An update and results of interferon-alpha studies. *Ann Neurol* 1998;44:900-7.

3. Lebon P, Badoual J, Ponsot G, Goutières F, Hèmeury-Cukier F, Aicardi J. Intrathecal synthesis of interferon-alpha in infants with progressive familial encephalopathy. *J Neurol Sci* 1988; 84:201-8.
4. Aicardi J, Goutières F. A progressive familial encephalopathy in infancy with calcifications of the basal ganglia and chronic cerebrospinal fluid lymphocytosis. *Ann Neurol* 1984;15:49-54.
5. Lanzi G, Fazzi E, D'Arrigo S. Aicardi-Goutières syndrome: A description of 21 new cases and a comparison with the literature. *Eur J Paediatr Neurol* 2002;6(Suppl A):A9-A22.
6. Aicardi J. Aicardi-Goutières syndrome: Special type early-onset encephalopathy. *Eur J Paediatr Neurol* 2002;6(Suppl A):A1-A7.
7. Verrips A, Hiel JAP, Gabreëls FJM, Wesseling P, Rotteveel JJ. The Aicardi-Goutières syndrome: Variable clinical expression in two siblings. *Pediatr Neurol* 1997;16:323-5.
8. Duffey P, Coulthard A, Burn DJ. Late observation of the Aicardi-Goutières syndrome. *Mov Disord* 1998;13:179-82.
9. McEntagart M, Kamel H, Lebon P, King MD. Aicardi-Goutières syndrome: An expanding phenotype. *Neuropediatrics* 1998;29:163-7.
10. Crow YJ, Jackson AP, Roberts E, Van Beusekom E, Barth P, Corry P, et al. Aicardi-Goutières syndrome displays genetic heterogeneity with one locus (AGS1) on chromosome 3p21. *Am J Hum Genet* 2000;67:213-21.
11. Tolmie JL, Shillito P, Hughes-Benzie R, Stephenson JBP. The Aicardi-Goutières syndrome (familial, early onset encephalopathy with calcifications of the basal ganglia and chronic cerebrospinal fluid lymphocytosis). *J Med Genet* 1995;32:881-4.
12. Kato M, Ishii R, Honma A, Ikeda H, Hayasaka K. Brainstem lesion in Aicardi-Goutières syndrome. *Pediatr Neurol* 1998;19:145-7.
13. Polizzi A, Pavone P, Parano E, Incorpora G, Ruggieri M. Lack of progression of brain atrophy in Aicardi-Goutières syndrome. *Pediatr Neurol* 2001;24:300-2.
14. Lebon P, Meritet JF, Krivine A, Rozenberg F. Interferon and Aicardi-Goutières syndrome. *Eur J Paediatr Neurol* 2002;6(Suppl A):A47-A53.
15. Billard C, Dulac O, Bouloche J, Echenne B, Lebon P, Motte J, et al. Encephalopathy with calcifications of the basal ganglia in children. A reappraisal of Fahr's syndrome with respect to 14 new cases. *Neuropediatrics* 1989;20:12-9.
16. Vivarelli R, Grosso S, Cioni M, Galluzzi P, Monti L, Morgese G, et al. Pseudo-TORCH syndrome or Baraister-Reardon syndrome: Diagnostic criteria. *Brain Dev* 2001;23:18-23.
17. Black DN, Watters GV, Andermann F, Dumont C, Kabay ME, Kaplan P, et al. Encephalitis among Cree children in Northern Quebec. *Ann Neurol* 1988;24:483-9.
18. Crow YJ, Black DN, Ali M, Bond J, Jackson AP, Lefson M, et al. Cree encephalitis is allelic with Aicardi-Goutières syndrome: implications for the pathogenesis of disorders of interferon alpha metabolism. *J Med Genet* 2003;40:183-7.
19. Barth P, Walter A, Van Gelderen I. Aicardi-Goutières syndrome: A genetic microangiopathy? *Acta Neuropathol* 1999;98:212-6.
20. Blau N, Bonafé L, Krägeloh-Mann I, Thöny B, Kierat L, Häusler M, et al. Cerebrospinal fluid pterins and folates in Aicardi-Goutières syndrome: A new phenotype. *Neurology* 2003;61:642-7.
21. Lebon P, Black D, Goutières F, Ponsot G, Landrieu C, Rittey C, et al. Virus infection in a genetic terrain or genetic disease involving the alpha interferon system? *J Interferon Cytokine Res* 1996;7:459.