

SÍNDROME DE AICARDI-GOUTIÈRES DE PRESENTACIÓN NEONATAL SIMULANDO INFECCIÓN CONGÉNITA

M.V. Esteban Marfil^{1,4}, N. Martínez Espinosa¹, C. Santiago Gutiérrez¹, C. Sierra Córcoles¹, J. de la Cruz Moreno¹, A. Sanchís Calvo^{2,4}, Y.J. Crow⁵, M.L. Martínez-Frías^{3,4,6}.

¹Unidad de Gestión Clínica de Pediatría. Hospital Universitario Materno-Infantil. Complejo Hospitalario de Jaén.

²Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Doctor Peset. Valencia.

³ECEMC. Centro de Investigación sobre Anomalías Congénitas (CIAC). Instituto de Salud Carlos III. Madrid.

⁴CIBER de Enfermedades Raras (CIBERER), grupo U724.

⁵Department of Clinical Genetics. Department of Molecular Medicine. St. James's University Hospital. Leeds. Reino Unido.

⁶Departamento de Farmacología. Facultad de Medicina. Universidad Complutense. Madrid.

Summary:

Title: Aicardi-Goutières Syndrome of neonatal onset simulating a congenital infection.

Aicardi-Goutières Syndrome (AGS) is a genetic disorder with autosomal recessive aetiology characterized by an early developed encephalopathy with severe physical and mental handicaps. The neonatal form (20% of the cases) shows a phenotype similar to a congenital infection, hence there exists the possibility of misdiagnosis and misinformation to parents about the risk of recurrence. We present a new case of AGS with a neonatal onset and also review clinical patterns, laboratory and neuroimaging findings, and new advances in genetic-molecular diagnosis that have allowed us to delineate the phenotypic spectrum and confirm the aetiology in more than 80% of cases.

Introducción

El síndrome de Aicardi-Goutières (AGS) es una enfermedad genética autosómica recesiva que cursa clínicamente como una encefalopatía de inicio temprano, con minusvalía física y mental grave. En la mayoría de los casos comienza tras un periodo variable de aparente normalidad después de los primeros días de vida, pero en torno a un 20% de los niños presenta síntomas al nacimiento, con hallazgos neurológicos anormales, hepatoesplenomegalia y trombopenia. Esto último, unido al aumento de linfocitos en LCR y calcificaciones intracraneales en las pruebas de neuroimagen, hace que el cuadro pueda ser diagnosticado de modo equivocado como una infección congénita, con el consiguiente error en la información a los padres sobre el riesgo de recurrencia en futuros embarazos. Los recientes avances sobre los aspectos genético-moleculares del síndrome han permitido delimitar su espectro fenotípico y establecer una estrategia para el diagnóstico de la mutación en alguno de los cuatro genes causantes de la enfermedad,

aunque por lo menos otro gen permanece sin identificar en el momento actual.

El síndrome fue inicialmente descrito en 1984 por Jean Aicardi y Francois Goutières como una encefalopatía de inicio temprano caracterizada por calcificación de los ganglios basales, anomalías de la sustancia blanca y linfocitosis crónica en LCR. Ya entonces, los autores subrayaban el riesgo de diagnosticar erróneamente esta entidad como secuela de infección congénita.

Aportamos un nuevo caso de presentación neonatal, simulando infección congénita, y que evolucionó como una encefalopatía subaguda hasta su fallecimiento a los cuatro meses por insuficiencia respiratoria.

Caso Clínico

Se trata de una recién nacida que ingresó procedente de quirófano de partos por distrés respiratorio. Correspondía a la primera gestación de padres sanos (edad materna 28

años y edad paterna 32 años). El embarazo siguió los controles rutinarios, con serologías maternas a toxoplasma, herpes, lúes, rubéola, VIH y VHB negativas. La madre presentó micosis cutánea en el primer mes que trató con flutrimazol tópico y cuadro catarral al cuarto mes que no recibió tratamiento. El parto se inició de modo espontáneo a las 38 semanas y terminó en cesárea por presentación de cara y no progresión. Amniorrexis intraparto con líquido amniótico normal y test de Apgar de 7 y 8 al minuto y 5 minutos, respectivamente.

En los antecedentes familiares destacaba consanguinidad en grado lejano de los padres, siendo tres de los cuatro abuelos nacidos en la misma población y un cuarto nacido en una población muy cercana. Asimismo, una prima hermana de la niña presentaba encefalopatía de inicio temprano (primer mes de vida), con diagnóstico de sospecha de enfermedad de Pelizeaus-Merzbacher.

Los datos somatométricos al nacimiento fueron: peso de 2.450 gr. (P10), talla de 45 cm. (P10) y perímetro craneal de 33 cm. (P25).

La exploración física no identificó rasgos dismórficos, destacando distrés respiratorio (escala de Silverman-Anderson 6), hepatoesplenomegalia a 2 cm. bajo parrilla costal, hipotonía axial, reflejo de Moro incompleto y pobre reflejo de succión.

A las pocas horas de vida presentó fiebre de 38°C junto con empeoramiento del distrés respiratorio precisando ingreso en UCI neonatal y tratamiento con presión positiva continua en la vía aérea (CPAP) binasal durante 48 horas. La radiografía de tórax mostró infiltrado micronodular bilateral con adecuada expansión pulmonar y en el hemograma presentaba trombopenia (60.000 plaquetas), con normalidad de las series blanca y roja, por lo que la sospecha inicial fue de infección respiratoria, iniciándose antibioterapia empírica, que se mantuvo durante 10 días. El hemocultivo previo fue negativo. Posteriormente, evolucionó como neumopatía crónica dependiente de oxígeno, manteniendo en Rx de tórax seriadas infiltrado micronodular bilateral, con aspecto de "neumonitis vírica". Se realizó ecocardiografía, que fue normal. La trombopenia se mantuvo durante los primeros días de vida, no precisando transfusión de plaquetas y resolviéndose de manera espontánea a la semana de vida. Presentó una GOT (transaminasa glutámico oxalacética) discretamente elevada (61 U/ml), con los demás parámetros analíticos normales. La ecografía abdominal, realizada por hepatoesplenomegalia, fue normal.

Desde el nacimiento se evidenció afectación neurológica, con hipotonía axial, escasa apertura ocular espontánea y pobre reflejo de succión, precisando alimentación por sonda nasogástrica. En torno a los 10 días de vida comen-

zó con hiperexcitabilidad y crisis de llanto, temblores de extremidades superiores y mirada perdida, realizándose ecografía cerebral que mostró múltiples calcificaciones periventriculares, con aumento de ecogenicidad difusa bilateral, más llamativa a nivel talámico. A los 12 días de vida se realiza TAC craneal (Figuras 1 y 2) que confirmó múltiples calcificaciones periventriculares en la vecindad de astas frontales, occipitales y cuerpos ventriculares, ventriculomegalia y disminución de la intensidad de sustancia blanca. El LCR mostró recuento linfocitario elevado (70 linfocitos/mm³). El EEG fue normal. Se realizó fondo de ojo con resultado normal.

FIGURA 1. TAC a los 12 días de vida mostrando calcificaciones periventriculares.

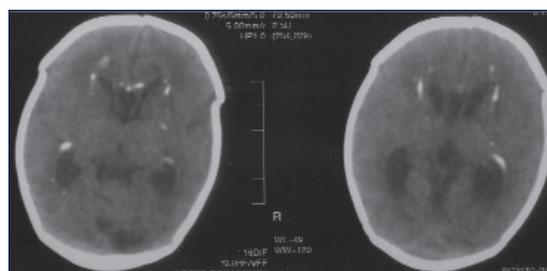
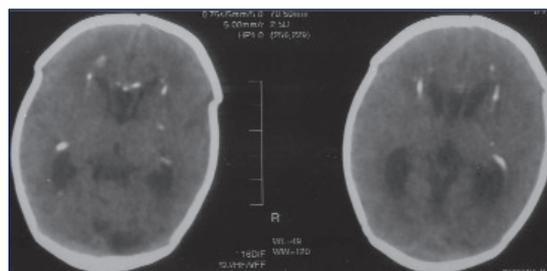


FIGURA 2. TAC. Calcificaciones periventriculares, ventriculomegalia y disminución de intensidad de la sustancia blanca.



Ante estos hallazgos (trombopenia, hepatoesplenomegalia, linfocitosis en LCR y calcificaciones intracraneales) se llevó a cabo un amplio despistaje para infección congénita con serologías a la madre y al recién nacido, realizado en nuestro hospital, todo ello con resultados negativos: lúes (RPR y hemaglutinación pasiva), VIH, VHB y VHC negativas. IgG e IgM a toxoplasma y CMV negativas. Rubéola, herpes y virus de Epstein-Barr: IgG positiva, IgM negativa.

Detección de antígeno viral para citomegalovirus (CMV) en orina en nuestro hospital de referencia (2 muestras): negativa.

A pesar de estos resultados, y dado que el cuadro era altamente sugerente de infección congénita, se remitieron muestras de la paciente al Centro Nacional de Microbiología, con los siguientes resultados:

- LCR: PCR para VHS, VVZ, CMV, VEB, enterovirus, sarampión, parvovirus B19 y herpesvirus humano tipo 6: Negativas.
- Sangre: PCR para CMV, VEB, herpesvirus humano tipo 6, 7 y 8: Negativas.
- Cultivo para CMV en orina (técnica de Shell-Vial): Negativo.

Dada la negatividad del despistaje infeccioso, se realizó también primer nivel de estudio metabólico, con amonio y pirúvico normales, ácido láctico discretamente elevado, aminoácidos en sangre normales y aminoácidos y ácidos orgánicos en orina normales.

Al mes de vida, se realizó RMN cerebral (Figuras 3 a 8) que evidenció importante hiperintensidad difusa de la sustancia blanca periventricular y en ambos lóbulos temporales de forma generalizada, sugestivas de destrucción de mielina, retraso en la mielinización a nivel supra e infratentorial, atrofia cortico-subcortical con dilatación del sistema ventricular y aumento de los surcos y pequeñas calcificaciones periventriculares en forma de nódulos hiperintensos en T1 e hipointensas en T2.

FIGURA 3. RMN al mes de vida. Corte sagital en T2 que muestra importante atrofia de tronco cerebral y cerebelo y aumento de señal de sustancia blanca.

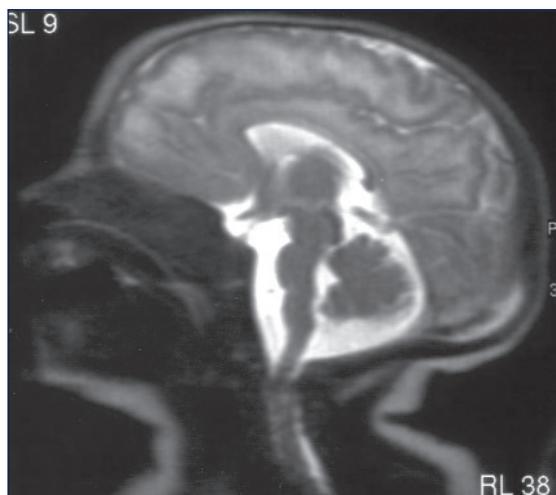
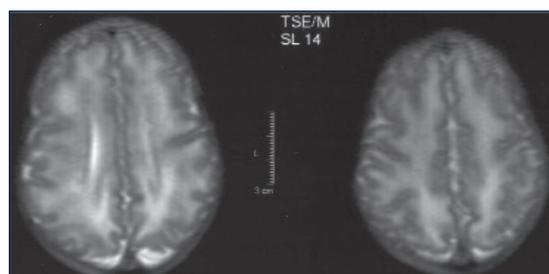
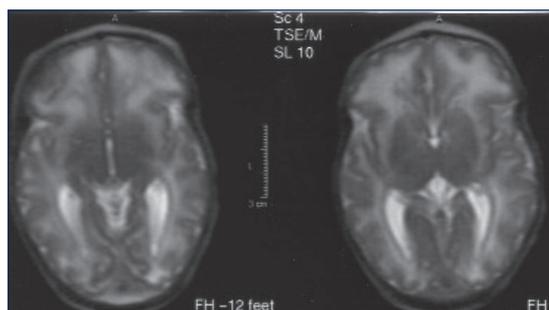
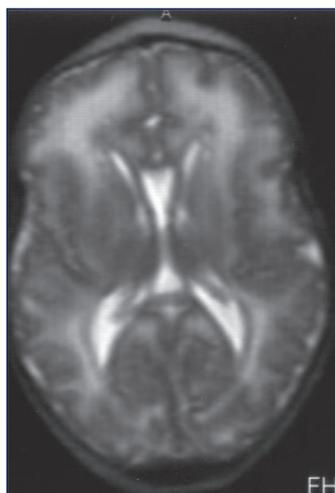
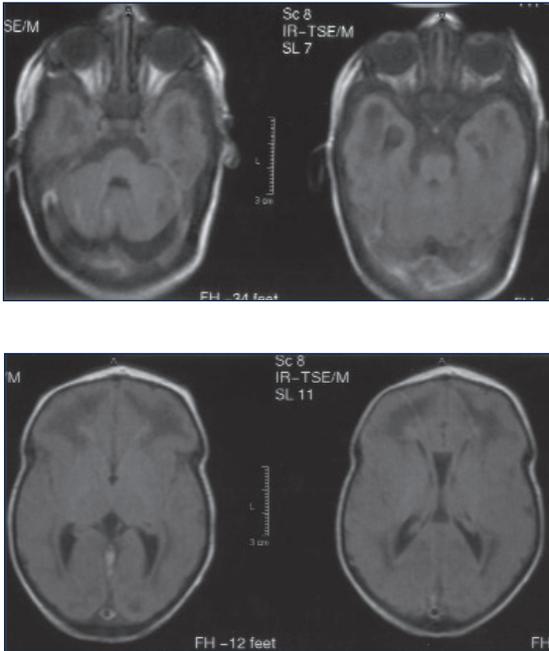


FIGURA 4, 5 y 6. Cortes axiales de RMN en T2, mostrando aumento de señal de sustancia blanca (leucodistrofia)



La niña permaneció ingresada durante un mes y medio, en que se decidió el alta hospitalaria. Precisaba sonda nasogástrica para alimentación y oxigenoterapia en gafas nasales. La irritabilidad había aumentado de manera progresiva durante el ingreso, presentando hipersensibilidad a mínimos estímulos, con aparición de rigidez y espasticidad y tendencia al opistótonos durante los episodios de irritabilidad, que planteaban dudas con cuadro convulsivo. Sin em-

FIGURAS 7 y 8. Cortes axiales a nivel de lóbulos temporales y frontales, donde se aprecia la hipodensidad de la sustancia blanca que llega a casi densidad LCR, lesiones quísticas.



bargo, el EEG fue normal en dos ocasiones. El contacto visual y afectivo era pobre.

Con los datos disponibles hasta el momento se realizó diagnóstico clínico de síndrome pseudo-TORCH, informando a los padres de un riesgo de recurrencia de un 25% en cada embarazo.

En sucesivas revisiones ambulatorias, se evidenció enlentecimiento en el crecimiento cefálico, con perímetro craneal de 37 cm. a los 4 meses (< P3). El peso y la talla se mantuvieron en torno a P3-P10. A los 3 meses realiza tomas por succión. Las crisis de llanto e irritabilidad fueron en aumento, por lo que se inició tratamiento con fenobarbital a los 3 meses y medio. No presentaba sonrisa social y el contacto visual y afectivo era pobre. Seguía con neumopatía crónica dependiente de oxígeno, con infiltrado micronodular bilateral.

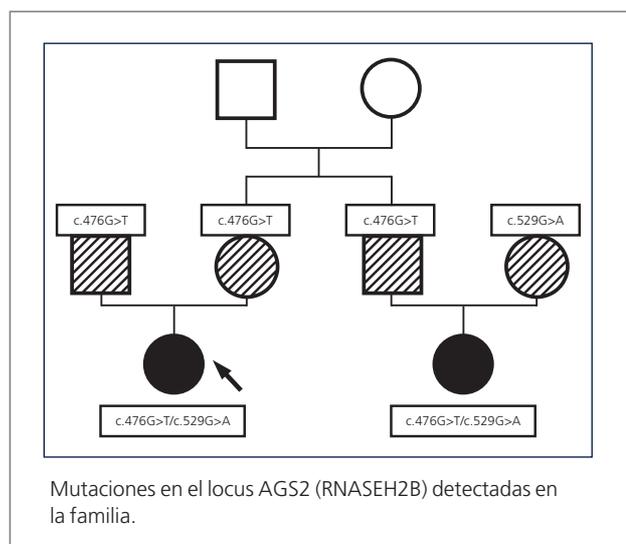
A los 4 meses ingresó por fiebre y crisis de irritabilidad alternando con periodos de somnolencia. La exploración no evidenció focalidad infecciosa, salvo exantema maculopapuloso que desaparecía a la presión y que afectaba a tronco, extremidades y plantas de los pies. El hemograma mostró una fórmula leucocitaria y PCR normal. El hemocultivo fue negativo. Había aumentado la dificultad respiratoria y la hepatoesplenomegalia (4-5 cm. bajo parrilla costal),

con aumento de transaminasas (GOT 305 U/ml y GPT 241 U/ml), GGT y resto de bioquímica normales. La ecografía abdominal mostró hepato-esplenomegalia, con sinusoides en hilio esplénico, compatible con hipertensión portal. Las crisis de irritabilidad dieron paso a somnolencia progresiva, que evolucionó a coma y parada cardiorrespiratoria.

Tras su fallecimiento, acude a consulta de neuropediatría de nuestro centro la prima hermana de la fallecida. Con un año de vida presentaba encefalopatía grave, que se había iniciado aproximadamente al mes de vida, tras un periodo de normalidad desde el nacimiento. En el momento de la consulta, al año de vida, presentaba microcefalia y tetraparesia espástica. Había sido estudiada en otro centro, sospechándose inicialmente infección congénita por CMV, que fue descartada. El último diagnóstico de sospecha era de leucodistrofia, tipo Pelizeaus-Merzbacher. En nuestro centro se realizó TAC craneal, que puso en evidencia calcificaciones intracraneales y RMN que evidenció alteración de la sustancia blanca. Se demostró linfocitosis y aumento de alfa-interferón en LCR. El estudio genético-molecular demostró mutación heterocigota c.529G>A y c.476G>T para el Síndrome de Aicardi-Goutières (AGS2) (RNASEH2B).

Más adelante, se realizó estudio a los padres de nuestra paciente, que demostró que ambos eran heterocigotos para la mutación c.476G>T en el gen AGS2 (RNASEH2B), y por tanto, portadores del síndrome de Aicardi-Goutières, lo que permitió un adecuado diagnóstico e información del riesgo de recurrencia, que ya había sido anticipada.

El árbol genealógico queda en nuestro caso tal y como se muestra en la figura:



Discusión y Comentarios

Cuando nació nuestra paciente, en abril de 2004, nuestro hospital iniciaba su participación en el Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas (ECEMC) y la investigación genética sobre este síndrome estaba sufriendo un ascenso exponencial.

Los estudios de Y. Crow publicados en 2000 y 2003, describiendo el hallazgo del primer locus genético para el AGS (AGS1) en el cromosoma 3p21¹ y la demostración de que la encefalitis Cree era alélica con el AGS², sugerían que el AGS y el síndrome pseudo-TORCH eran en realidad la misma enfermedad. En 2006 se describe el segundo locus para el AGS en el cromosoma 13q14-21³ y se demuestra que la exonucleasa TREX1 es el gen AGS1⁴. Posteriormente, y también en 2006⁵, se demuestra que el gen AGS2 es la subunidad B de la ribonucleasa H2 (RNASEH2B), hallazgo que a su vez permite identificar los otros dos locus descritos hasta este momento en las otras dos subunidades de dicha ribonucleasa: el gen AGS3 (RNASEH2C) en el cromosoma 11q13.2 y el gen AGS4 (RNASEH2A) en el cromosoma 19p13.13, éste último hallado en una familia española aportada por un grupo colaborador del ECEMC⁶.

Con el descubrimiento de los genes implicados en la producción de este síndrome, se postula un mecanismo patogénico según el cual la mutación de los mismos daría lugar a una "fenocopia" de infección vírica congénita o sus secuelas. Efectivamente, el complejo de ribonucleasas RNASEH2 (AGS 2,3 y 4) y la exonucleasa TREX1 (AGS1) estarían implicadas en suprimir los ácidos nucleicos producidos durante la apoptosis, por lo que un fallo en este proceso resultaría en la activación del sistema inmune. Esta hipótesis explicaría el fenotipo superpuesto del AGS con la infección congénita y algunos aspectos del lupus eritematoso sistémico, en donde la respuesta inmune innata mediada por alfa-interferón es desencadenada por ácidos nucleicos virales y del huésped, respectivamente.

Por último, en octubre de 2007⁷, se publica el estudio clínico y molecular de una larga cohorte (127 familias con diagnóstico clínico de AGS, reclutadas internacionalmente), que delimita el espectro fenotípico del AGS y sugiere una estrategia coherente para el screening molecular de este heterogéneo síndrome.

Con respecto a la presentación clínica del síndrome, según los datos de este estudio, la mayoría de los niños afectados (100 de 123) nacieron con un peso y perímetro craneal normales y fueron dados de alta precozmente tras el parto. Sólo un 18% de los casos (23 niños), estaban afectados al nacimiento y requirieron tratamiento inmediato. La forma de presentación neonatal incluía exploración neuro-

lógica anormal, nerviosismo y dificultades en la alimentación. Ocho presentaron convulsiones neonatales y quince tuvieron hepatoesplenomegalia y/o aumento de enzimas hepáticas. En quince casos se detectó trombopenia, de los cuales cinco precisaron una o más transfusiones de plaquetas. Este fenotipo de presentación neonatal se asoció mayoritariamente a mutaciones en TREX1 (AGS1), con 19 casos.

Todos los demás niños presentaron un periodo variable libre de síntomas más allá de los primeros días de vida, seguido del inicio estereotipado subagudo de una encefalopatía grave caracterizada por irritabilidad, llanto inconsolable, pirexias estériles intermitentes (40%) y pérdida de habilidades. Estos episodios duraban habitualmente varios meses, tras los cuales la enfermedad se estabilizaba, no observándose progresión de la misma posteriormente. El fenotipo neurológico de todos los pacientes fue muy similar: espasticidad periférica, posturas distónicas, sobre todo de miembros superiores, hipotonía axial y pobre control cefálico. Hubo convulsiones en el 53% de los casos y algunos niños presentaban reacción de sobresalto al ruido imprevisto, siendo incierta, en varios casos, la diferenciación con epilepsia. Casi todos los pacientes presentaban daño neurológico y físico grave y microcefalia adquirida. La audición fue normal en la mayoría de los casos y la función visual varió de normal a ceguera cortical. El examen de las estructuras oculares fue normal. Se apreció eritema pernio (sabañones) en el 43% de los casos, sobre todo en pies, pero también en manos y orejas y muchos padres lo relacionaban con el frío. Otras anomalías más raramente detectadas fueron niveles elevados de autoanticuerpos, hipotiroidismo y DM insulín-dependiente.

Los hallazgos de laboratorio incluyen recuento elevado de linfocitos y aumento de alfa-interferón en LCR, que tienden a caer y normalizarse con la edad en ambos casos. Los niveles de alfa-interferón se encuentran elevados en casos con recuento linfocitario normal en estadios tempranos de la enfermedad (15 casos). También se ha detectado niveles aumentados de neopterinina en LCR, más elevados en estadios precoces y con tendencia a normalizarse con la edad.

Las técnicas de neuroimagen muestran calcificaciones intracraneales (Figuras 1 y 2), afectando a ganglios basales, núcleo dentado del cerebelo y sustancia blanca, en ocasiones con distribución periventricular, lo que refuerza la confusión con infección congénita. Hay que destacar que las calcificaciones no siempre son detectables con RMN, siendo la técnica de elección la TAC. La alteración de la sustancia blanca incluye leucodistrofia (Figuras 5 y 6), con hipodensidad en polos anterior y posterior de ventrículos la-

terales en casos leves y leucodistrofia frontotemporal con lesiones quísticas frontales en casos más graves (como las detectadas en nuestra paciente, figuras 7 y 8). Progresivamente aparece atrofia de la sustancia blanca cerebral, con importante atrofia del cerebelo y tronco cerebral (Figura 4).

En relación al diagnóstico genético-molecular, como ya se ha comentado anteriormente, se han identificado mutaciones en los siguientes genes:

- El gen de la exonucleasa TREX1 (AGS1): las mutaciones en este gen se han encontrado en el 25% de los casos, en la mayoría niños con presentación inmediata al nacimiento.
- RNASEH2B (AGS2): gen que codifica la subunidad B de la ribonucleasa H2. Se han encontrado 20 mutaciones distintas en este gen en el 40% de los casos, pero casi todos ellos presentaban al menos una mutación en los exones 2,6 y 7.
- RNASEH2C (AGS3): codifica la subunidad C de la ribonucleasa H2, detectándose mutaciones en el 14% de los casos, la mayoría de ellas en familias de origen pakistaní.
- RNASEH2A (AGS4): codifica la subunidad A de dicha ribonucleasa, y se ha detectado en 4% de los casos.

Por tanto, se propone un screening inicial, analizando el gen TREX1 y los exones 2,6 y 7 del gen RNASEH2B, con estudio adicional del RNASEH2C en familias de origen pakistaní, lo que permitiría identificar al 90% de los pacientes con mutaciones en uno de estos 4 genes.

En un 17% de los casos no se ha detectado mutación en ninguno de estos locus, por lo que se postula que al menos otro gen permanece sin identificar.

Con respecto a la correlación fenotipo/genotipo, las mutaciones en RNASEH2B (AGS2) se asociaron significativamente a edad de presentación más tardía (en varios casos posterior a los 12 meses), menor mortalidad (siete casos con supervivencia sin progresión de la enfermedad pasados los 18 años) y función intelectual relativamente preservada en seis pacientes. En cambio, la forma de presentación neonatal (23 casos) se asoció con mutaciones en TREX1 (AGS1) en 19 casos, mutaciones en RNASEH2C (AGS3) en tres casos y un caso con mutación RNASEH2A (AGS4). No hubo ningún caso de presentación neonatal con mutación en RNASEH2B (AGS2). Queremos destacar que la paciente que presentamos (no incluida en dicho estudio), tenía una mutación en el locus AGS2. Por tanto, si bien la mutación en AGS2 parece acompañarse de un fenotipo más "benigno", este no fue el caso de nuestra paciente, con presentación al nacimiento y la mala evolución ya descrita, con exitus a los 4 meses.

El diagnóstico diferencial hay que hacerlo principalmente con las infecciones congénitas, siendo fundamental descartar CMV, toxoplasmosis, rubéola, herpes simple y VIH. Ya se ha comentado que muchos de los casos de síndrome pseudo-TORCH son en realidad formas de inicio neonatal de AGS. Las alteraciones de la sustancia blanca, especialmente en los casos precoces y graves, pueden plantear dudas con leucoencefalopatías como la enfermedad de Alexander o de Pelizeaus-Merzbacher (recordemos que la prima hermana de nuestra paciente había sido etiquetada clínicamente con este último diagnóstico). Existen otros síndromes genéticos con calcificaciones intracraneales, si bien otras características asociadas hacen improbable su confusión con este síndrome.

El seguimiento de estos niños debe incluir una evaluación global del desarrollo, atendiendo especialmente a problemas en la alimentación y aporte nutricional adecuado, fisioterapia torácica y tratamiento de las complicaciones respiratorias y manejo de las convulsiones. Debe vigilarse también la aparición de otras características infrecuentes del síndrome: glaucoma, cardiomegalia, anticuerpos anormales, neuropatía desmielinizante periférica, glaucoma congénito, hipotiroidismo, diabetes mellitus insulín-dependiente y deficiencia transitoria de ADH.

Es muy importante la información genética a los padres, dado el riesgo de recurrencia del 25% en futuros embarazos. Una vez identificada la mutación causante de la enfermedad en una familia se puede realizar el estudio de portadores y también es posible el diagnóstico prenatal por análisis de ADN extraído de células fetales obtenidas por amniocentesis (15-18 semanas de gestación) o de muestra de vellosidades coriales (11-12 semanas). Posiblemente el problema principal resida en el manejo y envío de dichas muestras. También está disponible, aunque no en nuestro medio, el diagnóstico genético preimplantatorio.

Conclusión

Creemos que es muy importante el conocimiento de esta enfermedad por parte de los neonatólogos, ya que están documentados los frecuentes errores diagnósticos hasta que no nace un segundo niño afectado. Por tanto, la ausencia de una evidencia definitiva de infección congénita debe hacernos sospechar siempre este síndrome. El diagnóstico adecuado redundará en beneficio del paciente y su familia que, como siempre, es nuestro objetivo prioritario.

Referencias

1. Crow YJ, Jackson AP, Roberts E, van Beusekom E, Barth P, Corry P, Ferrie CD, Hamel BC, Jayatunga R, Karbani G, Kálmánchey R, Kelemen A, King M, Kumar R, Livingstone J, Massey R, McWilliam R, Meager A, Rittey C, Stephenson JB, Tolmie JL, Verrips A, Voit T, van Bokhoven H, Brunner HG, Woods CG. Aicardi-Goutières syndrome displays genetic heterogeneity with one locus (AGS1) on chromosome 3p21. *Am J Hum Genet.* 2000; 67(1):213-221.
2. Crow YJ, Black DN, Ali M, Bond J, Jackson AP, Lefson M, Michaud J, Roberts E, Stephenson JB, Woods CG, Lebon P. Cree encephalitis is allelic with Aicardi-Goutières syndrome: implications for the pathogenesis of disorders of interferon alpha metabolism. *J Med Genet.* 2003; 40(3):183-187.
3. Ali M, Highet LJ, Lacombe D, Goizet C, King MD, Tacke U, van der Knaap MS, Lagae L, Rittey C, Brunner HG, van Bokhoven H, Hamel B, Oade YA, Sanchis A, Desguerre I, Cau D, Mathieu N, Moutard ML, Lebon P, Kumar D, Jackson AP, Crow YJ. A second locus for Aicardi-Goutières syndrome at chromosome 13q14-21. *J Med Genet.* 2006; 43(5):444-450.
4. Crow YJ, Hayward BE, Parmar R, Robins P, Leitch A, Ali M, Black DN, van Bokhoven H, Brunner HG, Hamel BC, Corry PC, Cowan FM, Frints SG, Klepper J, Livingston JH, Lynch SA, Massey RF, Meritet JF, Michaud JL, Ponsot G, Voit T, Lebon P, Bonthron DT, Jackson AP, Barnes DE, Lindahl T. Mutations in the gene encoding the 3'-5' DNA exonuclease TREX1 cause Aicardi-Goutières syndrome at the AGS1 locus. *Nat Genet.* 2006; 38(8):917-920.
5. Crow YJ, Leitch A, Hayward BE, Garner A, Parmar R, Griffith E, Ali M, Semple C, Aicardi J, Babul-Hirji R, Baumann C, Baxter P, Bertini E, Chandler KE, Chitayat D, Cau D, Déry C, Fazzi E, Goizet C, King MD, Klepper J, Lacombe D, Lanzi G, Lyall H, Martínez-Frías ML, Mathieu M, McKeown C, Monier A, Oade Y, Quarrell OW, Rittey CD, Rogers RC, Sanchis A, Stephenson JB, Tacke U, Till M, Tolmie JL, Tomlin P, Voit T, Weschke B, Woods CG, Lebon P, Bonthron DT, Ponting CP, Jackson AP. Mutations in genes encoding ribonuclease H2 subunits cause Aicardi-Goutières syndrome and mimic congenital viral brain infection. *Nat Genet.* 2006; 38(8):910-916.
6. Sanchis A, Cerveró L, Bataller A, Tortajada JL, Huguet J, Crow YJ, Ali M, Higuete LJ, Martínez-Frías ML. Genetic syndromes mimic congenital infections. *J Pediatr.* 2005; 146(5):701-705.
7. Rice G, Patrick T, Parmar R, Taylor CF, Aeby A, Aicardi J, Artuch R, Montalto SA, Bacino CA, Barroso B, Baxter P, Benko WS, Bergmann C, Bertini E, Biancheri R, Blair EM, Blau N, Bonthron DT, Briggs T, Brueton LA, Brunner HG, Burke CJ, Carr IM, Carvalho DR, Chandler KE, Christen HJ, Corry PC, Cowan FM, Cox H, D'Arrigo S, Dean J, De Laet C, De Praeter C, Dery C, Ferrie CD, Flintoff K, Frints SG, Garcia-Cazorla A, Gener B, Goizet C, Goutières F, Green AJ, Guet A, Hamel BC, Hayward BE, Heiberg A, Hennekam RC, Husson M, Jackson AP, Jayatunga R, Jiang YH, Kant SG, Kao A, King MD, Kingston HM, Klepper J, van der Knaap MS, Kornberg AJ, Kotzot D, Kratzer W, Lacombe D, Lagae L, Landrieu PG, Lanzi G, Leitch A, Lim MJ, Livingston JH, Lourenco CM, Lyall EG, Lynch SA, Lyons MJ, Marom D, McClure JP, McWilliam R, Melancon SB, Mewasingh LD, Moutard ML, Nischal KK, Ostergaard JR, Prendiville J, Rasmussen M, Rogers RC, Roland D, Rosser EM, Ros-tasy K, Roubertie A, Sanchis A, Schiffmann R, Scholl-Burgi S, Se-al S, Shalev SA, Corcoles CS, Sinha GP, Soler D, Spiegel R, Stephenson JB, Tacke U, Tan TY, Till M, Tolmie JL, Tomlin P, Vagnarelli F, Valente EM, Van Coster RN, Van der Aa N, Vanderver A, Vles JS, Voit T, Wassmer E, Weschke B, Whiteford ML, Willemsen MA, Zankl A, Zuberi SM, Orcesi S, Fazzi E, Lebon P, Crow YJ. Clinical and molecular phenotype of Aicardi-Goutières syndrome. *Am J Hum Genet.* 2007; 81(4):713-725.