

Aicardi-Goutieres syndrome: A case report

Aicardi-Goutieres sendromu: Bir olgu sunumu

Aysima Özçelik¹, Peren Perk¹, Alper Dai¹, Şafak Taviloğlu², Ercan Sivashlı²

¹Division of Pediatric Neurology, Gaziantep University Faculty of Medicine, Gaziantep, Turkey

²Division of Neonatology, Gaziantep University Faculty of Medicine, Gaziantep, Turkey

Abstract

Aicardi-Goutieres Syndrome (AGS) is an autosomal resesive genetic disorder, clinically characterized by microcephaly, cerebral atrophy and white matter abnormalities, intellectual disability and motor reterdation, increased cerebrospinal fluid (CSF), lymphocytosis and interferon-alpha (IFN) in blood, intracranial calcification especially at basal ganglia. We should keep in mind Aicardi-Goutieres Syndrome for differential diagnosis while investigating a microcephalic newborn presented with intracranial calcsifications and seizure.

Keywords: Aicardi- Goutieres Syndrome, calcsifications, TORCH infections, newborn

Özet

Aicardi-Goutieres Sendromu (AGS); sıklıkla otozomal resesif kalıtımla aktarılan, mikrosefali, bilateral bazal ganglionlarda kalsifikasyon, serebral atrofi, beyin omurilik sıvısında lenfositöz ve artmış interferon seviyeleri, beyaz cevher anormalliklerinin gözleendiği motor ve entellektüel bozuklukların bir arada olduğu genetik bir hastalıktır. Bu vaka intrakraniyal kalsifikasyon ve konvülsiyonu olan mikrosefali yeni doğanlarda ayırıcı tanıda Aicardi-Goutieres sendromunu hatırlatmak amacıyla sunulmuştur.

Anahtar kelimeler: Aicardi-Goutieres Sendromu, kalsifikasyon, TORCH enfeksiyonu, yenidoğan

Giriş

Aicardi-Goutieres Sendromu; 1984 yılında Jean Aicardi ve Françoise Goutières isimli iki Fransız nörolog tarafından tanımlanmış; mikrosefali, bilateral bazal ganglionlarda kalsifikasyon, serebral atrofi, beyaz cevher anormallikleri, beyin omurilik sıvısında lenfositöz ve artmış interferon seviyeleri (IFN- α) ile karakterize otozomal resesif geçiş gösteren nadir görülen bir hastalıktır (1,2). Bazal ganglion kalsifikasyonuna neden olduğundan intrauterin TORCH enfeksiyonlarıyla karıştırılabilir ve bu nedenle pseudo-TORCH adı verilen bir grup genetik hastalık içinde yer almaktadır. Tipik olarak hayatın ilk yılında beslenme güçlükleri, irritabilite, sebebi açıklanamayan düşük ateş, motor ve sosyal becerilerin kaybı ile klinik bulgular başlar. Bu kliniği hızlı ilerleyen gövde hipotonisitesi, spasite, distoni ile anormal göz hareketleri izler (9,10). Anormal göz hareketleri, nistagmus ve görme azlığının normal oküler yapılar nedeniyle santral orjinli olabileceği düşünülmektedir.

Biz burada yenidoğan döneminde klinik ve radyolojik bulguları ile konjenital enfeksiyonları taklit eden Aicardi-Goutieres Sendromu tanısı konulan bir olgu sunacağız.

Olgu sunumu

Yirmi altı yaşındaki annenin, birinci gebeliğinden yaşayan, 39 haftalık olarak normal spontan vajinal

yolla 2750 gram ağırlığında (10-25p), baş çevresi 34,5 cm (<3p), boyu 41 cm (<3p) doğan kız bebek, siyanoz nedeniyle yenidoğan yoğun bakımda takip edilirken, postnatal altıncı günde konvülsiyon geçirmesi üzerine çocuk nöroloji bölümüne danışıldı. Nörolojik muayenesinde hipoaktif, emme refleksi azalmış, motor güç ve derin tendon refleksleri normal olarak bulundu. Anne baba arasında üçüncü dereceden akrabalık öyküsü vardı. Kraniyal tomografi ve MR (manyetik rezonans) da serebral ve serebellar atrofi, korpus kallosumda incelleme, bazal ganglion ve periventriküler beyaz cevherde kalsifikasyonlar izlendi (Resim 1,2,3,4). Elektroensefalogramda sol temporal bölgede izole keskin dalga desarjları izlendi. Fenobarbital tedavisi ile konvülsiyonlar kontrol altına alındı. Konjenital TORCH enfeksiyonları açısından bakılan immunglobulin M değerleri ve Toxoplazma avidite testi negatifti. Lomber ponksiyonda özellik yoktu. Metabolik taramaları, laktik asit, piruvik asit ve parathormon düzeyleri normal bulundu. Mevcut klinik ve radyolojik bulguları nedeniyle hastaya Aicardi-Goutieres sendromu tanısı konuldu. Hastaya aile izin vermediği için genetik analiz yapılamadı.

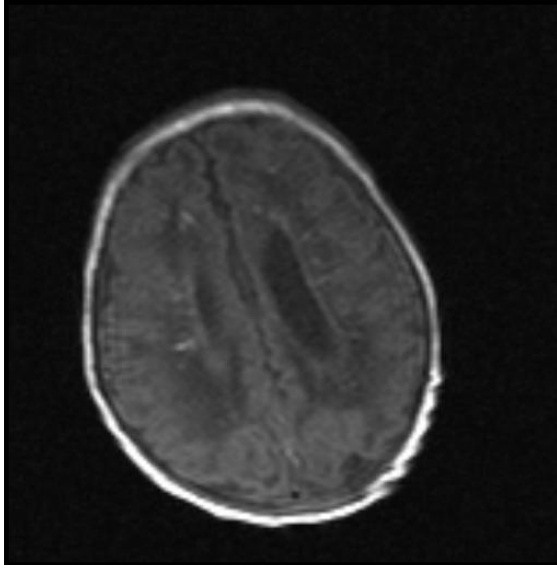
Tartışma

Aicardi-Goutieres sendromu DNA onarım mekanizmasındaki bozukluklar sonucu ortaya çıkan, nadir görülen bir genetik hastalıktır. Otozomal resesif geçişlidir. DNA onarım mekanizmasında yer alan endonükleaz ve eksonükleazları kodlayan üçüncü (TREX1), 13. (RNASEH2B), 11. (RNASEH2C) ve 19. (RNASEH2A) kromozomda mutasyonlar

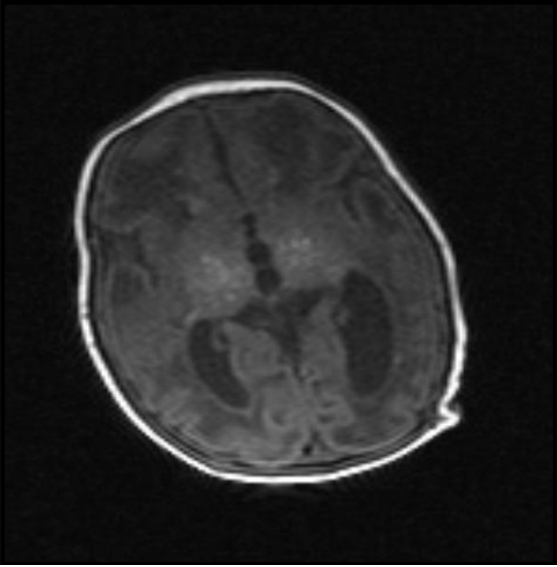
Correspondence: A Aysima OZCELIK, Gaziantep University Faculty of Medicine, Division of Pediatric Neurology, 27310 Şehitkamil /Gaziantep, Turkey.
Tel: +90 (342) 360 60 60-76462 aysimatürk@hotmail.com

Received: 11. 07. 2014 **Accepted:** 24. 07. 2014
ISSN 2148-3132 (print) ISSN 2148-2926 (online)
www.gaziantepmedicaljournal.com
DOI: 10.5455/GMJ-30-163368





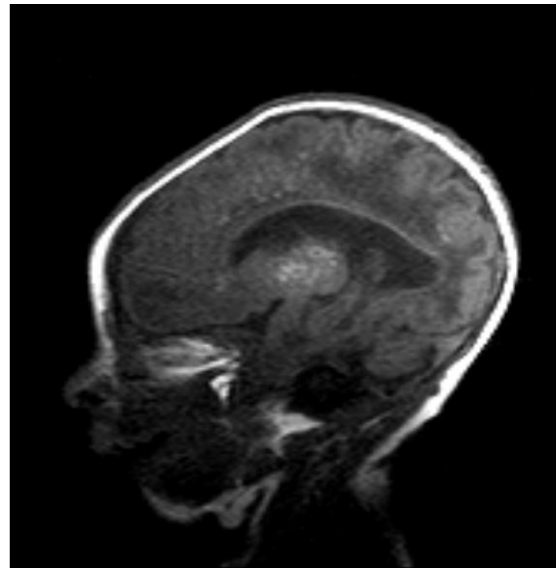
Resim 1. Kranial MR; Serebral atrofi, periventriküler beyaz cevherde kalsifikasyonlar



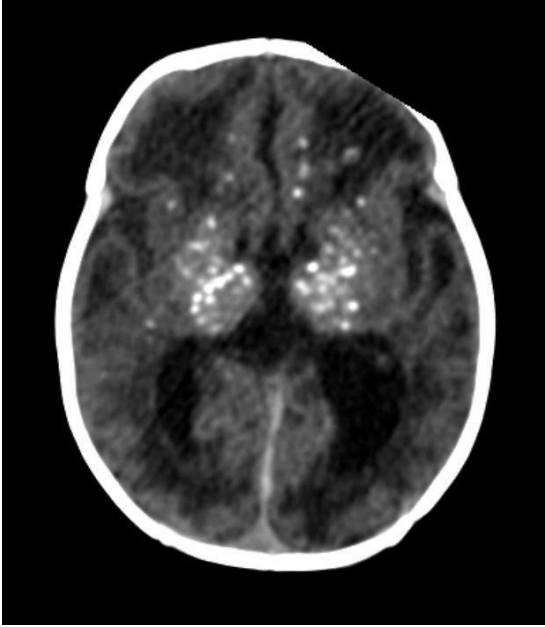
Resim 2. Kranial MR; bilateral bazal ganglion ve periventriküler beyaz cevherde kalsifikasyon

gösterilmiştir. Bu nükleazların normal hücrelerden endojen nükleik asit parçacıkları oluşturduğu ve bu parçacıkların IFN aracılı immun cevabı tetiklediği düşünülmüş (3,4). Erken ve geç başlangıçlı olarak klinik bulgular ortaya çıkabilir; erken başlangıçlı formu 4 aylıktan önce başlar ve erken exitus ile sonuçlanır (11). Bir-iki yaş civarında bulguları belirgen geç başlangıçlı form normal psikomotor gelişim sonrası görülür (12). TREX1 mutasyonu özellikle yenidoğan döneminde bulgu verir ve jitters, zayıf beslenme, yükselmiş karaciğer enzimleri, hepatosplenomegali, tekrarlayan trombosit ve eritrosit transfüzyon ihtiyacı gösteren anemi ile trombositopeni ve konvülsiyonlar görülür. Bu klinik tablo konjenital enfeksiyonların kliniği ile benzerdir. Konjenital enfeksiyon kliniği gösteren

yenidoğanlarda patojen izole edilemezse (toxoplazma, sitomegalovirus, herpes, rubella, parvovirus vb) ayırıcı tanıda Aicardi-Goutieres sendromu düşünülmelidir (1,2). Literatürde Aicardi-Goutieres sendromu ve epilepsi birlikteliği %25-53 arasında bildirilmiştir (6). Bizim olgumuzda epilepsi nedeniyle fenobarbital tedavisi almış ve tekrar nöbeti olmamıştır. Nörolojik bulgular dışında el, ayak ve kulaklarda görülen (chilblain-like) şişlik ve kızarıklık şeklindeki cilt bulguları siktir (6). Literatüre bakıldığında hastaların tamamında görülen ve tanı koydurucu olan nöroradyolojik bulgu serebral kalsifikasyondur. Serebral kalsifikasyon ile serebral atrofi, beyaz madde anormallikleri izlenebilir (5,6). Kalsifikasyonlar başlıca bazal ganglion, periventriküler alan ve serebellum dentat nukleusta izlenir (1,6). Ayırıcı tanıda mitokondrial sitopatiler, Cockayne sendromu, daha büyük çocuklarda paratiroid metabolizma bozukluklarında intrakranial kalsifikasyon, kalsifikasyon ve kistlerle seyreden serebroretinal mikroangiopati sendromu düşünülmelidir (7,8). Olgumuzda normal sınırlar içinde bulunan serum kalsiyum, fosfor ve parathormon düzeyleri ile hipoparatiroidi, psödohipoparatiroidi ve hiperparatiroidi; normal sınırlar içinde bulunan laktik asit, piruvat, amonyak, arteriyel kan gazı ve tandem MS sonuçları ile kalıtsal metabolik hastalıklar ve mitokondrial sitopati dışlanmıştır. Göz dibi incelemesinde retinal telenjiektazi görülmemesi nedeniyle serebroretinal mikroangiopati sendromu düşünülmemiştir. İntrakranial kalsifikasyon bulgusu Cockayne sendromunda görülmesi nedeniyle ayırıcı tanıda düşünülmüş ancak fenotipik bulgular uyumlu bulunmamıştır. Olgumuz çocuk nöroloji polikliniğinde Aicardi-Goutieres sendromu, mikrosefali, mental motor gerilik, epilepsi tanıları ile takip edilmektedir.



Resim 3. Kranial MR; Serebral, serebellar atrofi, bazal ganglionda kalsifikasyon.



Resim 4. Kranial Tomografi; bilateral bazal ganglion ve periventriküler beyaz cevherde kalsifikasyon.

Aicardi-Goutieres sendromu vakaları genellikle geç tanı almakta ve benzer kliniğe sahip ikinci veya üçüncü kardeşte tanı konulmaktadır. Genetik mutasyonu bilinen vakalarda diğer gebelikler için prenatal tanı yapılması mümkündür. Bu olgu intrakraniyal kalsifikasyon ve konvülsiyonu olan yenidoğanlarda konjenital enfeksiyon etkenlerine yönelik taramalar negatif bulunursa ayırıcı tanıda Aicardi-Goutieres sendromunu hatırlatmak amacıyla vurgulanmıştır.

Kaynaklar

- 1) Lanzi G, Fazzi E, D'Arrigo S, Orcesi S, Maraucci I, Uggetti C et al. The natural history of Aicardi-Goutières syndrome: follow-up of 11 Italian patients. *Neurology* 2005;64(9):1621-24.
- 2) Goutières F. Aicardi-Goutières syndrome. *Brain Dev* 2005;27(3):201-06.

- 3) Crow YJ, Hayward BE, Parmar R, Robins P, Leitch A, Ali M et al. Mutations in the gene encoding the 3'-5' DNA exonuclease TREX1 cause Aicardi-Goutières syndrome at the AGS1 locus. *Nat Genet* 2006;38(8):917-20.
- 4) Crow YJ, Leitch A, Hayward BE, Garner A, Parmar R, Griffith E, et al. Mutations in genes encoding ribonuclease H2 subunits cause Aicardi-Goutières syndrome and mimic congenital viral brain infection. *Nat Genet* 2006;38(8):910-16.
- 5) Crow YJ, Livingston JH. Aicardi-Goutières syndrome: an important Mendelian mimic of congenital infection. *Dev Med Child Neurol* 2008;50(6):410-16.
- 6) 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):A9-22, discussion A23-5, A77-86
- 7) Briggs TA, Abdel-Salam GMH, Balicki M, Baxter P, Bertini E, Bishop N et al. Cerebroretinal microangiopathy with calcification and cysts (CRMCC). *Am J Med Genet* 2008; 146(2): 182-90.
- 8) Crow YJ, Rice GI, Navarro V. SPENCD: another 'immunoosseous' dysplasia; normal AGS1-4 sequence in an affected female. *British Society of Human Genetics Abstracts. J Med Genet* 2007; 44 (1): 50-1.
- 9) 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(1):49-54
- 10) Goutières F, Aicardi J, Barth PG, Lebon P. Aicardi-Goutières syndrome: an update and results of interferon-alpha studies. *Ann Neurol* 1998;44(6):900-07
- 11) Aicardi J. Aicardi-Goutières syndrome: special type early-onset encephalopathy. *Eur J Paediatr Neurol* 2002;69(Suppl. A):A1-A7.
- 12) D'Arrigo S, Riva D, Bulgheroni S et al. Aicardi-Goutières syndrome: description of a late onset case. *Dev Med Child Neurol* 2008; 50(3): 631-4.

How to cite:

Özçelik A, Perk P, Dai A, Taviloğlu Ş, Sivashlı E.
Aicardi- Goutieres syndrome: A case report.
Gaziantep Med J 2014; 20(4): 335-337.