

3. Puscas L. Midline cervical cleft: Review of an uncommon entity. *Int J Pediatr.* 2015;2015:209418.
4. Sánchez López Tello C, Alaminos Mingorance M, Valladares Menéndez JC, Redondo Luque E. Hendidura superficial media de cuello. *Cir Pediatr.* 2002;15:110-3.
5. Hirokawa S, Uotani H, Okami H, Tsukada K, Futatani T, Hashimoto I. A case of congenital midline cervical cleft with congenital heart disease. *J Pediatr Surg.* 2003;38:1099-101.

Yurema González Ruiz*, Pedro Luis Burgués Prades, Guillermo Rodríguez Márquez, Rafael Leonardo Fernández Atuán y Alexander Siles Hinojosa

Servicio de Cirugía Pediátrica, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: yuremagr@gmail.com
(Y. González Ruiz).

<https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2018.05.006>
1695-4033/

© 2018 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Síndrome de Aicardi-Goutières: espectro fenotípico y genético en una serie de 3 casos



Aicardi-Goutières syndrome: Phenotypic and genetic spectrum in a series of three cases

Sr. Editor:

El síndrome de Aicardi-Goutières (SAG) es una enfermedad hereditaria rara cuya prevalencia exacta se desconoce. Descrito en 1984, por Jean Aicardi y Françoise Goutières, como una encefalopatía progresiva de aparición durante los primeros meses de vida, que cursa con linfocitosis en LCR y calcificaciones en los ganglios basales¹. Cursa con irritabilidad, retraso psicomotor, espasticidad, distonía, crisis comiciales, episodios recurrentes de fiebre aséptica y microcefalia. La mortalidad se encuentra aumentada en esta fase encefalopática, aunque típicamente la enfermedad tiende a estabilizarse tras su inicio dejando secuelas neurológicas graves. Otras manifestaciones características que aparecen en su curso son las lesiones cutáneas tipo sabañón, afectación oftalmológica (fundamentalmente glaucoma), cardíaca o trastornos de la autoinmunidad². En la patogenia de este síndrome resulta crucial el papel del interferón tipo I, cuya regulación se encuentra inducida y su producción aumentada³. Por ello uno de los hallazgos de laboratorio clásicos del síndrome es la determinación de niveles elevados de interferón-alfa en líquido cefalorraquídeo, así como pleocitosis y niveles igualmente elevados de neopterinina y biopterina. Actualmente se está evaluando la utilidad como marcador biológico de la expresión de genes estimulados por interferón en sangre periférica, ya que se ha demostrado que estos permanecen altos incluso tras la fase encefalopática (*interferon signature*)³⁻⁵. Otro hallazgo cardinal son las anomalías en la neuroimagen consistentes en calcificación de ganglios basales y cambios leucodistróficos (*figura*). A día de hoy se conocen 7 genes cuyas mutaciones pueden derivar en una sobreestimulación de la vía del interferón: ADAR, RNASEH2A, RNASEH2B, RNASEH2C, SAMHD1, TREX1 e IFIH1. En el caso de TREX1, ADAR e IFIH1 se han identificado mutaciones en heterocigosis y, en el resto de genes, todas las mutaciones descritas son en homocigosis². El descubrimiento del gen IFIH1 es el más reciente (2014)⁴, por lo que representa la mutación genética patogénica menos

frecuente mientras que a mutaciones en RNASEH2B y TREX1 se les adjudica la mayor proporción de diagnósticos de SAG.

En las últimas décadas, gracias a los avances en genética que han permitido identificar las mutaciones específicas mencionadas, se ha evidenciado una variabilidad fenotípica amplia más allá de la presentación más clásica en función de los genes implicados. Presentamos los casos de 3 pacientes diagnosticados de SAG en los últimos 8 años, con el fin de analizar diferentes atributos clínicos según la genética responsable (*tabla*). De forma general, los hallazgos característicos del SAG son similares a los descritos en la última serie publicada: presentación neonatal (33%), microcefalia (66%), retraso psicomotor (100%), espasticidad (100%), retraso mental grave (66%) y calcificaciones en la TC de cráneo (66%), sin embargo solo un caso asocia epilepsia.

Las mutaciones en homocigosis del gen RNASEH2B, como se ha puntualizado anteriormente, representan la variante patogénica más frecuentemente responsable del SAG y su presentación fenotípica suele ser la más fiel a la presentación clásica⁴. Así ocurrió en nuestro paciente portador de dicha mutación, que inició a los 10 meses de edad un cuadro de irritabilidad y retraso psicomotor con neuroimagen y líquido-cefalorraquídeos característicos de la enfermedad.

Un 20% de los casos de SAG pueden tener una presentación neonatal con un inicio intrauterino de la enfermedad⁵. Mutaciones en cualquiera de los 7 genes pueden derivar en este fenotipo, pero se ha visto más frecuentemente asociado a la implicación del gen TREX1^{4,5}. En su presentación inicial el cuadro se asemeja al de las infecciones TORCH con hepatoesplenomegalia, hipertransaminasemia, trombocitopenia y alteraciones neurológicas que incluyen irritabilidad extrema, trastornos del movimiento y crisis comiciales⁵. Estos pacientes tienen un curso más grave de la enfermedad con mayor riesgo de mortalidad. Nuestra paciente diagnosticada de esta variante presentó un inicio neonatal de su enfermedad superponible al descrito y actualmente es la que mayor afectación clínica presenta.

Las mutaciones en ADAR1 y, sobre todo, IFIH1 son las que más frecuentemente se asocian a inicio más tardío de los síntomas, tras un primer año de vida con desarrollo psicomotor normal⁵. En algunos de estos casos el curso de la enfermedad es más benigno y podrían conservar de forma limitada el lenguaje y la motricidad. Nuestro paciente con mutación en IFIH1 tiene, además, la peculiaridad de contar con el diagnóstico adicional de síndrome de Singleton-Merten, entidad rara caracterizada por displasia dental,

Tabla Características de los pacientes con síndrome de Aicardi-Goutières

	Caso 1	Caso 2	Caso 3
<i>Genética</i>	Mutación en homocigosis (p.Ala177Thr) en gen RNASEH2B	Mutación en homocigosis (341 G>A) en el gen TREX1	Mutación en heterocigosis (c.992 C>G y p.Thr331Arg) gen IFIH1
<i>Edad actual</i>	Tres años	Siete años y 4 meses	Doce años y 11 meses
<i>Sexo</i>	Masculino	Femenino	Masculino
<i>Origen</i>	Rumanía	España	Italia
<i>AP</i>	—	Semana 36: CIR Semana 37: microcefalia, calcificaciones placentarias	Labio hendido
<i>Clinica</i>			
Edad inicio	Diez meses	Nacimiento	Segundo año de vida
Síntomas de inicio	Irritabilidad Regresión psicomotora	Tremulaciones, hipotonía, llanto débil, fallo de medro	Retraso motor
Retraso PM	Sí	Sí	Sí
Lenguaje	Bisílabos	No	Sí
Microcefalia	Sí	Sí	No
Sabañones	No	Sí	Sí
Epilepsia	No	Sí	No
Afectación motora	Tetraparesia espástica. GMFCS IV	Tetraparesia espástica grave. GMFCS V	Tetraparesia espástica. GMFCS IV
Trastorno del movimiento	No	Sí	No
Movimientos oculares anormales	No	No	No
Déficit visual	No	—	Miopía
Glaucoma	No	No	No
Déficit auditivo	—	—	No
Afectación cardíaca	No	Insuficiencia tricuspídea y mitral leves	No
Fiebre recurrente	No	No	No
Discapacidad intelectual	Sí	Sí, grave	Sí, leve
Otros	—	—	Síndrome de Singleton-Merten: alteraciones dentarias PNP sensitivo-motora axonal + desmielinizante
<i>LCR</i>			
Citoquímica	Hiperproteinorraquia	Pleocitosis e hiperproteinorraquia	—
Neopterina (nmol/l)	1.102 (12-55)	1.813 (12-55)	—
Biopterina (nmol/l)	66 (22-73)	53 (22-73)	—
Niveles INF-alfa (UI/ml)	25 (<2)	75 (<2)	—
<i>Sangre</i>			
<i>Interferon signature</i>	—	—	Aumento de la expresión del gen
<i>Neuroimagen</i>			
Calcificaciones en TC	No	Sí. En ganglios de la base y periventriculares	Sí. En SB profunda a nivel frontal y en núcleos lenticulares simétricas
RM de cráneo	Alteración difusa y parcheada de la intensidad de la SB de ambos hemisferios cerebrales, hiperintensa en T2. Hay afectación de la SB subcortical (respetando las fibras U) y periventricular	Alteración generalizada de la SB, predomina afectación de la SB lobar incluidas las fibras U subcorticales de lóbulos frontales, temporales y occipitales, bilaterales y simétricas, sin afectación de la corteza cerebral	—

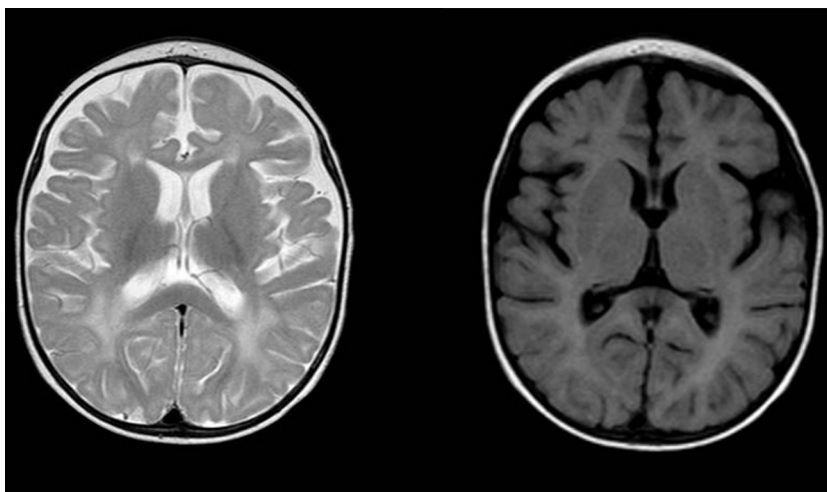


Figura 1 Alteración difusa y parcheada de la intensidad de señal de la sustancia blanca de ambos hemisferios cerebrales, hiperintensa en secuencias potencias en T2. Aumento de tamaño del espacio subaracnoideo de predominio frontal y temporal bihemisférico, con apertura del espacio interhemisférico, y tamaño ventricular aumentado (sin tensión), compatible con atrofia cortical y subcortical.

calcificaciones aórticas y osteoporosis, y que también es causada por una mutación del IFIH1⁶.

Nuestro objetivo es destacar la importancia de la variabilidad fenotípica en el SAG y su relación con mutaciones genéticas específicas, tanto para considerar el diagnóstico en presentaciones que se desvíen de la forma clásica como para disponer de más información sobre la evolución y pronóstico de nuestros pacientes.

Bibliografía

1. 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.
2. Livingston JH, Crow YJ. Neurologic Phenotypes Associated with Mutations in TREX1, RNASEH2A, RNASEH2B, RNASEH2C, SAMHD1, ADAR1, and IFIH1: Aicardi-Goutières Syndrome and Beyond. *Neuropediatrics.* 2016;47:355–60.
3. Crow YJ, Manel N. Aicardi-Goutières syndrome and the type I interferonopathies. *Nat Rev Immunol.* 2015;15:429–40.
4. Florido-Rodríguez A, Eiris-Puñal J, Barros-Angueira F, Toledo-Bravo de Laguna L, Santana-Artiles A, Sebastián-García I, et al. Síndrome de Aicardi-Goutières por mutación en el gen IFIH1 con afectación pontina. A propósito de un caso. *Rev Neurol.* 2016;63:309–14.
5. Al Mutairi F, Alfadhel M, Nashabat M, El-Hattab AW, Ben-Omran T, Hertecant J, et al. Phenotypic and Molecular Spectrum of Aicardi-Goutières Syndrome: A Study of 24 Patients. *Pediatr Neurol.* 2018;78:35–40.
6. Takeichi T, Katayama C, Tanaka T, Okuno Y, Murakami N, Kono M, et al. A novel IFIH1 mutation in the pincer domain underlies the clinical features of both Aicardi-Goutières and Singleton-Merten syndromes in a single patient. *Br J Dermatol.* 2018;178:e111–3.

Esther Eugenia Moreno Medinilla^{a,*},
Macarena Villagrán García^b, María Dolores Mora Ramírez^a,
Rocío Calvo Medina^a y Jacinto Luis Martínez Antón^a

^a Sección de Neuropediatría, Unidad de Gestión Clínica de Pediatría, Hospital Regional Universitario de Málaga, Hospital Materno-Infantil, Málaga, España

^b Unidad de Gestión Clínica de Neurología, Hospital Regional Universitario de Málaga, Málaga, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: esthermoreno84@hotmail.com
(E.E. Moreno Medinilla).

<https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2018.04.018>
1695-4033/

© 2018 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).