

No toda encefalopatía severa con calcificaciones y microcefalia es una infección congénita

N. Taibi, J. Rosal Roig, R. González Amador, F. Arasa Panisello, L. Tur Claramunt, L.D. Dougherty de Miguel
Servicio de Pediatría. Hospital Verge de la Cinta. Tortosa (Tarragona)

Resumen

Introducción: El síndrome de Aicardi-Goutières (SAG) es una entidad rara, de la que sólo se han publicado 200 casos. Es un trastorno neurodegenerativo, de herencia autosómica recesiva, cuya patogenia no está completamente aclarada. Se precede de un corto periodo de normalidad clínica durante los primeros meses de vida, seguido de la aparición de encefalopatía grave y progresiva, microcefalia, calcificaciones intracraneales en los ganglios basales, afectación de la sustancia blanca, linfocitosis y elevación del interferón alfa (IFN- α) en el líquido cefalorraquídeo (LCR) y la sangre.

Casos clínicos: Aportamos 3 nuevos casos de esta rara y terrible enfermedad, con inicio en el periodo de lactancia, lesiones típicas observadas en la resonancia magnética y elevación del IFN- α en el LCR y la sangre.

Conclusiones: El SAG es una entidad muy rara, cuya clínica se asemeja a las infecciones congénitas, con las que hay que realizar un diagnóstico diferencial. A pesar de la ausencia de un tratamiento curativo, su diagnóstico es esencial para poder ofrecer un consejo genético que evite nuevos casos.

Palabras clave

Calcificaciones, encefalopatía, microcefalia, síndrome de Aicardi-Goutières, TORCH

Abstract

Title: Not all severe encephalopathy with calcifications and microcephaly is a congenital infection

Introduction: Aicardi-Goutières syndrome (SAG) is a rare entity with around 200 cases reported. It's a neurodegenerative disorder with autosomal recessive inheritance, whose etiopathogenesis is not completely deciphered. It's usually preceded by a period of clinical normality during first months of life, followed by progressive and severe encephalopathy, microcephaly, intracranial calcifications especially at basal ganglia, involvement of the white matter, lymphocytosis and increase of interferon alfa (IFN- α) in cerebrospinal fluid (CSF) and blood.

Clinical cases: We report 3 new cases to illustrate this rare and terrible entity, started during lactation period, with typical injuries in NMR and elevation of IFN- α in the CSF and blood.

Conclusions: SAG is a very rare entity, its symptoms are similar to congenital infections, so its exclusion is essential. Despite the absence of a curative treatment, the diagnosis of SAG is essential for genetic counseling to avoid new cases.

Keywords

Calcifications, encephalopathy, microcephaly, Aicardi-Goutières syndrome, TORCH

Introducción

El síndrome de Aicardi-Goutières (SAG) fue descrito por primera vez en 1984. Es una entidad rara, de la que se han descrito unos 200 casos¹. Su herencia es autosómica recesiva, y se caracteriza por la aparición de encefalopatía grave y progresiva de inicio precoz, microcefalia evolutiva, disfunción piramidal y extrapiramidal, calcificaciones intracraneales, especialmente en los ganglios basales, afectación difusa de la sustancia blanca, linfocitosis y elevación del interferón alfa (IFN- α) en el líquido cefalorraquídeo (LCR) y la sangre.

La base genética son mutaciones¹⁻⁴ en los 2 alelos de los genes *TREX1*, *RNASEH2A*, *RNASEH2B*, *RNASEH2C*, *SAMHDI*, *ADAR* e *IFIH1* (*MAD5*), que codifican proteínas involucradas en el metabolismo y señalización de los ácidos nucleicos. La mutación heredada de cada progenitor suele ser diferente, pero la afectación en los 2 alelos se traduce en una pérdida de función y acumulación de híbridos de ARN/ADN. Estos híbridos provocan una respuesta autoinmune con pleocitosis en el LCR y un aumento de la actividad del IFN- α .

El diagnóstico diferencial debe establecerse especialmente con las infecciones congénitas, cuya serología está incluida en el control habitual de las gestantes (TORCH): toxoplasmosis, rubéola, citomegalovirus (CMV) y herpes simple⁵. Estas infecciones cursan con microcefalia y calcificaciones intracraneales y son mucho más frecuentes que el SAG.

Casos clínicos

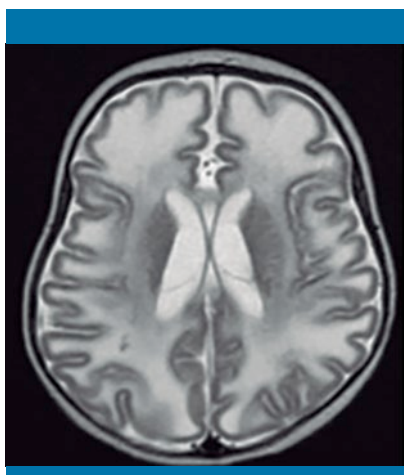


Figura 1. RM craneal. Extensa alteración de la señal de la sustancia blanca con mayor afectación de los lóbulos temporales anteriores, incluso en la zona del cerebelo

Caso clínico 1

Niña primogénita de padres no consanguíneos, cuyo embarazo se llevó a término sin incidencias. El parto se produjo por cesárea, debido a la presentación podálica del feto a las 38 semanas + 4 días de edad gestacional, y cursó sin incidencias. Se registraron un peso al nacimiento de 3.155 g, una talla de 49 cm y un perímetro cefálico de 32 cm, con exploración clínica normal. A los 3 meses, los padres consultaron preocupados por un llanto excesivo de la niña, la presencia de hipertonía y un rechazo parcial de las tomas. En la exploración física, la niña mostraba irritabilidad, tendencia a la hiperextensión cervical, escaso contacto ocular, ausencia de sonrisa social y microcefalia, con un perímetro cefálico de 37 cm (percentil 2).

El estudio serológico fue positivo para la infección por CMV; el resto de las serologías TORCH resultaron negativas. El cuadro se orientó inicialmente como una infección congénita por CMV, que no se pudo confirmar por la normalidad de las ecografías prenatales, así como por la negatividad de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) a CMV en una muestra neonatal (obtenida del papel de filtro de las pruebas metabólicas neonatales) y la negatividad del antígeno de CMV en orina.

La ecografía transfontanelar informó de formaciones pseudoquísticas en la cabeza del núcleo caudado bilateral e hiperecogenicidades puntiformes en el tálamo y la región paratalámica. En la resonancia magnética (RM) craneal se apreciaba una extensa alteración de la señal de la sustancia blanca (figura 1), con mayor afectación de los lóbulos temporales anteriores, incluso en la zona del cerebelo, calcificaciones periventriculares y ganglios basales. Los hallazgos de neuroimagen en el contexto de la afectación clínica posnatal condujeron al diagnóstico de SAG. No se disponía de un estudio genético de este caso.

Evolutivamente, se observó un escaso incremento del perímetro craneal, con desconexión medioambiental, persistencia de un escaso desarrollo neurológico, deficiente control cefálico y de tronco e hipertonía generalizada. Se demostró una elevación de los niveles de neopterin en el LCR y de IFN en plasma y LCR, así como linfocitosis en el LCR, con lo que se cumplían los criterios principales y secundarios de SAG (tabla 1).

A los 13 meses persistía una gran afectación neurológica, microcefalia (perímetro craneal de 40 cm [$<p1$; $-5,3$ desviaciones estándar]), hipertonía de las extremidades, nulo control cefálico, irritabilidad y mínimo contacto con el entorno; además, la niña necesitaba alimentarse por botón gástrico.

TABLA 1

Criterios diagnósticos y de exclusión del síndrome de Aicardi-Goutières

- Criterios principales (presentes en el 100% de las observaciones):
 - Calcificaciones bilaterales de ganglios basales
 - Retraso psicomotor
 - Disfunción piramidal
 - Atrofia cerebral
 - IFN- α elevado en el LCR
- Criterios secundarios (presentes en más del 75% de las observaciones):
 - Desarrollo de microcefalia secundaria en el primer año de vida
 - Dificultades de alimentación e irritabilidad de inicio precoz
 - Signos extrapiramidales
 - Leucodistrofia
 - Calcificaciones intracraneales en otras localizaciones: corticales, subcorticales, periventriculares y en el núcleo dentado
 - Linfocitosis crónica en el LCR
- Criterios de exclusión:
 - Evidencias de infección prenatal
 - Evidencias de enfermedad metabólica o neurodegenerativa

Reproducida de Blanco-Barca et al.⁶. IFN- α : interferón alfa; LCR: líquido cefalorraquídeo.

Caso clínico 2

Niña a término de padres consanguíneos, cuyo parto fue eutócico y cursó sin incidencias. Al nacimiento se registraron un peso de 3.770 g, una talla de 53 cm y un perímetro cefálico de 35 cm. El desarrollo neonatal y de lactante fueron normales hasta los 6 meses, cuando inició una hipotonía y una regresión en los ítems previamente adquiridos, gran irritabilidad, rechazo y dificultad para realizar las tomas, con repercusión sobre el peso. A los 12 meses persistían la regresión psicomotora, una irritabilidad llamativa y un retraso en las adquisiciones; presentaba un perímetro cefálico de 47 cm (percentil 87), signos piramidales, hipotonía tronco-axial con hipertonia de las extremidades y *clonus* bilateral agotable, aunque mantenía un buen contacto visual.

En las pruebas de imagen (figura 2) (ecografía transfontanelar, tomografía computarizada y RM) se reveló la presencia de leucopatía, calcificaciones en los núcleos basales (especialmente el putamen) y atrofia cortical. En principio se pensó en una infección congénita, pero el estudio serológico resultó negativo, lo que conllevó que se barajaran otras opciones diagnósticas. Finalmente, el estudio genético demostró una mutación en homocigosis del gen *AGS2*, lo que confirmó el diagnóstico de SAG.

La paciente ha progresado a tetraparesia espástica y depende de una silla de ruedas para su movilidad debido a múltiples retracciones articulares. Además, carece de lenguaje verbal, aunque la comprensión está conservada y mantiene contacto con el entorno. Tiene problemas deglutorios que le impiden ingerir sólidos.

Caso clínico 3

Niño de padres no consanguíneos. El parto eutócico fue a término, con un peso al nacimiento de 3.660 g, una talla de 49 cm y un perímetro cefálico de 36 cm. La fase neonatal fue normal. Inició clínica de irritabilidad, hiperextensión cervical y mala ingesta a partir de los 3 meses de edad. La serología TORCH no era sugerente de infección congénita. En la RM se observaba una leucoencefalopatía difusa con calcificaciones en los ganglios de la base.

Clínicamente, se produjeron un deterioro neurológico progresivo con pérdida de volumen encefálico, a expensas de la sustancia blanca (figura 3), y una tetraparesia espástica con imposibilidad para la marcha. Además, presentaba convulsiones que se controlaban con valproato. El diagnóstico definitivo del SAG en este paciente se obtuvo gracias al estudio genético.

Discusión

El cuadro clínico del primer caso es similar al descrito clásicamente por Aicardi y Goutières (cumple los criterios diagnósticos principales y secundarios). El diagnóstico se estableció, tras descartar una infección congénita, por la asociación de clínica neurodegenerativa en los primeros meses de vida y los hallazgos en las pruebas complementarias.

El diagnóstico del segundo y tercer casos se estableció también por la asociación de clínica neurodegenerativa, hallazgos de neuroimagen y el estudio genético positivo para SAG.

El SAG es una enfermedad neurodegenerativa de inicio precoz y deterioro progresivo, aunque se han descrito casos moderados y de inicio más tardío⁶. Es una enfermedad hereditaria, autosómica recesiva, con mutaciones en el *locus* 3p21 en la mitad de los casos⁶. Desde su primera descripción en 1984, se han notificado cerca de 200 casos, aunque probablemente su prevalencia esté infraestimada por la superposición con otras entidades, sobre todo con las infecciones congénitas del grupo TORCH⁵.

Se caracteriza por un inicio habitualmente precoz, antes del primer año de vida, e incluso desde el nacimiento, sin antecedentes obstétricos ni neonatales destacables. Suele cursar, tras un desarrollo psicomotor normal, con una rápida instauración de encefalopatía progresiva, irritabilidad, dificultades en la alimentación, microcefalia (aunque no es raro mantener un perímetro craneal normal, como en los casos 2 y 3), retraso en el desarrollo psicomotor seguido de regresión neurológica, tetraplejía espástica y afectación del sistema extrapiramidal, con frecuente alteración de los movimientos oculares, y epilepsia en el 20% de los casos. Con frecuencia los pacientes fallecen en los primeros años de vida⁷.

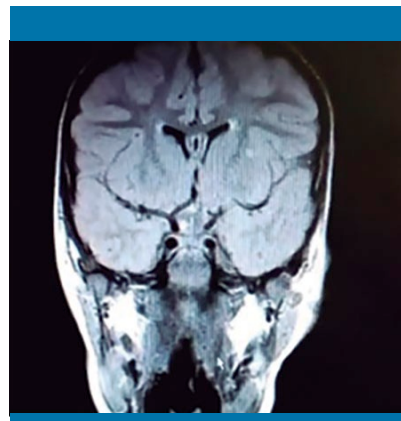


Figura 2. RM craneal. Secuencia T2 en corte coronal. Delgadas bandas hiperintensas periventriculares y algún foco hiperintenso subcortical frontal

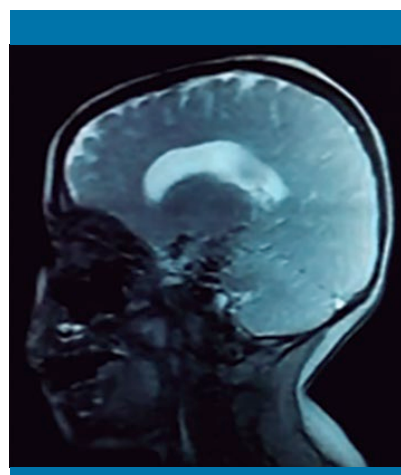


Figura 3. RM craneal. Secuencia T2 en corte sagital. Ventriculomegalia y pérdida de sustancia blanca

La afectación neurológica es un criterio necesario para el diagnóstico y está presente en el 100% de los casos³. La presencia de calcificaciones en los ganglios basales, sobre todo en el putamen, constituye un criterio diagnóstico mayor⁶, y puede afectar también al resto de la corteza cerebral y al cerebelo. Estos hallazgos pueden estar ausentes en los estadios iniciales y demostrarse con posterioridad (como en el caso 3). Habitualmente se observa una afectación de la sustancia blanca hemisférica de predominio frontal y periventricular, así como una atrofia generalizada corticosubcortical de evolución variable.

La neuroimagen puede ser tan variable como la presentación clínica, desde las formas clásicas con atrofia cerebral asociada a leucodistrofia y calcificaciones de predominio en los ganglios basales, hasta formas cuyo único hallazgo sea una necrosis bilateral del estriado². La afectación de la sustancia blanca puede ser difusa o en forma de gradiente anteroposterior. Un hallazgo bastante específico en la RM es la gran afectación del lóbulo temporal (como en el caso 1), con atrofia progresiva que afecta particularmente al lóbulo frontal; otro hallazgo típico es la presencia de calcificaciones por vasculitis. El IFN interviene con toda probabilidad en la patogenia de la vasculitis mediante mecanismos proinflamatorios, y es causa por sí mismo de encefalopatía.

El diagnóstico diferencial se establece con entidades que cursan con calcificaciones en los ganglios basales, de las cuales existen más de 50⁸, aunque el principal se realiza con las infecciones congénitas TORCH, especialmente el CMV. Los niveles de neopterin podrían servir como marcador de evolución para diferenciar a los pacientes en periodo de encefalopatía de los que están en una fase más estable de la enfermedad².

Tras el deterioro inicial, que puede durar varios meses, no suele haber empeoramiento, e incluso algunos pacientes presentan una leve mejoría, aunque con una gran limitación funcional.

A la espera de un tratamiento dirigido a detener la secuencia inflamatoria e inmune en estos pacientes⁹, por el momento es importante el tratamiento precoz de las posibles complicaciones asociadas.

En conclusión, a pesar de su relativa rareza, debe sospecharse esta entidad devastadora ante una afectación del desarrollo psicomotor, microcefalia, disfunción pirámido-extrapiramidal y presencia de calcificaciones intracraneales. El diagnóstico diferencial se realiza con otras entidades más prevalentes, en especial las infecciones TORCH. Su diagnóstico precoz resulta esencial de cara al consejo genético.

Agradecimientos

Al personal de los Servicios de Pediatría y Radiodiagnóstico del Hospital Sant Joan de Déu, del Servicio de Radiodiagnóstico del Hospital Verge de la Cinta, y especialmente al Dr. Roig Riu, del Servicio de Pediatría del Hospital de Orihuela. ■

Bibliografía

1. Fazzi E, Cattalini M, Orcesi S, Tincani A, Andreoli L, Balottin U, et al. Aicardi-Goutières syndrome, a rare neurological disease in children: a new autoimmune disorder? *Autoimmun Rev*. 2013; 12(4): 506-509.
2. 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(4): 165-169.
3. 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; 30(10): 1.343-1.348.
4. Florido-Rodríguez A, Eirís-Puñal JM, Barros-Angueira F, Toledo-Bravo de Laguna L, Santana-Artiles A, Sebastián García I, et al. Síndrome Aicardi-Goutières por mutación en el gen IFIH1 con afectación pontina. A propósito de un caso. *Rev Neurol*. 2016; 63(7): 309-314.
5. Sanchis A, Cerveró L, Bataller A, Tortajada JL, Huguet J, Crow YJ, et al. Genetic syndromes mimic congenital infections. *J Pediatr*. 2005; 146(5): 701-705.
6. Blanco-Barca MO, Curros Novo MC, Álvarez Moreno A, Alonso Martín A, Eirís-Puñal JM, Castro-Gago M. Síndrome de Aicardi-Goutières: aportación de dos nuevas observaciones. *An Pediatr (Barc)*. 2005; 62(2): 166-170.
7. 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 Supl A: 9-22.
8. Tolmie JL, Shillito P, Hughes-Benzie R, Stephenson JB. The Aicardi-Goutières syndrome (familial, early onset encephalopathy with calcifications of the basal ganglia and chronic cerebrospinal fluid lymphocytosis). *J Med Genet*. 1995; 32(11): 881-884.
9. Armangué T. Interferonopatías II: hiperestimulación en las vías del interferón. Avances en el síndrome Aicardi-Goutières. Curso «Avances en neuropediatría», 29.ª ed. Barcelona: Hospital Universitari Sant Joan de Déu, 2016.