



LISBOA

UNIVERSIDADE  
DE LISBOA



FACULDADE DE  
**MEDICINA**  
LISBOA

# **TRABALHO FINAL**

## **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

---

Clínica Universitária de Pediatria

### **Síndrome de Aicardi-Goutières: um desafio neuroimunológico**

Catarina Novalio Oliveira

---

**Julho'2018**



LISBOA

UNIVERSIDADE  
DE LISBOA



FACULDADE DE  
**MEDICINA**  
LISBOA

# **TRABALHO FINAL**

## **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

---

Clínica Universitária de Pediatria

### **Síndrome de Aicardi-Goutières: um desafio neuroimunológico**

Catarina Novalio Oliveira

**Orientado por:**

António Eduardo Figueiredo

---

**Julho'2018**

## 1) Resumo

A Síndrome de Aicardi-Goutières (SAG) designa uma encefalopatia geneticamente determinada, mais frequentemente segundo um padrão de herança autossómico recessivo. A apresentação clínica clássica tem instalação progressiva e ocorre no primeiro ano de vida. Caracteriza-se por microcefalia adquirida, calcificações simétricas nos gânglios da base, leucodistrofia, linfocitose com pleiocitose crónica e níveis aumentados de interferão  $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ) no líquido pelo que a imagiologia e o doseamento de interferão constituem os principais auxiliares diagnósticos. Estes achados traduzem-se clinicamente por atraso ou regressão no desenvolvimento psicomotor, espasticidade e sinais extra-piramidais.

O caso clínico descreve um lactente do sexo masculino que aos 2 meses se apresenta com irritabilidade e alterações dos movimentos oculares de instalação aguda. A tomografia axial computadorizada revelou múltiplas calcificações cerebrais e atrofia cerebral. Da investigação realizada destacam-se estudos infeccioso e metabólico sem alterações, doseamento de IFN- $\alpha$  no líquido cefalorraquidiano (LCR) superior a 100 UI/mL (valor de referência inferior a 2 UI/mL) e estudo genético diagnóstico de SAG, com duas mutações no gene TREX1. A evolução mostrou-se desfavorável e as sequelas permanentes, com tetraparesia espástica, epilepsia e comorbidades associadas.

A doença evidencia-se como um raro, mas importante diagnóstico diferencial na presença de encefalopatia em idade pediátrica, ao mimetizar uma infeção congénita e como paradigma de um grupo heterogéneo de doenças que partilham mecanismos fisiopatológicos.

Até à data, a progressão da doença é inevitável. O diagnóstico atempado, no qual se destaca o reconhecimento de padrões radiológicos, pode permitir uma intervenção precoce e possibilitar uma estratégia que acompanhe o emergir de novas abordagens terapêuticas.

**Palavras-chave:** síndrome de Aicardi-Goutières; encefalopatia; interferão- $\alpha$ ; TREX1

## 1) Abstract

Aicardi-Goutières Syndrome (AGS) refers to a genetic encephalopathy most often with a recessive autosomal pattern of inheritance. The classical clinical presentation has a progressive onset and occurs within the first year of life. It is characterized by acquired microcephaly, symmetric basal ganglia calcifications, leukodystrophy, lymphocytosis with chronic cerebrospinal fluid (CSF) pleocytosis and raised interferon-alpha (IFN- $\alpha$ ) in CSF. Therefore, image scans and interferon assays are the main diagnostic methods. These findings clinically translate to a delay or regression in normal psychomotor development, spasticity and extrapyramidal symptoms.

The case report describes a two-month-old male infant that presents with irritability and sudden ocular motor abnormalities. Computerized tomography (CT) scans revealed multiple intracranial calcifications and cerebral atrophy. Investigations found no changes in infectious and metabolic markers, but IFN- $\alpha$  in CSF was above 100 UI/mL (reference value of less than 2 IU/mL) and genetic tests confirmed the diagnosis of AGS revealing two TREX1 mutations. The outcome was unfavorable with permanent sequelae, namely spastic tetraparesis, epilepsy and several comorbidities.

The condition stands out as a rare but important differential diagnosis in the presence of childhood encephalopathy by mimicking congenital infections and as paradigm of a heterogeneous group of diseases which share pathophysiological mechanisms.

To date, disease progression is inevitable. An early diagnosis in which recognizing neuroradiologic patterns is crucial may allow for a prompt intervention and enable the use of emerging therapeutic approaches.

**Keywords:** Aicardi-Goutières Syndrome; encephalopathy; interferon-alpha; TREX1

## 2) Índice

LISTA DE ABREVIATURAS E ACRÓNIMOS .....	6
3) Introdução .....	7
4) Caso Clínico .....	9
5) Discussão .....	12
a) Fisiopatologia.....	12
b) Diagnóstico.....	12
c) Fenótipos e correlações com genótipo .....	14
d) Neurorradiologia.....	16
e) Diagnóstico diferencial .....	18
d) Prognóstico e estratégias terapêuticas emergentes .....	19
6) Agradecimentos .....	22
7) Bibliografia.....	24

## LISTA DE ABREVIATURAS E ACRÓNIMOS

ADAR1 – Gene codifica a adenosina desaminase 1 específica de ácido ribonucleico de cadeia dupla

Anti-IFN – Anti-interferão

AVC – Acidente vascular cerebral

CMV – Citomegalovírus

COL4A1 – Gene que codifica a cadeia alfa 1 do colagénio tipo 4

EBV – Vírus Epstein-Barr

EEG – Electroencefalograma

HANAC – Síndrome caracterizada por angiopatia hereditária, nefropatia, aneurismas e câibras musculares

RTIs – Inibidores da transcriptase reversa

IFIH1 – Gene que codifica a proteína helicase 1 com domínio C

Ig – Imunoglobulina

IgG – Imunoglobulina G

IgM – Imunoglobulina M

INF- $\alpha$  – Interferão  $\alpha$

IV – Intravenoso

IUIS – *International Union of Immunological Societies*

LCR – Líquido cefalorraquidiano

MICS – *Microcephaly intracranial calcification syndrome*

OCLN – Gene que codifica a ocludina

PCR – Reação em cadeia da polimerase

PEG – Gastrostomia endoscópica percutânea

RM – Ressonância magnética

RNASEH2A – Gene que codifica a subunidade A da ribonuclease H2

RNASEH2B – Gene que codifica a subunidade B da ribonuclease H2

RNASEH2C – Gene que codifica a subunidade C da ribonuclease H2

RNASET2 – Gene que codifica a ribonuclease T2

SAG – Síndrome de Aicardi-Goutières

SAMHD1 – Gene que codifica a proteína desoxirribonucleotídeos trifosfato trifosfohidrolase

SNC – Sistema nervoso central

TAC – Tomografia axial computadorizada

TORCH – Toxoplasmose, outro (sífilis), rubéola, citomegalovírus e vírus herpes simples

TREX1 – gene que codifica a exonuclease de reparo com três *primers* 1

UMAD – Unidade Móvel de Apoio ao Domicílio

VDRL – *Venereal Disease Research Laboratory*

VHS – Vírus herpes simples

VHS-1 – Vírus herpes simples 1

VHS-2 – Vírus herpes simples 2

VIH – Vírus da imunodeficiência humana

VIH-1 – Vírus da imunodeficiência humana 1

VIH-2 – Vírus da imunodeficiência humana 2

### 3) Introdução

A síndrome de Aicardi-Goutières (SAG) define-se como uma encefalopatia rara, geneticamente heterogénea, mais frequentemente de transmissão autossómica recessiva e que ocorre durante o primeiro ano de vida.<sup>[1, 2]</sup>

A primeira descrição remonta a 1984, altura em que Jean Aicardi e Françoise Goutières observaram oito crianças de cinco famílias distintas com patologia progressiva do sistema nervoso central. Inicialmente, a SAG foi caracterizada por espasticidade bilateral, distonia e microcefalia adquirida e um padrão imagiológico de calcificações nos gânglios da base e anormalidades na substância branca, com consistente determinação de linfocitose crónica do Líquido cefalorraquidiano (LCR).<sup>[3]</sup>

Desde as primeiras documentações da doença que o espectro de manifestações tem vindo a ser ampliado e a verdadeira extensão do fenótipo associado com as variantes genéticas patogénicas permanece por esclarecer.<sup>[4]</sup>

Os principais sintomas que decorrem do quadro subagudo de encefalopatia incluem epilepsia, irritabilidade, microcefalia, atraso psicomotor, alterações da visão, paralisia espástica, distonia e hipotonia muscular; adicionalmente podem estar presentes lesões cutâneas, hepatoesplenomegalia e febre sem foco intermitente. A progressão da doença dá-se ao longo de meses e tende a estabilizar.<sup>[4]</sup>

À data atual, conhecem-se 7 genes, responsáveis por 95% dos casos clássicos de SAG: TREX1, RNASEH2A, RNASEH2B, RNASEH2C, SAMHD1, ADAR1 e IFIH1. Em todos, alterações na função induzem a produção de interferão  $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ), por aumento da expressão de genes transcritos que interferem com metabolismo dos ácidos nucleicos ou vias de sinalização do IFN- $\alpha$ , dando-se a ativação de respostas inatas por ele mediadas.<sup>[5-7]</sup>

Sendo a doença mais frequentemente de transmissão autossómica recessiva, as exceções compreendem mutações no gene IFIH1 (sempre autossómicas dominantes) ou mutações graves nos genes TREX1 ou ADAR (heterozigóticas com ganho de função). Habitualmente, estas resultam de mutações *de novo* que ocorrem sem história familiar da doença.<sup>[4, 5, 8-10]</sup>

Constituindo um importante diagnóstico diferencial no contexto de infeções congénitas, o amplo espectro de fenótipos e a heterogeneidade genotípica da SAG, com marcada variabilidade intrafamiliar, despertam especial interesse na comunidade científica.

Assim, contemplam-se os principais aspetos da doença, com base na exposição de um caso clínico e respetiva discussão. Esta última abordará os mecanismos fisiopatológicos conhecidos, os critérios de diagnóstico atuais, os fenótipos e correlações genótipo-fenótipo descritas e os padrões radiológicos reconhecidos. Apresentar-se-ão, também, outros diagnósticos diferenciais considerados no presente caso clínico e uma reflexão acerca do prognóstico atual e estado da arte no que diz respeito à investigação de futuras opções terapêuticas. Um diagnóstico definitivo permitirá aconselhar geneticamente os progenitores.

Apesar da heterogeneidade genética da SAG, a investigação de uma entidade rara com características autoimunes transversais a diversas patologias pode trazer avanços relevantes para o esclarecimento de mecanismos de ativação do IFN- $\alpha$  em doenças sistémicas.<sup>[11]</sup>

Esta interseção torna pertinente o estudo dos mecanismos causadores de doença e verifica-se um crescente esclarecimento da base molecular subjacente, com ensaios clínicos em desenvolvimento.

O caso clínico representa não só um desafio diagnóstico como um exemplo do curso clínico da doença e respetivas comorbidades, em que a prevenção terciária tem um papel principal.

#### 4) Caso Clínico

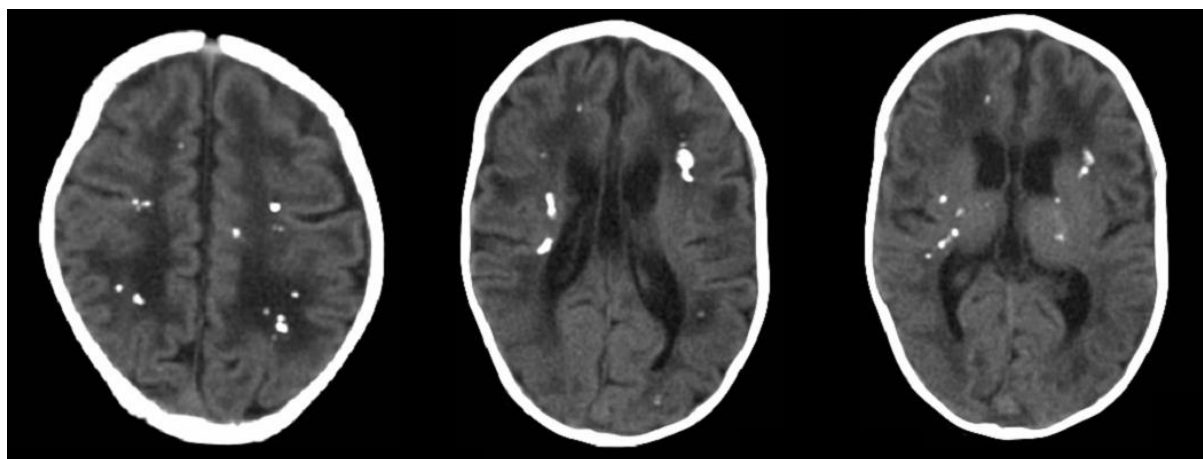
Lactente de 2 meses, sexo masculino, observado por choro gritado difícil de consolar e movimentos oculares anormais episódicos, com poucos dias de evolução. Tratava-se de um primeiro filho de progenitores não consanguíneos, aparentemente saudáveis e sem história familiar de doença neurológica.

Relativamente aos antecedentes pessoais, nasceu após gestação vigiada, sem complicações e serologias pré-natais negativas nos três trimestres. Ao nascimento com índice de Apgar de 9/10 e os seguintes parâmetros de somatometria: 2675g de peso, 47,5cm de comprimento e 32,5cm de perímetro cefálico, correspondentes ao percentil 5. O rastreio neonatal de doença metabólica foi negativo. Fez leite materno durante 1 mês e o exame de vigilância do 1º mês de vida foi considerado normal.

Do exame objetivo aos dois meses, destaca-se contacto visual pobre, nistagmo horizontal intermitente e desvio conjugado intermitente para a direita, sendo internado para investigação. Foram notados movimentos de extensão e tremor fino dos membros superiores, com duração de segundos e sem relação com os episódios de choro ou movimentos oculares. À observação por Oftalmologia, os meios transparentes do olho não apresentavam malformações aparentes, sendo a fundoscopia normal, sem lesões de corioretinite ou vasculite.

Relativamente aos exames complementares realizados, a ecografia transfontanelar revelou múltiplas calcificações bilaterais do parênquima, em especial periventriculares e junto à vala sylviana. A tomografia axial computadorizada (TAC) revelou um padrão de calcificações que sugeria infecção congénita, com evidência de atrofia cerebral e ausência de hidrocefalia. As imagens seguintes dizem respeito ao doente.

*Figura 1 - Múltiplas calcificações intracranianas bilaterais com atrofia cerebral (imagens obtidas por TAC).*



Foi realizado um estudo de causas infecciosas, em particular serologias para citomegalovírus (CMV), toxoplasmose, rubéola, vírus da imunodeficiência humana (VIH), vírus Epstein-Barr (EBV) e vírus herpes simples (VHS). Este revelou imunoglobulinas G (IgG) e imunoglobulinas M (IgM) negativas, antigenúria negativa para CMV, anticorpo VIH-1 e 2 negativo e EBV negativo.

No eletroencefalograma (EEG), apresentava “eletrogênese bem estruturada, interferida por grafoelementos abruptos difusos, sem clara focalização, sendo duvidoso se correspondem a atividade paroxística”. Neste contexto, foi medicado com fenobarbital e hidrato cloral, apresentando melhoria parcial da irritabilidade.

A ressonância magnética (RM) não evidenciou aspetos malformativos, verificando-se alteração difusa do sinal da substância branca. Identificaram-se múltiplas calcificações hiperintensas em T1 e hipointensas em T2, algumas a rodear pequenos quistos. Estas alterações não envolviam a superfície ependimária dos ventrículos, mas identificaram-se dois quistos sensivelmente simétricos nos cornos frontais, delimitados por uma fina membrana.

Considerando os diagnósticos diferenciais foi realizada punção lombar que demonstrou pleiocitose (50 células/ $\mu$ L, com predomínio de células mononucleares) e proteinorraquia de 116mg/dL (valor de referência entre 15 e 45mg/dL). Em função dos achados, foi medicado com aciclovir, que suspendeu à data do resultado negativo para herpes vírus no LCR por reação em cadeia da polimerase (PCR).

Durante o internamento teve pico isolado de 38,2°C e manteve períodos de agitação frequentes. A evolução mostrou-se desfavorável, com persistência de choro débil e gritado, incapacidade de manter contacto ocular, olhar preferencial para a direita com alguns movimentos erráticos e hipertonia generalizada, mais evidente nos membros inferiores e reflexos osteotendinosos vivos.

A hipótese de infeção congénita sugerida pelas características imagiológicas não foi corroborada pelos resultados serológicos ou por PCR, que se mostraram negativos. Por forma a realizar uma investigação mais detalhada da etiologia das calcificações cerebrais, foi efetuado estudo do metabolismo fosfocálcico, que se revelou sem alterações.

Mediante a ausência de um diagnóstico, foi colocada a hipótese de Síndrome de Aicardi-Goutières. Em colaboração com o Hospital Cochin em Paris, foi doseado o IFN- $\alpha$  no LCR, que se mostrou marcadamente elevado (superior a 100 UI/mL, para um valor de referência inferior a 2 UI/mL). O estudo genético (realizado no Yorkshire Regional DNA Laboratory em Leeds, Inglaterra) detetou duas mutações heterozigóticas patogénicas no gene TREX1 (c.341G>A e c.95C>G), o que veio confirmar o diagnóstico, aos 9 meses de idade.

Atualmente com 11 anos, tem sido acompanhado por uma equipa multidisciplinar no âmbito da Neuropediatria, Medicina Física e de Reabilitação, Fisioterapia, Gastrenterologia, Nutrição, Pneumologia e Oftalmologia. Do ponto de vista clínico, apresenta os seguintes problemas: tetraparesia espástica, epilepsia, diminuição moderada da acuidade visual, broncorreia persistente (colonizado com *Pseudomonas aeruginosa* e *Serratia marcescens*), status pós gastrostomia e glaucoma.

Na esfera da sintomatologia neurológica, foram incluídos baclofeno e diazepam para a espasticidade e a prescrição de levetiracetam e valproato de sódio (66mg/kg/dia e 35mg/kg/dia, respetivamente) permitiu controlar a epilepsia. Adicionalmente, foram associados trazodona e gabapentina na terapêutica habitual, para controlo dos períodos de irritabilidade e regularização do sono. O último EEG, aos 10 anos, refere “lentificação moderada e difusa da eletrogénese etiologicamente inespecífica sem atividade paroxística”.

No que diz respeito ao sistema musculo-esquelético, preconizaram-se exercícios de mobilização e posicionamento, o uso intermitente de ortóteses e injeções de toxina botulínica em diversos grupos musculares para prevenção de deformidades por alterações posturais que apresentava, como é o exemplo da rotação mantida da cabeça para a direita.

Os sintomas do aparelho respiratório condicionam necessidade de aspiração frequente, oxigenoterapia suplementar por períodos (no domicílio) e cinesioterapia respiratória regular. Até à data, conta com múltiplos internamentos por infeções respiratórias de repetição, com necessidade de antibioterapia endovenosa, que, dada a colonização, justificaram a instituição de profilaxia com azitromicina.

O compromisso neurológico e consequentes dificuldades alimentares condicionaram a realização de gastrostomia por via endoscópica (com procedimento de funduplicatura de Nissen) por refluxo gastroesofágico significativo, estando medicado com esomeprazol.

Encontra-se, do ponto de vista nutricional, a realizar dieta hipercalórica, com alimentação exclusiva pela PEG (gastrostomia endoscópica percutânea), um peso de 20kg (percentil inferior a 3) e tratamento farmacológico para a obstipação, comorbidade frequente neste grupo de doentes.

O seguimento oftalmológico possibilitou o diagnóstico de glaucoma, com necessidade de duas intervenções cirúrgicas. A vigilância recomendada da função tiroideia revelou determinações normais.

Visando a intervenção precoce, foi integrado em centro de educação de reabilitação (CERCIAMA) e conta com os cuidados pediátricos da UMAD (Unidade Móvel de Apoio ao Domicílio).

## 5) Discussão

### a) Fisiopatologia

A prevalência da doença é desconhecida. Foram encontradas variantes patogénicas em indivíduos de todas as origens étnicas.<sup>[1]</sup> No entanto, a doença é rara e os seus mecanismos fisiopatológicos permanecem por esclarecer.<sup>[12]</sup>

A literatura sugere que o IFN- $\alpha$  induz uma resposta imune semelhante à induzida por ácidos nucleicos virais e é nocivo para o sistema nervoso central (SNC), especialmente durante o desenvolvimento do mesmo. Por esse motivo, níveis aumentados como os documentados na SAG, acompanhados por um processo inflamatório dependente das células T e de uma resposta imunológica com produção de anticorpos representarão o principal mecanismo indutor de lesão.<sup>[6, 9, 13]</sup>

A tendencial amplificação do espectro de doença relacionado com os genes descritos gera dúvida em relação ao que deve ou não ser classificado como SAG.<sup>[6, 14]</sup> Tendo em vista o mecanismo fisiopatológico de suprarregulação do interferão estimulado por ácidos nucleicos endógenos, a Classificação Fenotípica de Imunodeficiências Primárias da *International Union of Immunological Societies (IUIS)* de 2017, inclui a síndrome no grupo das doenças autoinflamatórias, designadamente como uma interferonopatia tipo 1.<sup>[15]</sup>

### b) Diagnóstico

O diagnóstico é habitualmente sugerido por encefalopatia de início precoce e características imagiológicas compatíveis, como calcificações nos gânglios da base e anormalidades da substância branca.<sup>[4]</sup>

O perfil clínico estereotípico descrito de SAG compreende disfunção neurológica grave no período neonatal ou nos primeiros meses de vida, com irritabilidade, espasticidade, distonia, convulsões, microcefalia progressiva e atraso ou regressão no desenvolvimento psicomotor.<sup>[4]</sup>

Os principais achados analíticos incluem pleiocitose e níveis elevados de IFN- $\alpha$  no LCR. O IFN- $\alpha$ , tratando-se de uma citocina antiviral, deve fazer suspeitar da doença na ausência de um agente infeccioso identificado.<sup>[1, 12, 16]</sup>

A instalação dos sintomas e sinais no caso clínico exposto é representativa da doença. No entanto, a literatura disponível descreve que não estão invariavelmente presentes calcificações cerebrais, anormalidades na substância branca e linfocitose do LCR.<sup>[5]</sup>

Algumas manifestações clínicas variáveis constituem importantes indícios para o diagnóstico, nomeadamente, hepatoesplenomegalia, febre sem foco, glaucoma e lesões cutâneas (lúpus pérmio). Estas últimas devem levantar a suspeita de SAG e implicam confirmação etiológica, estando descritas em cerca de um terço dos indivíduos com mutação no gene TREX1.<sup>[4, 17, 18]</sup>

Existe uma correlação positiva entre os níveis de atividade do IFN- $\alpha$  no LCR e o grau de afeção bem como o tempo decorrido desde a fase subaguda de encefalite, podendo o mesmo apresentar níveis normais.<sup>[4]</sup>

Os exames de imagem do doente revelaram calcificações nos gânglios da base, alterações da substância branca e atrofia cerebral, características consideradas frequentes.<sup>[19]</sup> A hipótese diagnóstica emerge dos achados imagiológicos em contexto clínico compatível.

Tendo em vista o diagnóstico definitivo, adiciona-se a identificação de uma das seguintes alterações genéticas: mutação bialélica reconhecidamente patogénica nos genes ADAR, RNASEH2A, RNASEH2B, RNASEH2C, SAMHD1 ou TREX1, variante específica heterozigótica autossómica dominante nos genes TREX1 ou ADAR, mutação heterozigótica autossómica dominante no gene IFIH1.<sup>[20]</sup>

O lactente mostrou ser portador de duas mutações no gene TREX1, no entanto, heterozigótico para ambas. A mutação c.341G>A trata-se da variante patogénica mais comum associada ao gene, resulta numa alteração *missense* que afeta a dimerização da proteína e, muito provavelmente, implica perda de função.<sup>[18]</sup> A mutação c.95C>G não estaria relatada até à data, mas pela sua localização prevê-se que seja patogénica. Tendo em conta a heterozigotia composta, o estudo genético dos progenitores permitiu concluir que nenhuma destas mutações é *de novo*, sendo ambos portadores assintomáticos e aferindo-se um carácter autossómico recessivo.

Consideram-se critérios de exclusão a infeção pré ou perinatal por CMV, toxoplasmose, rubéola, herpes simples, Zika, HIV e evidência de outra patologia metabólica ou neurogenerativa, a maioria investigadas e descartadas no caso clínico.<sup>[20]</sup> Por forma a possibilitar, no futuro, um percurso diagnóstico estruturado perante quadros de encefalopatia em idade pediátrica, com sinais extra-piramidais e calcificações cranianas, desenvolver-se-ão nos capítulos seguintes a variabilidade das características da doença e o raciocínio implicado no diagnóstico diferencial.

### c) Fenótipos e correlações com genótipo

Apesar da dificuldade em datar o início dos sintomas, a literatura disponível descreve a possibilidade de um desenvolvimento normal prévio, como relatado no caso clínico. Os mecanismos que induzem o início da doença são desconhecidos, mas consideram-se fatores precipitantes quer genéticos quer ambientais já que alguns progenitores detalham um episódio infeccioso próximo.<sup>[19]</sup>

Tendo, então, como ponto de partida a idade de aparecimento dos primeiros sintomas, é possível definir três fenótipos: pré-natal, infantil ou, mais raramente, de início tardio. A recolha de alguns dados epidemiológicos estima que, considerando pacientes com cursos clínicos clássicos (n=374), 22,8% apresentou manifestações neurológicas ao nascimento, sugerindo doença intrauterina, e 68,6% teve início no primeiro ano de vida, sendo estes os fenótipos mais comuns. A proporção de reincidências na mesma família é significativa: ao total de crianças com SAG típica correspondem apenas 299 famílias diferentes.<sup>[4, 5, 12]</sup>

A SAG pré-natal ocorre mais frequentemente nos doentes que exibem mutações TREX1. Os sintomas estão presentes no período neonatal, manifestando-se com irritabilidade, dificuldade na alimentação, tónus muscular anormal, movimentos anormais e convulsões.<sup>[12]</sup>

Em cerca de metade das situações, para além dos sintomas neurológicos, os recém-nascidos demonstram disfunção hepática transitória com hepatoesplenomegalia e sinais de discrasia hemorrágica. A bioquímica revela aumento das transaminases, trombocitopenia e valores de hemoglobina, por vezes a justificar transfusão sanguínea. Assume-se que estes achados são o resultado de uma supressão medular que reverte depois das primeiras semanas de vida e que contribui para a semelhança com um quadro de infeção congénita (“pseudo-TORCH”).<sup>[5, 12]</sup>

A SAG infantil acontece com mais frequência associada a mutações no gene RNASEH2B, apesar de ser transversal a todos os genótipos. Uma maioria significativa dos recém-nascidos encontra-se aparentemente saudável e com normal desenvolvimento até ao início dos sintomas, que acontece tipicamente nos primeiros meses de vida e que pode ir até ao ano de idade.<sup>[5]</sup>

A situação clínica exposta representa um caso típico de SAG infantil, com sintomatologia sobreponível, caracterizada pela presença de irritabilidade de instalação aguda, com choro difícil de consolar e, por vezes, episódios de febre sem foco, sendo o resultado dos exames microbiológicos negativo. A partir desse momento, existe uma

regressão com perda de capacidades previamente adquiridas e o desenvolvimento de microcefalia progressiva. Ao exame neurológico, os achados habitualmente incluem hipertonia dos membros superiores e inferiores, hipotonia do tronco, distonia, anormalidades motoras do globo ocular e epilepsia/convulsões.<sup>[5]</sup>

A informação descrita está em harmonia não só com os achados à admissão hospitalar relatados no caso clínico, mas também com o fenótipo que apresenta aos 11 anos de idade. Difere, no entanto, na medida em que as mutações TREX1 estão fortemente associadas a início pré-natal da doença e a uma maior gravidade das manifestações e, acarretam, por norma, uma esperança de vida que não ultrapassa a primeira década.

Em contraste, algumas mutações, em particular nos genes ADAR e IFIH1, estarão mais associadas a um período inicial de desenvolvimento normal, com os sintomas a surgir depois do primeiro ano de vida, e a um melhor prognóstico.<sup>[5]</sup>

Com menor frequência, a doença pode iniciar-se tardiamente, após o primeiro ano de vida, com aspetos clínicos e radiológicos semelhantes. Por exemplo, o caso relatado de uma criança do género masculino com uma mutação heterozigótica no gene IFH1, que apresentou um desenvolvimento completamente normal até aos 15 meses.<sup>[1, 4, 16]</sup>

Também no contexto de apresentações atípicas, destacam-se 12 casos de fenótipos de paraparésia espástica isolada perante imagiologia normal ou com alterações inespecíficas na substância branca, e intelecto preservado, associados a genótipos diferentes.<sup>[21]</sup>

Nas últimas décadas, os avanços na sequenciação do genoma permitiram descobrir as alterações genéticas responsáveis pelo amplo espectro de fenótipos neurológicos. As investigações realizadas no sentido de esclarecer a etiopatogénese da SAG e patologias do IFN- $\alpha$  têm tentado alinhar correlações genótipo-fenótipo e respetivas implicações prognósticas.

No entanto, não existe uma relação genótipo-fenótipo bem definida. Por exemplo, mutações no gene ADAR tanto se podem manifestar com SAG clássica, paraparésia espástica isolada ou necrose bilateral do estriado, com clínica de distonia grave de início agudo ou subagudo.<sup>[2]</sup> Mais ainda, foram descritos familiares com o mesmo genótipo (mutação no gene RNASEH2C) em que um indivíduo apresentava doença neurológica grave e outro apenas lesões cutâneas e hemiparesia discreta, com função cognitiva preservada e RM aparentemente normal.<sup>[22]</sup>

Apesar desta variabilidade ser rara, não está estabelecida uma causa para a discrepância fenotípica encontrada.<sup>[23]</sup>

A atividade do IFN- $\alpha$  no LCR e sangue periférico está consistentemente elevada em pacientes com qualquer uma das mutações e está negativamente correlacionado com a idade, assim como o nível de pterinas (em particular, neopterina) e a contagem de leucócitos no LCR. Em mais de metade dos casos, o nível é mais elevado no LCR do que no sangue periférico e o valor médio encontrado para a atividade do IFN- $\alpha$  no LCR um ano após o início da doença foi significativamente mais reduzido em pacientes com menor grau de incapacidade. [12, 24, 25]

Não se observa degradação progressiva do estado neurológico e o risco de progressão da doença depois da fase de encefalopatia subaguda continua por esclarecer. [26]

Existe, no entanto, uma assinatura de interferão permanente a longo prazo, sugestiva de processo inflamatório contínuo. Notoriamente, coexistem com a SAG outras manifestações como glaucoma, hipotireoidismo, cardiopatia e neuropatia periférica, que são consideradas parte integrante do fenótipo da doença. [4]

As lesões cutâneas, predominantes nos pés, orelhas ou generalizadas, são a manifestação não neurológica mais comum, presentes em cerca de 40% dos doentes e transversais a todas as mutações, sucedidas pelo desenvolvimento de glaucoma tipicamente antes dos 6 meses de vida. [27]

Em suma, há uma elevada associação com manifestações tipicamente inflamatórias ou autoimunes e é imprescindível conhecer a sua prevalência na SAG por forma a atuar quando existem opções terapêuticas. [5]

#### d) Neurorradiologia

O reconhecimento de um padrão quase patognomónico na apresentação radiológica da doença é determinante para o diagnóstico precoce.

O padrão imagiológico de SAG inclui calcificações nos gânglios da base, com predileção para o putamen, globo pálido e tálamo, leucoencefalopatia e atrofia cerebral. Em alguns casos, demonstrou-se atrofia do cerebelo e do tronco cerebral. A localização da leucoencefalopatia varia essencialmente entre uma predominância frontotemporal ou uma distribuição difusa. [12, 19]

Foi encontrado um terceiro padrão, consistente com leucomalacia periventricular, associado com a dilatação dos cornos occipitais e frontais dos ventrículos laterais, devido a perda de substância branca. [12, 14, 28]

Mais recentemente, descreveram-se quistos de substância branca, de localização profunda e bem definidos, associados à mutação TREX1 e defeitos na mielinização em um terço dos pacientes, correlacionados com mutações RNASEH2B e aparecimento precoce.<sup>[28]</sup>

O caso exposto, com a identificação de calcificações múltiplas, algumas a rodear pequenos quistos, e dois quistos simétricos nos cornos frontais, encaixa nas descrições mais recentes e tem implicações do diagnóstico diferencial. A presença de alteração difusa do sinal da substância branca sugere leucoencefalopatia.

Dos exames imagiológicos disponíveis para esclarecer as alterações ao exame objetivo destacam-se a ecografia, a RM e a TAC. Com o encerramento das fontanelas apenas aos 18 meses, a ecografia apresenta uma alta sensibilidade para a identificação de calcificações intracranianas, pelo que foi o exame de primeira linha realizado; saliente-se, contudo, a fraca especificidade (confundíveis com hemorragia, edema, infecção ou inflamação). A RM deteta calcificações especialmente se grosseiras e numerosas e devem usar-se as sequências específicas com maior sensibilidade.<sup>[19]</sup>

Na TAC as calcificações aparecem como zonas hiperdensas mas com um padrão semelhante ao de hemorragia. Por esse motivo, a informação conseguida com os diferentes métodos complementa-se.<sup>[29]</sup>

Alguns autores sugerem que a tríade que engloba alterações da substância branca com edema dos lobos temporal ou frontal, atrofia cerebral predominante na porção anterior dos lobos temporais e a identificação de calcificações intracranianas pode ser tida como específica da doença.<sup>[19]</sup>

Os 7 genótipos identificados tornam expectável a heterogeneidade de apresentações e são suficientes para justificar diferenças neurorradiológicas, que refletem a diversidade de cronologias em que ocorrem as manifestações e a complexidade dos mecanismos fisiopatológicos. Conclui-se que, na presença de calcificações, uma apresentação incomum não deve servir como critério de exclusão.<sup>[28]</sup>

## e) Diagnóstico diferencial

As alterações clínicas descritas tornam imperativas as investigações imagiológica, infecciosa e metabólica.

Na presença de calcificações intracranianas em idade pediátrica, muito embora um número significativo de pacientes fique sem diagnóstico etiológico, a topografia das calcificações, a existência de malformações cerebrais ou atrofia/hipoplasia de estruturas, a presença de leucoencefalopatia e outras anormalidades como quistos ou lesões vasculares são essenciais para o raciocínio clínico. As lesões podem estar associadas a alterações no metabolismo do cálcio (metastáticas) ou processos patológicos primários do SNC (distróficas).<sup>[19]</sup>

No que diz respeito às calcificações metastáticas, importa mencionar patologias como hipoparatiroidismo, pseudohipoparatiroidismo e hiperparatiroidismo, esta última rara em crianças. Na investigação diagnóstica diferencial deve ser realizado o estudo do metabolismo do cálcio e fósforo, bem como determinados os níveis de paratormona. Se não revelar alterações, apesar do padrão neuroimagiológico incluir calcificações simétricas do tálamo e dos gânglios da base, o resultado permite descartar as hipóteses supramencionadas. Ainda no contexto de calcificações metastáticas, a deficiência tipo 2 de anidrase carbónica apresenta imagiologia idêntica, mas envolve a substância cinzenta e cursa com acidose tubular renal e osteopetrose.<sup>[19, 30]</sup>

As calcificações distróficas acontecem numa diversidade de patologias a ter em consideração. Em síntese, as características imagiológicas da SAG sugerem, para efeitos de diagnóstico diferencial, a inclusão de infeções congénitas (em especial CMV) e de leucoencefalopatias genéticas com alterações da substância branca e calcificações intracranianas.<sup>[19, 28]</sup>

A infeção por CMV apresenta calcificações intracranianas em até 90% dos casos e a toxoplasmose em 50 a 80%. De forma mais rara, mas mencionável, encontram-se as infeções pelos vírus da rubéola, herpes simples, varicela-zoster, parvovirus, vírus da imunodeficiência humana, Zika e da coriomeningite linfocítica.<sup>[19]</sup>

Mais ainda, a designação de síndrome “pseudo-TORCH” ou “MICS” (microcephaly-intracranial calcification syndrome) tem sido usada para descrever um grupo heterogéneo de doenças que mimetiza a apresentação neonatal de uma infeção congénita. Nestas, a existência de história familiar sugere uma etiologia genética, como acontece na SAG e calcificações em

banda. As calcificações em banda apresentam uma sobreposição clínica e imagiológica significativa com SAG, distinguindo-se pela presença de polimicrogiria e identificação de mutações no gene OCLN.<sup>[31, 32]</sup> Em suma, este grupo de doenças apresenta calcificações intracranianas nos primeiros estágios de vida, alterações neurológicas graves e microcefalia, com ou sem opacidade da córnea, cataratas, hepatosplenomegalia e trombocitopenia.<sup>[27, 33]</sup>

Na eventual presença de atrofia cerebelar e do tronco cerebral, tendo em conta a prevalência de distonia dos membros, é pertinente o diagnóstico diferencial com hipoplasia pontocerebelar.<sup>[34]</sup>

O diagnóstico conseguido, após exclusão de causas mais comuns, direcionou-se, desde cedo, para a possibilidade de SAG e avaliação analítica da sua base molecular. No entanto, o raciocínio é complexo e existem outras entidades a referir, pautadas por uma certa dificuldade diagnóstica.

Nestas incluem-se citopatias mitocondriais, doenças neurogenerativas genéticas, em particular, doença de Alexander e deficiência de cofator molibdénio; leucoencefalopatias, como leucoencefalopatia quística com ou sem megaencefalia (mutações RNASET2), síndrome de Labrune e doença de Coats; e a síndrome resultante da mutação no gene COL4A1 (que codifica a cadeia alfa 1 do colagénio tipo 4) – síndrome HANAC (angiopatia hereditária, nefropatia, aneurismas, câibras musculares).<sup>[19]</sup>

Em conclusão, os principais diagnósticos diferenciais são infeção congénita e leucoencefalopatias genéticas. Quando as alterações na substância branca adquirem uma distribuição frontotemporal com formação de quistos, a literatura sugere a inclusão das entidades supramencionadas na investigação, pelo que, numa fase inicial, seriam de considerar no caso clínico descrito.<sup>[12]</sup>

#### d) Prognóstico e estratégias terapêuticas emergentes

À medida que se descortinam os fenómenos de indução inapropriada da resposta imune mediada pelo INF- $\alpha$  e a biologia das proteínas relacionadas com a SAG emergem hipóteses terapêuticas.

Os génotipos reconhecidos abrangem o mesmo pressuposto fisiopatológico e todos poderão beneficiar de uma estratégia terapêutica comum, apesar da noção de fatores estocásticos, modificadores da evolução da doença.<sup>[22]</sup>

A necessidade de intervenção emerge perante a irreversibilidade das sequelas neurológicas e elevadas taxas de mortalidade e morbidade. Em teoria, limitar a exposição ao interferão atenuará a inflamação e, conseqüentemente, a progressão do processo neurodegenerativo. A correlação positiva estabelecida entre os níveis de atividade do IFN- $\alpha$  no líquor e o grau de afeção torna este biomarcador útil na avaliação clínica. [4, 25]

Neste contexto, estratégias tendo em vista a diminuição da produção de IFN- $\alpha$  ou modulação das respetivas vias de sinalização podem ser relevantes, muito embora exista a noção de uma janela terapêutica com um intervalo de tempo estreito no qual será possível atuar. A recorrência de manifestações como lúpus pérmio torna pertinente a procura por terapêuticas a longo prazo. [7, 9, 24]

Até à data, incluindo investigações em curso, ponderam-se as seguintes possibilidades terapêuticas: glicocorticóides, imunossuppressores, imunoglobulina (Ig), anti-interferão com anticorpos monoclonais (ensaios em desenvolvimento no contexto de lúpus eritematoso sistémico), inibidores da transcriptase reversa (RTIs), inibidores da tirosina cinase e tocilizumab em mutações SAMHD1. [9, 35]

A administração quer de prednisona e azatioprina intravenosas (IV), metilprednisolona e Ig IV, metilprednisolona isoladamente ou Ig IV isoladamente, sugeriram alguma melhoria neurológica. [9]

A utilização precoce de compostos que atuem no metabolismo dos ácidos nucleicos derivados de retrovírus exógenos, de forma a interromper o ciclo de produção de retroelementos endógenos, com particular implicação nos genótipos TREX1 e SAMHD1 pode ser uma estratégia viável. A ampla aplicação no contexto de infeção por VIH permite que estes cumpram os critérios de segurança necessários. Existe um ensaio clínico randomizado e duplo-cego a decorrer, com um total de 34 participantes, que utiliza uma combinação de tenofovir e emtricitabina. [9]

O mecanismo da doença, apesar de dependente do IFN- $\alpha$ , inclui a conseqüente resposta linfocitária e produção de anticorpos. Desta forma, pode ser benéfico o uso de agentes com alvo nas populações de células B ou células T reativas (rituximab e micofenolato mofetil). Apesar de aprovados para uso em idade pediátrica, é preciso considerar os efeitos secundários dos agentes supranumerados. [9]

As associações com glaucoma, hipotireoidismo, cardiopatia e neuropatia periférica são sólidas e podem passar despercebidas com o contexto neurológico. Empiricamente, a literatura sugere observação oftalmológica nos primeiros 6 meses e vigilância anual para glaucoma, bem como controlo da função tiroideia. [4]

Em particular nas mutações SAMHD1, deve existir seguimento da doença cerebrovascular dada a incidência de acidente vascular cerebral (AVC) e, mais uma vez, o potencial para intervir, sempre considerando a situação clínica global.<sup>[26, 36, 37]</sup>

Não existem dados suficientes para estimar taxas de mortalidade ou estatísticas de risco e cerca de três quartos dos pacientes não retêm qualquer capacidade funcional motora ou comunicativa.<sup>[4, 5]</sup>

O prognóstico é muito reservado e depende do grau de envolvimento neurológico, da idade em que a doença se manifesta e das intercorrências que advêm da disfunção neurológica. A esperança de vida raramente ultrapassa a infância e o grau de incapacidade é tanto maior quanto mais precoce for o início dos sintomas.<sup>[5]</sup> Aos progenitores, deve ser oferecido aconselhamento genético no caso de pretenderem ter mais filhos.<sup>[12]</sup>

A elevada morbidade associada à doença faz com que seja prioritário proporcionar às crianças com diagnóstico de SAG as melhores condições de vida possíveis. Assim, mais do que a busca por uma terapêutica revolucionária, eleva-se o papel da cinesioterapia respiratória, o controlo de complicações do aparelho respiratório, a manutenção da tolerância alimentar assegurando o correto aporte calórico e a evicção de aspiração de conteúdo alimentar para a prevenção de complicações.

A preservação do máximo de capacidades motoras, a sensibilização para alterações degenerativas da coluna vertebral e a gestão dos episódios convulsivos ou de agitação são fundamentais para que se trate o ser humano com a dignidade que lhe é devida.

No momento presente, insiste-se em garantir a prestação dos cuidados pediátricos indispensáveis ao bem-estar dos doentes, aliada ao conceito de responsabilidade social inerente. No momento futuro, reforça-se a necessidade de melhor compreender, diagnosticar e tratar a doença, sendo decisivo acompanhar o conhecimento científico para que os profissionais de saúde não permaneçam restringidos à prevenção terciária.

## 6) Agradecimentos

Eis que do nada surge muito pouco. Pelo menos, tem uma lombada significativamente mais pequena do que tudo o que tenho para estudar. Chega o momento de entregar a criação em formato papel e falta a passagem que ninguém lê. Ninguém precisa de a rever a não sermos nós próprios.

– “Só faltam os agradecimentos.”

A noite anterior é uma espécie de epifania. A manhã seguinte, amnésia anterógrada. Nunca nos lembramos das formulações mentais que processamos em ocasião tardia. Ainda assim, continuo a lembrar-me de vocês e isto é só uma desculpa bem organizada para a minha fraca capacidade de expressão emocional, que nunca gostou de dar nomes às coisas.

A vocês, que merecem uma ode à resignação de uma vida, à boa disposição, a cada vez que “A wild \_\_\_\_\_ appeared!” (inserir alimento à escolha), à companhia de qualidade nos momentos de descompressão, às caminhadas (que têm de continuar quando eu não estiver), à aptidão para me acordar bruscamente nos dias de maior fraqueza e à tentativa honesta de perceber as minhas dificuldades. Por mais que a idade me impeça de reconhecer valor imediato no que me é mais próximo e seguro, coleciono momentos e gestos e levo comigo a melhor herança de todas. Traduzindo, só quero dizer que o meu ânimo não teria sido o mesmo sem roupa lavada ou almoço pronto quando saía do estágio às 15h.

Sei que te aponto sempre mais defeitos do que qualidades, mas quero que saibas que, na realidade, é o oposto. Com tigo, tive sempre quem ouvisse as minhas reclamações e frustrações, mesmo que soltasses um “Santursa!” por só teres entendido uma pequena percentagem das palavras. Reconheço as vezes em que arranjaste em que trabalhar para me fazer companhia (mesmo que não me disseses logo que ias acabar a ver séries) e tenho gravadas todas as vezes em que te sentias impelido a dar-me um beijo na testa cada vez que te levantavas. Não me vem à ideia outra pessoa com quem espairecer ou “parar do cérebro”. Não me farto das piadas em déjà-vu ou do pensamento livre acerca da esfericidade da Terra. São essas, afinal, que me deslocam para um sítio mais agradável, livre das pressões que colocamos em nós próprios (e uns nos outros). Isso e os pequenos-almoços na cama, mas nesse caso teria de fazer uma versão não explícita dos agradecimentos.

Agradeço a quem atravessou a experiência de ter diferentes preocupações diárias a cumprir, pelo testemunho inédito do processamento simultâneo de tarefas que um homem é capaz de, vá, desenrascar e pela companhia de casa naquele que foi o mais profícuo ano de

faculdade. Sem ti, não teria desenvolvido a mesma capacidade de desanuviar depois de um dia de estudo ou de trabalho, apesar dos desfalques de doses de arroz.

Tenho especial contentamento em trazer meias tuas para casa, mesmo que sejam daquelas que já não usas porque têm remendos. É esse o encanto de ter abrigo em Lisboa e descontos nas aplicações de transportes para ir ao Amadora-Sintra. Mesmo em cima da hora, os convites para tomar café foram das poucas coisas a dar-me um motivo lúdico para sair de casa. Às vezes em que me ouviste mesmo sem ter nada para responder (gosto de pensar que tinhas opção de escolha).

A “tu”, obrigada pela resiliência em ler a tese mais do que uma vez, apesar de o fazeres a uma velocidade superior à do comum mortal. Obrigada por perceberes o meu estado de espírito na forma como escrevo um parágrafo, como se tratasse de algum tipo de magia negra, e me fazeres sentir capaz nos momentos em que me esqueço. Pelas vezes em que me perguntaste se estava tudo bem, por mais que odeie a pergunta, e quiseste garantir de todas as vezes que a resposta era sincera.

Em primeiro lugar, desculpa ser responsável pela perturbação de stress pós-traumático com que ficaste após veres a extensão da bibliografia. Tornaste-te, sem que me apercebesse, numa imensa fonte de estabilidade e tenho orgulho em partilhar uma grande quantidade de genes contigo, não fosse por tudo o que repartes comigo. Obrigada pela preocupação cuidada e pela confiança que depositas em mim. Nunca senti os 13 anos que nos separam e estou mais próximo de poder retribuir tudo o que fizeste por mim, reprimindo o facto de me teres mudado a fralda vezes incontáveis.

A todos aqueles que não são da família, mas mais recentemente se tornaram família, por me reavivarem que a natureza humana pode ser boa.

Aos e-mails às 5h da manhã e à dedicação necessária para tornar este trabalho digno de aprovação.

A quem faz impecavelmente um trabalho que não lhe pertence e me responde a um domingo à noite, porque alguém lhe devia agradecer.

A ti, que vais imprimir o que estou a escrever e personificar-me para entregar, prometo ir à Madeira quando estiveres (e reduzir substancialmente o tempo médio de resposta a mensagens).

Com isto, carrego uma aprendizagem que desde pequena tenho vindo a aperfeiçoar: podemos sempre fazer um copo de água numa tempestade.

Aos cataventos e à genuinidade.

Catarina

## 7) Bibliografia

1. Rice, G., Patrick, T., Parmar, R., Taylor, C.F., Aeby, A., Aicardi, J., et al. (2007) Clinical and Molecular Phenotype of Aicardi-Goutières Syndrome. *The American Journal of Human Genetics*, **81**, 713–725.
2. Crow, Y.J. and Manel, N. (2015) Aicardi-Goutières syndrome and the type I interferonopathies. *Nature Reviews Immunology*, **15**, 429–440.
3. Aicardi, J. and Goutières, F. (1984) A case of progressive familial encephalopathy in infancy with calcification of the basal ganglia and chronic cerebrospinal fluid lymphocytosis. *Ann Neurol*, **2**, 47–48.
4. Crow, Y.J., Chase, D.S., Schmidt, J.L., Szykiewicz, M., Forte, G.M. a, Gornall, H.L., et al. (2015) Characterization of Human Disease Phenotypes Associated with Mutations in TREX1, RNASEH2A, RNASEH2B, RNASEH2C, SAMHD1, ADAR1, and IFIH1: Aicardi-Goutières syndrome and beyond. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 2015.
5. Livingston, J.H. and Crow, Y.J. (2016) Neurologic phenotypes associated with mutations in TREX1, RNASEH2A, RNASEH2B, RNASEH2C, SAMHD1, ADAR1, and IFIH1: Aicardi-Goutières syndrome and beyond. *Neuropediatrics*, **47**, 355–360.
6. Lebon, P., Badoual, J., Ponsot, G., Goutières, F., Hémeury-Cukier, F. and Aicardi, J. (1988) Intrathecal synthesis of interferon-alpha in infants with progressive familial encephalopathy. *Journal of the Neurological Sciences*, **84**, 201–208.
7. Takanohashi, A., Prust, M., Wang, J., Gordish-Dressman, H., Bloom, M., Rice, G.I., et al. (2013) Elevation of proinflammatory cytokines in patients with Aicardi-Goutières syndrome. *Neurology*, **80**, 997–1002.
8. Abe, J., Izawa, K., Nishikomori, R., Awaya, T., Kawai, T., Yasumi, T., et al. (2013) Heterozygous TREX1 p.Asp18Asn mutation can cause variable neurological symptoms in a family with Aicardi-Goutières syndrome/familial Chilblain lupus. *Rheumatology (United Kingdom)*, **52**, 406–408.
9. Crow, Y.J., Vanderver, A., Orcesi, S., Kuijpers, T.W. and Rice, G.I. (2014) Therapies in Aicardi-Goutières syndrome. *Clinical and Experimental Immunology*, **175**, 1–8.
10. Rice, G.I., Del Toro Duany, Y., Jenkinson, E.M., Forte, G.M.A., Anderson, B.H.,

- Ariaudo, G., et al. (2014) Gain-of-function mutations in IFIH1 cause a spectrum of human disease phenotypes associated with upregulated type I interferon signaling. *Nature Genetics*, **46**, 503–509.
11. Lee-Kirsch, M.A., Wolf, C. and Günther, C. (2014) Aicardi-Goutières syndrome: A model disease for systemic autoimmunity. *Clinical and Experimental Immunology*, **175**, 17–24.
  12. Crow, Y.J. (2013) Aicardi-Goutières syndrome. *Handbook of Clinical Neurology*, **113**, 1629–1635.
  13. Behrendt, R. and Roers, A. (2014) Mouse models for Aicardi-Goutières syndrome provide clues to the molecular pathogenesis of systemic autoimmunity. *Clinical and Experimental Immunology*, **175**, 9–16.
  14. Lanzi, G., Fazzi, E. and D'Arrigo, S. (2002) Aicardi-Goutières syndrome: A description of 21 new cases and a comparison with the literature. *European Journal of Paediatric Neurology*, **6**.
  15. Bousfiha, A., Jeddane, L., Picard, C. and Ailal, F. (2017) The 2017 IUIS Phenotypic Classification for Primary Immunodeficiencies. 2017.
  16. Crow, Y.J. and Livingston, J.H. (2008) Aicardi-Goutières syndrome: An important Mendelian mimic of congenital infection. *Developmental Medicine and Child Neurology*, **50**, 410–416.
  17. Yarbrough, K., Danko, C., Krol, A., Zonana, J. and Leitenberger, S. (2016) The importance of chilblains as a diagnostic clue for mild Aicardi-Goutières syndrome. *American Journal of Medical Genetics, Part A*, **170**, 3308–3312.
  18. Rice, G.I., Rodero, M.P. and Crow, Y.J. (2015) Human Disease Phenotypes Associated With Mutations in TREX1. *Journal of Clinical Immunology*, **35**, 235–243.
  19. Livingston, J.H., Stivaros, S., Warren, D. and Crow, Y.J. (2014) Intracranial calcification in childhood: A review of aetiologies and recognizable phenotypes. *Developmental Medicine and Child Neurology*, **56**, 612–626.
  20. Crow, Y.J. (1993) Aicardi-Goutières Syndrome. University of Washington, Seattle. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20301648> (18 May 2018).

21. Crow, Y.J. (2015) Type I interferonopathies: Mendelian type I interferon up-regulation. *Current Opinion in Immunology*, **32**, 7–12.
22. Vogt, J., Agrawal, S., Ibrahim, Z., Southwood, T.R., Philip, S., Macpherson, L., et al. (2013) Striking intrafamilial phenotypic variability in Aicardi-Goutières syndrome associated with the recurrent Asian founder mutation in RNASEH2C. *American Journal of Medical Genetics, Part A*, **161**, 338–342.
23. Vanderver, A., Prust, M., Kadom, N., Demarest, S., Crow, Y.J., Helman, G., et al. (2015) Early-Onset Aicardi-Goutières Syndrome. *Journal of Child Neurology*, **30**, 1343–1348.
24. Blank, T. and Prinz, M. (2017) Type I interferon pathway in CNS homeostasis and neurological disorders. *Glia*, **65**, 1397–1406.
25. Wang, B.X., Grover, S.A., Kannu, P., Yoon, G., Laxer, R.M., Yeh, E.A., et al. (2017) Interferon-Stimulated Gene Expression as a Preferred Biomarker for Disease Activity in Aicardi–Goutières Syndrome. *Journal of Interferon & Cytokine Research*, **37**, 147–152.
26. Crow, Y.J. and Rehwinkel, J. (2009) Aicardi-Goutières syndrome and related phenotypes: Linking nucleic acid metabolism with autoimmunity. *Human Molecular Genetics*, **18**, 130–136.
27. Crow, Y.J., Massey, R.F., Innes, J.R., Pairaudeau, P.W., Hill, C.A.R., Woods, C.G., et al. (2004) Congenital glaucoma and brain stem atrophy as features of Aicardi-Goutières syndrome. *American Journal of Medical Genetics*, **129 A**, 303–307.
28. La Piana, R., Uggetti, C., Roncarolo, F., Vanderver, A., Olivieri, I., Tonduti, D., et al. (2016) Neuroradiologic patterns and novel imaging findings in Aicardi-Goutières syndrome. *Neurology*, **86**, 28–35.
29. Østergaard, J.R. and Christensen, T. (2004) Aicardi-Goutières syndrome: Neuroradiological findings after nine years of follow-up. *European Journal of Paediatric Neurology*, **8**, 243–246.
30. Bosley, T.M., Salih, M.A., Alorainy, I.A., Islam, M.Z., Oystreck, D.T., Suliman, O.S.M., et al. (2011) The neurology of carbonic anhydrase type II deficiency syndrome. *Brain*, **134**, 3499–3512.
31. Abdel-Salam, G.M.H. and Zaki, M.S. (2009) Band-like intracranial calcification (BIC),

- microcephaly and malformation of brain development: A distinctive form of congenital infection like syndromes. *American Journal of Medical Genetics, Part A*, **149**, 1565–1568.
32. O’Driscoll, M.C., Daly, S.B., Urquhart, J.E., Black, G.C.M., Pilz, D.T., Brockmann, K., et al. (2010) Recessive mutations in the gene encoding the tight junction protein occludin cause band-like calcification with simplified gyration and polymicrogyria. *American Journal of Human Genetics*, **87**, 354–364.
33. Ulrick, N., Goldstein, A., Simons, C., Taft, R.J., Helman, G., Pizzino, A., et al. (2017) RMND1-Related Leukoencephalopathy With Temporal Lobe Cysts and Hearing Loss—Another Mendelian Mimicker of Congenital Cytomegalovirus Infection. *Pediatric Neurology*, **66**, 59–62.
34. Voßbeck, S., Scheue, A., Bechinger, D. and Pohlandt, F. (1997) Olivo-ponto-cerebellare Hypoplasie - Fallbericht einer neurodegenerativen Erkrankung mit Manifestation bei Geburt und fatalem Verlauf. **209**, 137–140.
35. Henrickson, M. and Wang, H. (2017) Tocilizumab reverses cerebral vasculopathy in a patient with homozygous SAMHD1 mutation. *Clinical Rheumatology*, **36**, 1445–1451.
36. Thiele, H., Du Moulin, M., Barczyk, K., George, C., Schwindt, W., Nürnberg, G., et al. (2010) Cerebral arterial stenoses and stroke: novel features of Aicardi-Goutières syndrome caused by the Arg164X mutation in SAMHD1 are associated with altered cytokine expression. *Human Mutation*, **31**, 1836–1850.
37. Xin, B., Jones, S., Puffenberger, E.G., Hinze, C., Bright, A., Tan, H., et al. (2011) Homozygous mutation in SAMHD1 gene causes cerebral vasculopathy and early onset stroke. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **108**, 5372–5377.