

**VILNIAUS UNIVERSITETAS
MEDICINOS FAKULTETAS**

Baigiamasis darbas

Aicardi-Goutières sindromas. Atvejų aprašymas ir literatūros apžvalga

Aicardi-Goutières Syndrome. Case Study and Literature Review

Studentas/ė (vardas, pavardė), grupė: **Barbora Žukaitė** VI kursas, 5 gr.

Katedra/ Klinika kurioje ruošiamas ir ginamas darbas
Vaikų ligų klinika

Klinikinės medicinos instituto

Darbo vadovas

Doc. dr. Jurgita Grikinienė

(pedagoginis vardas, mokslo laipsnis, vardas, pavardė)

Katedros arba Klinikos vadovas

prof. dr. Augustina Jankauskienė

(pedagoginis vardas, mokslo laipsnis, vardas, pavardė)

2023-05-19

Studento elektroninio pašto adresas

barbora.zukaite@mf.stud.vu.lt

1. SANTRAUKA

Aicardi-Goutières sindromas yra reta genetinė, progresuojanti, neurodegeneracinė interferono sintezės sutrikimo sąlygota autouždegiminė liga, pasireiškianti sisteminiu organizmo uždegimu ir heterogeniniu neurologiniu pažeidimu. Šio sindromo etiopatogenezė remiasi iki šiol atrastų 9 genų (TREX1, RNASEH2A, RNASEH2B, RNASEH2C, SAMHD1, ADAR1, IFIH1, LSM11 ir RNU7-1) mutacijomis, pagal kurias sindromas skirstomas į atskirus 9 tipus, turinčius savitą klinikinį fenotipą. Klinikinis ligos vaizdas yra daugialypis, daugiausia pasireiškiantis neurologine simptomatika, pakitimais galvos smegenų baltojoje medžiagoje bei pamato branduoliuose. Darbe pristatyti du Aicardi-Goutières sindromo 7 tipo klinikiniai atvejai. Išvados: Remiantis moksline literatūra bei nagrinėtais atvejais, tai labai retas genetinis sindromas, kurio diagnostika yra apsunkinta dėl klinikinio heterogeniškumo bei panašumo su kitomis interferonopatijomis, leukodistrofijomis ar įgimtomis infekcijomis. Šiuo metu klinikinėje praktikoje nėra vieno standartizuoto gydymo, jis yra individualus kiekvienam pacientui. Yra itin didelis tolimesnių mokslinių tyrinėjimų poreikis šia tema.

Raktažodžiai: Aicardi-Goutières sindromas; I tipo interferonopatijos.

SUMMARY

Aicardi-Goutières syndrome is a rare, genetic, progressive neurodegenerative autoinflammatory disorder, caused by dysfunctional interferon synthesis and characterised by systemic inflammation as well as heterogeneous neurological damage. The current aetiopathogenesis of this syndrome is based on mutations in recently discovered 9 genes (TREX1, RNASEH2A, RNASEH2B, RNASEH2C, SAMHD1, ADAR1, IFIH1, LSM11, and RNU7-1), thus dividing it into 9 different types, each presenting a distinct clinical phenotype. Although the clinical picture is diverse, the main symptomatology is neurological, resulting from the changes in the white matter as well as the basal ganglia. Two clinical cases of Aicardi-Goutières syndrome type 7 are presented here. Conclusions: According to the scientific literature and the cases studied, this is a rare genetic syndrome, the diagnosis of which is complicated by clinical heterogeneity and similarity with other interferonopathies, leukodystrophies or congenital infections. At the moment there is not one single standardized mode of treatment of this disorder, it is individualised to each patient. There is also a critical need for further research on this topic.

Key words: Aicardi-Goutières syndrome; type I interferonopathies.

2. ĮVADAS

Aicardi-Goutières sindromas (toliau – AGS) yra reta genetinė autouždegiminė, neurodegeneracinė interferonopatija, pasireiškianti pertekline interferono sinteze ir dėl to kylančiu sisteminiu uždegimu bei heterogeniniu neurologiniu pažeidimu. (1) Nukleorūgščių metabolizmo mechanizmus koduojančiuose genuose atsiradusios genetinės pažeidimos sukelia interferono sintezės sutrikimus, o tai lemia sunkius organų pažeidimus. (2) Ši reta genetinė liga pasižymi progresuojančiu neurologiniu pažeidimu, galvos smegenų pamato branduolių (bazalinių ganglijų) bei baltosios medžiagos kalcifikacija, leukoenceopatija bei sisteminiu uždegimu. (3)(4)

AGS sindromas yra naujas ir ne iki galo išnagrinėtas sindromas, atrastas tik XXa. pabaigoje. 1984 metais du prancūzų kilmės pediatrai, besispecializuojantys vaikų neurologijoje, Jean Aicardi ir Françoise Goutières aprašė ankstyvą encefalopatiją, pasireiškusią kartu su pamato branduolių kalcifikacija, baltosios smegenų medžiagos pakitimais bei lėtine cerebrospinalinio skysčio limfocitoze aštuoniems vaikams. Gydytojams išsiaiškinus, jog panašūs požymiai pasireiškė ir kitiems šeimos vaikams ir žinant, jog vaikai gimė iš giminingos santuokos bei sergant vaikų motinoms kilo įtarimas, jog šis sutrikimas gali būti paveldimas autosominiu recesyviniu būdu. Pirmoji geno, sukeliančio AGS sindromo pasireišimą, lokalizacija 3p21 chromosomoje buvo atrasta 2000-aisiais metais, tuo pat metu buvo nustatyta, jog AGS klinikinį fenotipą sukelti gali ne vieno, o net kelių skirtingų genų mutacijos. 2006 m., sparčiai besivystant AGS tyrimams, buvo identifikuoti dar keturi genai, kurių mutacijos pasireiškė AGS klinikinio fenotipu. 2007 metais buvo atrasta, jog retais atvejais AGS gali kilti dėl de novo genų mutacijų. (5) Šiuo metu yra žinomi 9 AGS tipai, lemiami iki šiol atrastų 9 genų (TREX1, RNASEH2A, RNASEH2B, RNASEH2C, SAMHD1, ADAR1, IFIH1, LSM11 ir RNU7-1) mutacijų (35). Tikslinga AGS sindromo diagnostika yra labai svarbi, kadangi ligos klinikiniai požymiai primena įgimtos virusinės infekcijos sukeltus padarinius vaisiui, todėl AGS dažnai gali likti nedidžiuotas.

Darbo tikslas: išanalizuoti bei pateikti retos vaikų neurologinės ligos – Aicardi-Goutières sindromo - dviejų pacientų, turinčių tą patį sindromo tipą, tačiau skirtingą klinikinį jo pasireišimą bei gydymą, klinikinius atvejus bei atlikus išsamią mokslinių straipsnių bei šaltinių analizę, pristatyti ligos etiopatogenezę, klinikinį pasireišimą, diagnostikos ypatybes bei gydymo galimybes.

3. KLINIKINIŲ ATVEJŲ APRAŠYMAS

3.1. I Klinikinis atvejis:

5 metų ir 5 mėnesių amžiaus pacientas, diagnozuotas ir gydomas VULSK Pediatrijos centro Vaikų neurologijos skyriuje.

Gyvenimo ir ligos anamnezė: Pirmas vaikas. Gimęs laiku, vakuomo pagalba. Gimimo svoris - 2900g, Apgar skalėje įvertintas 7/9b. Skiepytas pagal nacionalinę imunoprofilaktikos programą.

2 mėnesių amžiuje atsirado dėmės liemens odoje, 7 mėnesių amžiaus konsultuotas gydytojo dermatologo, buvo diagnozuota mastocitozė, stebimas dermatologų.

Ligos simptomai atsirado, kai berniukui buvo vieneri metai. Pasireiškė palaipsniui blogėjantis vaikščiojimas, ryškėjo stiebimasis ant kojų pirštų, kojų spazmiškumas, tapo sunku sėdėti, ropoti, nustojo vaikščioti, nebegalėjo atsistoti. Berniukui taip pat buvo nustatytas kalbos ir pažintinių funkcijų nežymus sutrikimas.

Šeimos anamezė: tėvai ir jaunesnė sesuo sveiki, giminėje panašių atvejų nebuvo.

Tyrimai: Atlikus galvos smegenų magnetinio rezonanso tyrimą stebėti peri/paraventrikuliariai bei subkortikaliai apibus pakitusio hiperintensinio intensyvumo židiniai – galimai demielinizaciniai pakitimai.

1 metų 3 mėnesių amžiuje atlikus genetinį tyrimą naujos kartos sekoskaita, nustatytas heterozigotinis klinikinės reikšmės IFIH1 geno 11 egzono DNR sekos variantas c.2276A>G, vaikui diagnozuotas Aicardi-Goutières sindromas (7 tipo).

Klinikinė diagnozė: Aicardi-Goutières sindromas (7 tipo); Spazminė paraplegija; Mišrūs specifinis raidos sutrikimas; Mastocitozė.

Gydymas ir ligos eiga: 1 metų 5 mėnesių amžiuje, remiantis literatūros duomenimis, pradėtas gydymas JAK inhibitoriumi ruksolitiniu 2,5 mg du kartus per dieną, taikytas reabilitacinis gydymas. Vėliau, dėl išliekančio ryškaus kojų raumenų spazmiškumo kartotinai atliktos Botulino toksino A injekcijos į kojų raumenis, po gauto gydymo spazmiškumas sumažėdavo, palengvėdavo žengimas, sumažėdavo stiebimasis. Palaipsniui vėl galėjo sėdėti, ropoti, žengti su pagalba, bet dėl išliekančio žymaus kojų spazmiškumo 3 metų ir 5 mėnesių amžiuje pacientui atlikta neurochirurginė operacija, skirta kojų spazmiškumui sumažinti – selektyvi dorzalinė rizotomija (Rhizotomia dorsalis L1, L2, L3, L4, L5, S1 bilateralis selectyva). Po operacijos kojų raumenų tonusas ženkliai sumažėjo. 2022 metais taikytos pakartotinės botulino

toksino injekcijos, serijinis kojų gipsavimas. Pacientui reguliariai taikytas reabilitacinis gydymas.

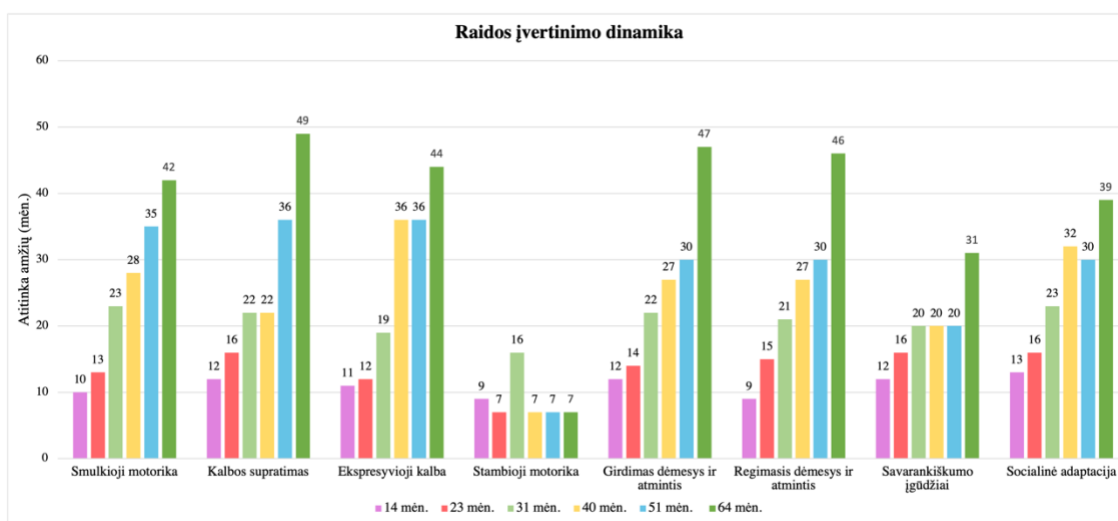
Gydymo eigoje stebimas klinikinio ir radiologinio ligos progresavimo sustojimas, berniukas įgyja naujų psichomotorikos įgūdžių, būklė ir raida gerėja, ypač pažintinė ir kalbos. Berniukas gali sėdėti, pasikelti ant kelių prie atramos, žengti vedamas ar su vaikštyne, tačiau tolimesnio stambiosios motorikos progreso nėra.

Vaizdinių tyrimų dinamika:

- 1 metų amžiuje atliktame galvos ir nugaros smegenų magnetinio rezonanso tomografijos (MRT) tyrime stebėti peri/ventrikuliariai bei subkortikaliai apibus pakitusio hiperintensinio intensyvumo židiniai, diferentijuotina tarp demielinizacinių pakitimų bei poūmio uždegiminio proceso.
- Galvos smegenų MRT tyrime po 1 ir 2 metų - vaizdas be dinamikos, progresavimo požymių nėra.
- 5 metų ir 4 mėnesių amžiaus pacientui atlikus galvos smegenų MRT stebima pamato branduolių srityje dešinėje ir subkortikaliai apibus smulkūs kalcinatai. Lyginant su ankstesniais MRT, leukoencefalopatiniai pakitimai baltojoje medžiagoje regresuoja, išlieka nedidelės hiperintensinės zonos periventrikuliariai prie priekinių ragų bei pavieniai židiniai subkortikaliai.

Raidos vertinimas

DISC metodika įvertintos atskiros raidos sritys nuo 1 iki 5 metų amžiaus rodo paciento progresą smulkiosios motorikos, kalbos supratimo, ekspresyvosios kalbos, girdimo bei regimojo dėmesio ir atminties, savarankiškumo įgūdžių bei socialinės adaptacijos srityse. Progreso nestebima tik stambiosios motorikos raidos srityje. (žr. 1 paveikslas)



1 paveiklas. Paciento raidos stebėseną dinamikoje.

Dabartinis gydymas: šiuo metu pacientui taikomas gydymas ruxolitiniu 10 mg x 2k/d (1 mg/kg/p). Dozė yra didinama augant paciento svoriui. Medikamentą pacientas toleruoja gerai, nepageidaujamų reakcijų nebuvo.

Dabartinė būklė: 5 metų ir 5 mėnesių amžiaus pacientas kalba sakiniais, kalba neaiški. Vaikas kontaktiškas, supratingas, užduotis vykdo. Vartosi, sunkiai atsisėda, pasėdi, ropoja, pasikelia ant kelių prie atramos, gali klūpėti. Atsistojant reikalinga vidutinė-minimali pagalba, geba stovėti prilaikomas, ištiesęs klubus, kelius. Žingsniuoja prilaikomas už rankų ar vaikštyneje, kojas stato ant pirštų, jas rotuoja į vidų. Lygiu paviršiumi su vaikštyne eina apie 30 metrų nesustodamas, ant bėgtakio įsikibęs į turėklus apie dvi minutes. Apsitarnavimas – valgo su vidutine pagalba. Asmens higienoje reikalinga maksimali pagalba. Rankas kelia, bet nepilnai. Dubens organų kontrolė susiformavusi. Kojų raumenų tonusas padidėjęs, d>k. Sausgyslių kairės girmelės refleksai +-, dešinės girmelės ++, rankose ++, d=k. Stebima ribota čiurnos dorsofleksija, kontraktūra. Stambioji motorika atitinka IV lygį pagal GMFCS.

Berniukui nustatytas sunkus neįgalumo lygis. 2020 metų rugsėjį pradėjo lankyti vaikų darželį, ten adaptavosi gerai.

3.2. II Klinikinis atvejis

11,5 metų pacientas, gydomas VULSK Pediatrijos centro Vaikų neurologijos skyriuje.

Gyvenimo ir ligos anamnezė: Pirmas vaikas. Gimė laiku, išnešiotas. Skiepytas tik iki 4 mėnesių amžiaus. 4 mėn. amžiaus pacientui atsirado pirmieji židininiai motosensoriniai epilepsijos priepuoliai su suvokimo sutrikimu, trunkantys iki 3 minučių, pasireiškę galvos ir akių sukimu į dešinę pusę, horizontaliu nistagmu. Priepuoliai dažnai kartodavosi serijomis, sąmonė priepuolių metu būdavo dalinai sutrikusi.

Raida ir neurologinė būklė – norma.

Šeimos anamnezė: mamos giminėje yra buvę operuotų galvos smegenų tumorų, odos pakitimų. Tėvai ir jaunesnė sesuo sveiki.

Tyrimai: Elektroencefalogramoje (EEG) fiksuotas epilepsiforminis aktyvumas kairėje temporokcypitalinėje zonoje. Atliktas galvos smegenų magnetinio rezonanso tyrimas – be pokyčių.

Klinikinė diagnozė: Židininė kriptogeninė (neaiškios etiologijos) epilepsija.

Gydymas ir ligos eiga: Taikytas gydymas karbamazepinu, vaproinine rūgštimi, vigabatrinu, nitrazepamu, topiramatu, lamotriginu, levetiracetamu, klonazepamu, metilprednizolono pulsterapija – pacientui pasireiškė arba dalinis efektas (priepuoliai trumpam išnykdavo) arba jokio efekto. Kartojosi dieniniai ir naktiniai židininiai priepuoliai iki 10 kartų per dieną ir 10 per naktį.

5-erių metų amžiuje atlikus galvos smegenų magnetinio rezonanso tyrimą (MRT) pastebėta kairėje TO-insulos dalyje dezorganizuotos, sustorėjusios žievės zona, subkortikaliai baltoji smegenų medžiaga sumažėjusios apimties, glioziška pakitusi, su cistine degeneracija. Kairysis hipokampus sumažėjusios apimties, atrofiniai skleroziniai pakitimai.

Neurologinė būklė: nežymus dešinėsios kojos motorikos sutrikimas, švelni centrinė veidinio nervo parėzė dešinėje

Raida: stambioji motorika – 40 %, smulkioji motorika – 38 %, kalbos supratimas – 41 %, ekspresyvioji kalba – 33 %, girdimasis dėmesys ir atmintis – 40 %, regimasis dėmesys ir atmintis - 40 %, savarankiškumas – 81 %, socialinė adapacija – 62 %. Diagnozuotas specifinis mišrus raidos sutrikimas.

6,5 metų amžiuje atlikta intelekto IQ vertinimas: verbalinis IQ – 60, neverbalinis IQ – 56, bendras IQ – 54. Diagnozuotas Lengvas protinis atsilikimas.

Elektroencefalogramose – židininis epilepsinis aktyvumas kairėje temporaliai su išplitimu į visą kairįjį pusrutulį.

Gydymas: paskyrus gydymą Okskarbazepinu, priepuoliai išnyko beveik metams, vėliau atsinaujino dieniniai židininiai motosensoriniai priepuoliai be suvokimo sutrikimo po keletą per dieną.

8 metų galvos MRT – be dinamikos.

8-erių metų pacientui buvo atlikta galvos smegenų neurochirurginė operacija dėl vaistams rezistentiškos epilepsijos – kairiosios temporalinės skilties rezekcija. Rezekuoto audinio histologiniu tyrimu nustatyta subependiminė gigantinių ląstelių astrocitoma (SEGA).

Po operacijos priepuoliai kelias savaites tapo redukuoti, retesni (1-4k/p), vėliau vėl tapo ankstesnio pobūdžio, tačiau pagerėjo susikaupimas, mokymasis, supratingumas.

9-erių metų amžiuje pacientui atlikus viso egzomo sekoskaitos tyrimą nustatytas heterogeninis splaisingo variantas IFIH1 geno 10 introne, lemiantis Aicardi-Goutières sindromą (7 tipo).

EEG registruotas židininis epilepsiforminis aktyvumas kairėje hemisferoje: okcipitaliai, temporaliai, centro-frontaliai.

Klinikinė diagnozė: Aicardi-Goutières sindromas (7 tipo); Židininė struktūrinė gydymui atspari epilepsija; Lengvas protinis atsilikimas; Subependiminė gigantinių ląstelių astrocitoma. G1

9-erių metų amžiuje implantuotas klajoklio nervo stimulatorius (VNS). Didinant stimuliacijos parametrus, priepuoliai tapo silpnesni, retesni.

Vaizdinių tyrimų dinamika:

- 8-erių metų ir 4 mėnesių amžiuje atlikus galvos smegenų MRT kairiajame pusrutulyje stebimi daugybiniai hiperintensinio MR signalo susiliejęs židiniai, pooperaciniai pakitimai.
- 9-erių metų ir 3 mėnesių amžiuje atlikta galvos smegenų MRT, lyginant su prieš 11 mėnesių atliktu MRT tyrimu – be esminės dinamikos. Būklė po kairiosios temporalinės kraniotomijos, amygdalohipokampektomijos. Kairioji temporalinė skiltis dalinai pašalinta, jos guolis užpildytas likvoru. Kairioji temporokspitalinėje srityje išlieka sustorėjusi smegenų žievė, subkortikaliai – periventrikulariai išlieka židininiai pakitimai.
- 11 metų ir 7 mėnesių amžiuje atlikus galvos smegenų MRT vaizdas be esminės dinamikos. Anksčiau buvę pakitimai suderinami su Aicardi-Goutières sindromu. Atrofijos dinamikoje neatsirado.

Dabartinė būklė: 11 metų 8 mėn. berniukas sąmoningas, kontaktiškas. CBN – n.y. Motorika, pusiausvyra – koordinacija nesutrikusi. Židinių neurologinių simptomų nėra. Dubens organų funkcija ir kontrolė nesutrikusios.

Pacientui tęsiamas medikamentinis epilepsijos gydymas okskarbazepinu ir zonisamidu bei VNS.

Nustatytas sunkus neįgalumas. Lanko specialią mokyklą, mokosi pagal palengvintą programą.

4. LITERATŪROS APŽVALGA

Siekiant aptarti šiuos du, tą patį Aicardi-Goutières sindromo 7 tipą turinčių pacientų klinikinius atvejus, pasižyminčius kardinaliai skirtingu klinikiniu vaizdu, yra tikslinga pirmiau plačiau pažvelgti ir panagrinėti paties sindromo etiopatogenezę, genotipinio bei fenotipinio vaizdo koreliaciją, klinikinį pasireiškimą, gydymo galimybes bei ligos prognozę. Straipsnių paieška buvo vykdoma internetinėse medicininės literatūros duomenų bazėse (*PubMed, Cochrane Library*), naudojant raktinius žodžius: *Aicardi-Goutières sindromas, I interferono tipo interferonopatijos*. Dėl atitinkamos informacijos trūkumo buvo analizuoti ir moksliniai straipsniai, tyrimai senesni nei 5 metai.

4.1. Aicardi-Goutières sindromo epidemiologija

Tiksli sindromo epidemiologija pasaulyje yra nežinoma. Tačiau, galima susidaryti preliminarų sindromo paplitimo vaizdą vertinant mokslinį tyrimą, atliktą siekiant išnagrinėti Aicardi-Goutières sindromo paplitimą Danijoje. Iš gautų šio tyrimo duomenų galime matyti, jog vidutinis metinis AGS paplitimo rodiklis buvo mažiau nei 0,76 iš 100,000 gyvų gimusių naujagimių per 10 metų (duomenys buvo rinkti 2010-2020 metais). (6)

4.2. Etiopatogenezė

4.2.1. Genetinis lygmuo

Aicardi-Goutières sindromas yra labai retas genetinis neurologinis sindromas, jo etiopatogenezė yra aiškinama remiantis iki šiol atrastų 9 genų, atsakingų už procesus, susijusius su žmogaus DNR bei nukleorūgščių sinteze, mutacijomis. Tie genai yra: TREX1, RNASEH2A, RNASEH2B ir RNASEH2C, SAMHD1, ADAR1 (7) IFIH1, LSM11 ir RNU7-1 genai. Pagal tai, kokiam gene yra randama mutacija, Aicardi-Goutières sindromas yra skirstomas į atskirus tipus. (35) (žr. 1-oje lentelėje)

1 lentelė. Aicardi-Goutières sindromo tipai

Fenotipas	Paveldimumas	Genas
AGS 1	Autosominis dominantinis, autosominis recesyvinis	TREX1
AGS 2	Autosominis recesyvinis	RNASEH2B
AGS 3	Autosominis recesyvinis	RNASEH2C
AGS 4	Autosominis recesyvinis	RNASEH2A
AGS 5	Autosominis recesyvinis	SAMHD1
AGS 6	Autosominis recesyvinis	ADAR
AGS 7	Autosominis dominantinis	IFIH1
AGS 8	Autosominis recesyvinis	LSM11
AGS 9	Autosominis recesyvinis	RNU7-1

95% atvejų yra nustatomos išvardintų genų mutacijos, tačiau pasitaiko atvejų, kuomet pacientas, atitinkantis AGS klinikinį vaizdą neturi genetinio ligos patvirtinimo, kas indikuoja kitų genų, susijusių su AGS atsiradimu, egzistavimą. (9)(13)

Aicardi-Goutières sindromo patogenezė aiškinama atrastu ryšiu tarp sindromą sukeliančių genetinių mutacijų, nukleorūgščių metabolizmo ypatybių bei I tipo interferono sekrecijos sutrikimų.

Genų mutacijų ir interferono sekrecijos padidėjimą galima paaiškinti remiantis sudėtingais imunologiniais mechanizmais. TREX1 geno, koduojančio baltymus, pakeičiančius netaisyklingas DNR sekas, mutacija realizuojasi pertekliniu netaisyklingos DNR bei endogeniniu nukleorūgščių produktų kaupimusi organizme. Šie endogeniniai produktai identifikuojami tarsi svetimkūniai organizmo įgimtam imunitetui, todėl įvairių imunologinių procesų pagalba, pastarasis yra suaktyvinamas. Ciklinė GMP molekulė, reaguodama į DNR sankaupas, stimuliuoja interferino sensorinius baltymus ir visa tai, vykstant sudėtiniais mechanizmais, sukelia padidėjusią interferono I-ojo (IFN) gamybą. Interferono gamybos iniciacija pagrindžia faktą, jog vidiniai gynybinių imuniteto ląstelių bei citokinų signalizavimo faktoriai yra glaudžiai susiję su ligos patogenezė. SAMHD1 geno koduojamo fermento trūkumas, naudojant tas pačias ciklines signalizavimo molekules, taip pat indukuoja IFN sintezę. Galima teigti, jog padidėjusios IFN koncentracijos aptikimas AGS sergančiųjų

pacientų cerebrospinaliniame skystyje bei kraujo serume pagrindžia teoriją dėl ligos autoimuninės kilmės. (10)

Plačiau nagrinėjant ligos patogenezę pastebėta, jog pacientų kraujyje galima aptikti padidėjusią IFN sintezę lemiančių genų ekspresiją: ji aptinkama beveik 100% bet kurio amžiaus pacientų, turinčių mutacijas TREX1, RNASEH2A, RNASEH2C, SAMHD1, ADAR ar IFIH1 genuose. Tačiau, pastebėta, jog net 30%, turinčių RNASEH2B geno mutaciją neturėjo interferoną stimuliuojančio geno. (11)

Yra manoma, jog interferono alfa metabolizmo sutrikdymas yra vienas pagrindinių patogenetinių mechanizmų, dėl kurių vystosi autoimuninės kilmės Aicardi-Goutières sindromas. AGS fenotipinio pasireiškimo panašumas su įgimta infekcija ir sisteminė raudonąja vilklige indikuoja, jog galbūt šios būklės siejasi su patologiniu interferono alfa metabolizmu organizme. (12)

4.3. Klinikinis ligos pasireiškimas (2 lentelė)

2 lentelė Klinikinis ligos pasireiškimas, priklausomai nuo mutacijų TREX1, RNASEH2A/B/C, SAMHD1, ADAR1 bei IFIH1 genuose. (13)

Genotipas	TREX1	RNASEH2 A/B/C	SAMHD1	ADAR1	IFIH1
<i>Neurologinė klinika</i>					
Raidos atsilikimas	+	+	+	+	+
Raidos regresija	+	+	+	+	+
Epilepsija	+	+	+	+	+
Motorinis sutrikimas (distonija/spazmiškumas)	+	+	+	+	+
Nenormalūs akių judesiai	+	+	+	+	+
Didžiųjų kraujagyslių ligos (stenozė/aneurizma/moyamoya liga)	+		+		
Bilateralinė striatalinė nekrozė				+	
<i>Vaizdinių smegenų tyrimų pasireiškimas</i>					
Intrakranijinė klacifikacija	+	+	+	+	+

Baltosios medžiagos pakitimai	+	+	+	+	+
Smegenų atrofija	+	+	+	+	+
<i>Kiti klinikiniai ligos požymiai</i>					
Pasikartojantys karščiavimo periodai	+	+	+	+	+
Autoimuniniai simptomai	+	+	+	+	+
Glaukoma	+	+	+		+
Naujagimių trombocitopenija/ kaulų čiulpų supresija	+	+	+	+	+
Hipertrofinė kardiomiopatija	+	+			+
Lėtinė limfocitinė leukemija			+		
Ankstyvas dantų iškritimas					+
Aortos kalcifikacija					+*
Šonarių kontraktūros	+		+		+

*Svarbu: Aortos kalcifikacija siejama su Singleton-Merten syndrome, kurį sukelia IFIH1 geno mutacija.

Aicardi-Goutières sindromo klinikinį vaizdą galima būtų suskirstyti į dvi grupes, pagal ligos pirmųjų simptomų pasireiškimo amžių.

4.3.1.1 Ankstyvas ligos pasireiškimas

Maždaug 20% pacientų pirmuosius ligos simptomus patiria jau naujagimystės laikotarpiu. Liga naujagimiams manifestuoja neurologine klinika – atsiradęs neramumas, prastas maitinimasis ar naujagimių epilepsijos priepuoliai.

Gali pasireikšti vystymosi sutrikimai, tokie kaip mikrocefalija, sutrikęs psichomotorinės raidos vystymasis ar prieš ligos manifestavimą įgytų įgūdžių netekimas. Kartais, atliekant vaisiaus ultragarsinį tyrimą, jau galima pastebėti smegenų kalcifikatus, signalizuojančius apie galimus smegenų pažeidimus dar prieš kūdikio gimimą. AGS sergantiems naujagimiams pastebima hepatosplenomegalija su pakitusiais kepenų funkcijos rodikliais - transaminazių padidėjimu, trombocitopenija bei anemija. (14)

Šie nespecifiniai simptomai, pasireiškiantys naujagimiui gali imituoti įgimtos prenataliniu ar perinataliniu periodu įgytos infekcijos eigą, tačiau, neradus specifinių infekcinių žymenų, reikėtų įtarti AGS. (14)

4.3.1.2. Vėlyvas ligos pasireiškimas

Aicardi-Goutières sindromas dažniausiai pasireiškia pirmaisiais vaiko gyvenimo metais, tipiškausias amžius – apie 4-ąjį gyvenimo mėnesį, dažniausiai po iki tol buvusios normalios vaiko raidos, esant nekomplikuotai akušerinei vaiko gimimo anamnezei. Patys pirmieji sindromo simptomai gali priminti sisteminį nespecifinį sutrikimą – atsiradęs ženklus dirglumas, sutrikęs vaiko miego ir būdravimo režimas ar sutrikęs vaiko maitinimasis. Gali pasireikšti pasikartojantys, aiškios etiologijos neturintys febrilūs karščiavimai, siekiantys nuo 38 iki 38,5°C, jie gali būti neteisingai interpretuojami, vaikui diagnozuojant meningitą ar encefalitą. (15)

Po šios fazės, dažniausiai trunkančios apie kelis mėnesius, klinikinis ligos pasireiškimas stabilizuojasi ir tolimesnis ligos progresavimas sustoja. (16)

Keliuose neseniai išleistuose tyrimuose aprašomi Aicardi-Goutières sindromo atvejai, kai liga pasireiškė netipiškai, sindromo manifestacija pastebėta 1-2 metų vaikams, po normalios psichomotorinės raidos etapo. Toks ligos vystymosi fenomenas leidžia svarstyti galimybę, jog AGS galėtų pasireikšti ir vyresnio amžiaus žmonėms. Dažniausiai tokiu atveju stebimos mutacijos RNASEH2B bei ADAR1 genuose. (13)(16)

4.3.2. Genotipinis-fenotipinis ligos pasireiškimas

Galima išskirti kelis klinikinius scenarijus, kurie gali pasireikšti pacientui, turinčiam AGS sukeliančių genų mutacijas. (13)

4.3.2.1. Prenatalinis ligos pasireiškimas

Bet kurio iš 7-ių genų, galinčių sukelti AGS, mutacija gali realizuotis šiuo fenotipu. Tačiau, dažniausiai su šiuo, dar *in utero* prasidedančiu sindromu, siejama geno TREX1 mutacija. Šis ligos pasireiškimas primena per placentą įgytos (įgimtos) infekcijos (pseudo-TORCH sindromo) klinikinį vaizdą, asocijuojamą su sutrikusia neurologine būkle

naujagimystėje, dideliu dirglumu, maitinimosi sunkumais, neramumu, mikrocefalija, nenormaliais judesiais, epilepsijos priepuoliais.

Kartu gali pasireikšti hematologiniai sutrikimai, tokie kaip - ryški trombocitopenija, petechijos, anemija. Sisteminiai simptomai gali išnykti savaime, tačiau toks ligos pasireiškimas glaudžiai susijęs su vystymosi sutrikimais bei padidėjusia naujagimystės mirties rizika. (13)

4.3.2.2. Infantilinis pasireiškimas

Savo klinikiu vaizdu šis AGS pasireiškimas gali priminti neonatalinę ligos formą, tačiau esminis skirtumas yra ligos pradžios laikas. Infantilinė AGS forma gali pasireikšti tik gimus arba per pirmuosius kelis gyvenimo mėnesius. Tokiu atveju, vaikams dažnai pasireiškia nekontroliuojami dirglumo bei verkimo periodai, besikartojantys karščiavimo epizodai (be aiškios jų sukėlusios priežasties). Šiuo atveju, dažnai iš pradžių vaiko vystymasis būna normalus, tačiau prasidėjus ligai, pastebimas visų įgytų raidos įgūdžių regresas ar visiškas praradimas. (13)

Vaikams pasireiškia įvairūs neurologiniai simptomai: progresuojantis galūnių hipertonusas su liemens hipotonusu, distonija, sutrikę akių judesiai, epilepsijos priepuoliai.

Encefalopatinė ligos stadija tipiška trunka kelis mėnesius, per kuriuos regresuoja vaiko neurologinė būklė, sulėtėja galvos augimas. Šis klinikinis ligos pasireiškimas gali pasireikšti mutavus bet kuriam iš AGS genų, tačiau dažniausiai yra siejamas su mutacijomis RNASEH2B gene. (13)

4.3.3. Neurologinė simptomatika

Ligos eigoje pasireiškianti neurologinė simptomatika yra gana įvairi. Pacientams pasireiškia tetraplegija, galūnių spazmiškumas, silpna galvos kontrolė, liemens hipotonija, piramidiniai ir/ar ekstrapiramidiniai reiškiniai, gali būti stebimi išlikę primityvūs refleksai, distoniški judesiai ir pozos. (3)

Nenormalūs akių judesiai, nistagmas bei prastas regėjimas dažnai yra asocijuojami su centrinio tipo regėjimo pažeidimu. Nesant aiškių tinklainės pakitimų ir klausos sutrikimo, tai tampa naudingu klinikiu diferenciniu požymiu, diferencijuojant AGS nuo įgimtos intrauterinės infekcijos. (5)

Didžioji dauguma pacientų, sergančių AGS turi ženklų protinės bei motorinės raidos sutrikimą. 25-53% atvejų pasireiškia epilepsijos priepuoliai. (17)

4.3.4. Ekstraneurologinė ligos išraiška

Ekstraneurologinis ligos pasireiškimas Aicardi-Goutières sindromo metu yra dažnas reiškinys. Dažniausiai pažeidžiamas organas – oda. Joje atsiranda į nušalimą panašūs bėrimai, dažnai galintys komplikuotis uždegimu ar protarpinėmis odos nekrozėmis. Tokie odos pažeidimai kiek daugiau nei 40% pacientų, sergančių AGS, pasireiškia bent vieną kartą gyvenime, dažniausiai lokalizuojasi apatinių ar viršutinių galūnių pirštuose, ausyse ar odos vietose, kurioms nuolat sukeliama išorinis spaudimas. (5)

Nušalimą primenantys bėrimai siejami su šaltu aplinkos oru, tačiau neapsibrėžia tik vienu metų laiku, gali būti pastebimi ir ištikus metus. Taip pat labai būdingi odos pažeidimai, pastebimi pacientams, turintiems Aicardi-Goutières sindromą – akrocianozė, periungualinė eritema bei jas komplikuojančios odos infekcijos. (15)

Kitos būklės, dažnai sutinkamos AGS klinikiniame vaizde yra įvairios, tačiau pastebimos ne visiems pacientams ligos atvejuose: kepenų funkcijos sutrikimai, tranzitorinė trombocitopenija, įgimta glaukoma (18), hipotiroidizmas, nuo insulino priklausomas cukrinis diabetas, hemolizinė anemija, poligamaglobulinemija, naujagimių kardiomiopatija, demielinizuojanti periferinė neuropatija, mikropenis ar tranzitorinis antidiuretino hormono trūkumas. (16)

4.3.5. Vizualiniai smegenų tyrimų radiniai

Esminiai Aicardi-Goutières sindromo radiniai neurovizualiniuose tyrimuose yra smegenų kalcifikatai, baltosios medžiagos pakitimai bei smegenų atrofija. Kalcifikatų, randamų galvos smegenyse, kiekis bei pasiskirstymas yra labai individualus kiekvienam pacientui. Pastebėta, jog dažniausiai kalcifikatai lokalizuojasi abipus pamato branduoliuose: blyškiajame kūne (globus pallidus), kiaute (putamen), uodeguotajame branduolyje (nucleus caudatus), dantytame branduolyje (nucleus dentatus). (14) Tai yra vienas ryškiausių sindromo klinikinių požymių, palengvinantis diagnozuojant AGS. (3)

Apie 50-70% atvejų, baltojoje smegenų medžiagoje, ypatingai periventrikuliariai, galima pastebėti klinikinį vaizdą, primenantį įgimtos infekcijos sukeltus padarinius.

Baltosios medžiagos pakitimai pasireiškia maždaug 75-100% vaikų, turinčių AGS. Jie apibūdinami kaip hipointensinės smegenų vietos, tiriant kompiuterinės tomografijos (KT) tyrimu bei hiperintensyvų signalą turinčios vietos, smegenis ištyrus magnetinio rezonanso tyrimu T2 sekos režime (MRT). Dažniau pažeidimas randamas periventrikulinėje nei požievinėje baltosios medžiagos dalyje, gali būti pastebimas ir frontotemporalinėse srityse (5).

Smegenų atrofija fiksuojama apie 94% visų AGS atvejų. Kai kuriais atvejais, kartu pasireiškia smegenų kamieno bei smegenėlių sumažėjimas. (5).

Šie pakitimai neurovizualiniuose tyrimuose daugiausia atvejų išlieka stabilūs bei neprogresuoja. (17)

4.3.6. Cerebrospinalinio skysčio tyrimas

Likvoro ištyrimas yra vienas svarbiausių diagnostinių tyrimų Aicardi-Goutières sindromo diagnostikoje, kadangi jis gali parodyti svarbius ligos sukeltus pakitimus. Cerebrospinaliniame skystyje galima rasti AGS būdingą limfocitozę, kaip teigiama, vieną anksčiausiai atrastų fundamentalių diagnostinių radinių bei padidėjusį interferono-alfa (INF-alfa) kiekį, nesant kitų infekcinių radinių. Ypatingai išreikšti pokyčiai likvoro pastebimi vaikams, kuriems sindromas pasireiškė nuo naujagimystės, kai tuo tarpu mažesnis pokyčių išraiškingumas nustatomas vaikams, kuriems AGS prasidėjo nuo 3-ojo gyvenimo mėnesio. (15) Cerebrospinalinio skysčio limfocitozė bei padidėjęs interferono-alfa lygis yra patikimi diagnostiniai rodikliai pačioje ligos pradžioje. Palaipsniui, šie rodikliai yra linkę regresuoti ir normalizuotis 3 – 4 vaiko gyvenimo metais. (16)(19)

Tačiau, kai kuriais atvejais, pastarųjų laboratorinių rodiklių pakitimai gali persistuoti daugelį metų. Likvoro limfocitozė bei interferono-alfa padidėjimas gali egzistuoti nepriklausomai vienas nuo kito: Crow and Rice atliktuose tyrimuose pastebėta, jog tiriamieji, sergantys AGS nuo ankstyvos vaikystės pasižymėjo padidėjusia INF-alfa koncentracija, tačiau normaliu limfocitų kiekiu cerebrospinaliniame skystyje. (15)(16)

Kiti autoriai pastebėjo, jog citokinas CXCL10 taip pat yra ženkliai padidėjęs pacientų, sergančių AGS, cerebrospinaliniame skystyje, o tai rodo, kad jis gali būti naudojamas kaip papildomas ligos žymuo. Atsižvelgiant į tai, kad šis citokinas yra stiprus aktyvuotų limfocitų

chemoatraktantas, galima daryti prielaidą, kad jis bent iš dalies yra atsakingas už limfocitozę cerebrospinaliniame skystyje, būdingą AGS. (15)

Blau ir kt. aprašė galimą AGS variantą, susijusį su dideliu neopterinų kiekiu cerebrospinaliniame skystyje. Vėlesni tyrimai parodė, kad smegenų likvoro esantis neopterinas ligos metu yra nuolat padidėjęs ir todėl gali būti svarstomas, kaip patikimas ligos žymuo. (5)

4.4. Aicardi-Goutières sindromo diagnostika

Diagnozuojant Aicardi-Goutières sindromą, kaip ir kitų neurologinių ar autoimuninių sutrikimų diagnostikos procese, turėtų būti surinkta išsami paciento gyvenimo anamnezė, apimanti vaiko gimimą, jo augimą bei raidą, taip pat nuosekliai išaiškinta ligos anamnezė, atliktas bendras bei neurologinis vaiko vystymosi įvertinimas.

Interferonopatijų diagnostika remiasi tikslingu jų įtarimu. I tipo interferonopatijos turėtų būti įtariamoms, kai pacientui numanoma autoimuninė liga pasireiškia labai ankstyvame amžiuje ar neatsako į standartinį gydymą ar pasireiškia keliems tos pačios šeimos asmenims. (20)

Egzistuoja nustatytos „raudonosios vėliavos“, kurias pastebėjus paciento klinikiniame vaizde, galima įtarti esant interferonopatiją. (21) (žr. 3 lentelę)

3 lentelė „Raudonosios vėliavos“, kurias pastebėjus, galima įtarti esant interferonopatija

Klinikinės „raudonosios vėliavos“	Laboratorinės „raudonosios vėliavos“
Naujagimystės periodas:	<ul style="list-style-type: none"> • Sisteminio uždegimo požymiai kartu su leukopenija • Padidėjęs eritrocitų nusėdimo greitis (ENG) su normalia ar šiek tiek padidėjusia C-reaktyvinio baltymo (CRB) koncentracija • Žemo titro fliuktuojantys antinuklearinių antikūnų (ANA) ar kitų autoantikūnų titrai
<ul style="list-style-type: none"> • Į TORCH panašus sindromas be infekcijos • Encefalopatija su odos pažeidimu 	
Neurologinė klinika	
<ul style="list-style-type: none"> • Leukodistrofija, ypač jei pasireiškia kartu su karščiavimu, nušalimus primenančius odos pažeidimus, ir/ar citopenija 	

<ul style="list-style-type: none"> • Spazmiškumas, demielinizacija, traukuliai, mikrocefalija, pasireiškiantys kartu su odos pažeidimais ir/ar glaukoma • Poūmė encefalopatija su pamato branduolių kalcifikatais, pasireiškianti pirmaisiais gyvenimo metais su pasikartojančiu karščiavimu bei mikrocefalija 	<ul style="list-style-type: none"> • Leukocitų bei interferono padidėjimas cerebrospinaliniame skystyje • IFN genų išraiška
<p>Reumatologinė klinika</p>	
<ul style="list-style-type: none"> • Odos pažeidimai, primenantys nušalimą • Raynaud's fenomenas • Paniculitas/lipodistrofija • Nepaaiškinami, pasikartojantys karščiavimo periodai • Uždegimo simptomai su padidėjusiu CRB • Autoimuninės ligos simptomai, panašūs į sisteminę raudonąją vilkligę (SRV) • Prastas terapinis efektyvumas gydant vaistais, skirtais gydyti kitas autoimunines ligas 	
<p>Pulmonologinė klinika</p>	
<ul style="list-style-type: none"> • Intesticinė plaučių liga kartu su odos pažeidimais (skausmingomis opomis) • Plautinė hipertenzija 	

4.4.2. Diagnostiniai kriterijai

Nepaisant pastarųjų metų Aicardi-Goutières sindromo genetinės diagnostikos pažangos, egzistuoja dalis (apie 17 %) atvejų, kai genetinė analizė yra neinformatyvi. Dėl šios priežasties, diagnozuojant AGS, svarbu įtraukti neuroradiologinius, imunologinius bei laboratorinius kriterijus. Kai kuriuos diagnostinius kriterijus pravartu vertinti atsargiai, nes kai kurie iš jų yra specifiški amžiui – jų pokyčiai gali varijuoti skirtingose ligos stadijose. Pavyzdžiui, smegenų kalcifikatų buvimas, nors ir labai dažnas patognominis požymis, tačiau nėra būtinas diagnostikos kriterijus: kalcifikacija ligos eigoje gali nepasireikšti, tačiau svarbu pacientus stebėti dinamikoje ir sekti ar nepasireiškia panašūs klinikiniai reiškiniai. (17)

Panašiai, padidėjęs INF-alfa cerebrospinaliniame skystyje yra labai specifinis radinys pirmosiomis ligos stadijomis, tačiau jo nebuvimas praėjus keleriems metams nuo ligos pradžios neatmeta galimybės diagnozuoti AGS.

4.4.2.1. Pagrindiniai ligos diagnozavimo kriterijai: (17)

1. Ankstyva encefalopatija su psichomotorinės raidos vystymosi atsilikimu, galūnių spazmiškumu, ekstrapiramidiniais reiškiniais, mikrocefalija, kai pastarieji pasireiškia pirmaisiais gyvenimo metais
2. Smegenų pamato branduolių kalcifikatai, labiausiai pasireiškę putamen, pallidus, thalamus, tačiau galintys apimti ir periventrikulinę baltosios medžiagos dalį
3. Smegenų baltosios medžiagos pakitimai
4. Smegenų atrofija
5. Atmesta prie-/perinatalinės infekcijos galimybė, ypač iš TORCH infekcijų: toksoplazmozė, raudoniukė, citomegalovirusas, *herpes simplex*
6. Lėtinė cerebrospinalinio skysčio limfocitozė (>5 ląstelės/mm³) nesant jokių kitų infekcinio proceso simptomų
7. Padidėjęs neopterinino ir biopterino kiekis cerebrospinaliniame skystyje.
8. Sisteminiai simptomai, atsirandantys ankstyvose ligos stadijose: dirglumas, maitinimosi ir miego sunkumai, nepaaiškinami karščiavimai, atsirandantys į nušalimus panašūs odos pažeidimai ant rankų, kojų pirštų bei ausų
9. Genetinis ištyrimas, nustatant genų mutacijas, sukeliančias AGS, leidžia galutinai patvirtinti diagnozę daugeliu (83 %) atvejų

4.4.3. Diferencinė diagnostika

Diferencinė Aicardi-Goutières sindromo diagnostika siekiama atmesti kitas ligas, galinčias sukelti bazalinių ganglijų kalcifikaciją su pasireiškiančia ankstyva encefalopatija. Taip pat svarbu atmesti būkles, kurios gali būti susijusios su baltosios smegenų masės pakitimais – leukodistrofijos formas su metaboliniais defektais. (22) Diferencinė diagnostika pateikta 3 lentelėje.

Pagrindinės ligos, į kurias reikia atsižvelgti atliekant diferencinę AGS diagnostiką, yra Cockayne sindromas, mitochondrijų ligos, hemofagocitinė limfocitocitozė, metabolinė encefalopatija su bazinių ganglijų kalcifikacija, Hoyeraal-Hreidarsson sindromas ir cerebroretininė mikroangiopatija su kalcifikacijomis ir cistomis (CRMCC). (5)

Svarbu svarstyti apie Aicardi-Goutières sindromo galimybę, stebint nepaaiškinamos etiologijos ankstyvo pasireiškimo smegenų leukodistrofijas tiems, kuriems vyrauja frontotemporalinės baltosios medžiagos pažeidimas kartu su cistomis, tiek tiems, kuriems pasireiškia labiau difuzinė ar nespecifinė baltosios medžiagos pažaida. (17)

3 lentelė Neurologinės bei kitos patologijos, susijusios su intrakranijine kalcifikacija. (22)

Difuziniai intrakranijiniai kalcifikatai, kartais apimantys pamato branduolius
<ul style="list-style-type: none">• Įgimta toksoplazmozė• Citomegalo viruso infekcija• Žmogaus imunodeficito viruso (ŽIV) infekcija• Įgimta raudonukė• Herples simplex infekcija
Kalcifikatai, apimantys pamato branduolius
<ul style="list-style-type: none">• Hipoksinė išeminė encefalopatija• Endokrininiai sutrikimai: <ul style="list-style-type: none">❖ Hipoparatiroidizmas❖ Pseudohipoparatiroidizmas

- Metaboliniai sutrikimai:

- ❖ Mitochondrijų ligos (Kearns-Sayre sindromas, MERRF, MELAS)
- ❖ Biotinidazės trūkumas
- ❖ Karbonikanhidrazės II trūkumas

4.5. Gydomo strategijos

Aicardi-Goutières sindromui vieno standartizuoto ligos gydymo nėra. Ligai gydyti taikomas simptominis gydymas esančioms klinikinėms būklėms gydyti. Literatūroje aprašomos galimos gydymo strategijos, kuriomis remiantis bandoma atrasti efektyviausią ligos patogenezę veikiantį gydymo metodą. (23)

4.5.1. Priešuždegiminis gydymas

Aicardi-Goutières sindromo kilmė siejama su sutrikusiais imuninės sistemos aktyvavimo procesais bei iš to kylančiu autouždegiminės ar autoimuninės kilmės ligos klinikiniu pasireiškimu. (23)

Yra išbandyta įvairių terapijų bei jų kombinacijų, skirtų AGS gydyti: terapija prednizolonu bei aziatioprinu, intraveniniu metilprednizolonu kartu su intraveniniu imunoglobulinu, tik metilprednizolono terapija arba tik intraveninio imunoglobulino terapija, tačiau ryškesnių būklės pagerėjimų nebuvo pastebėta. Kitavertus, tokie radiniai nepaneigia priešuždegiminio gydymo galimo teigiamo efekto AGS eigai. (24-26)

Dėl mažų tyrimų imčių, skirtingų pacientų ligos stadijų, sudėtingų sąlygų sekti intervencijas bei skirtingų klinikinių pasireiškimų pradėjus gydymą, yra labai sunku vertinti taikomo gydymo efektyvumą. Tokios kliūtys tik dar labiau išryškina poreikį rasti nuoseklus bei standartizuoto AGS gydymo variantą.

Remiantis viena pagrindinių AGS patogenezės teorijų, teigiančių, jog organizme besikaupiančios nukleorūgštys bei jų produktai sukelia pataloginį interferono I padidėjimą, ligos gydymo strategijoms keliami šie tikslai: sumažinti endogeninių nukleorūgščių gamybą

arba skatinti jų pašalinimą iš organizmo bei blokuoti IFN signalinimo mechanizmus, skatinamus nukleorūgščių. (23)

4.5.2. Gydytas anti-interferono alfa antikūnais

Viena pagrindinių ligos patogenezės teorijų yra interferono-alfa padidėjimas organizme, todėl ši gydymo strategija yra sukurta remiantis IFN aktyvumo blokavimu, naudojant monokloninius antikūnus, tokius kaip: tokilizumabas bei sifalimumabas (23).

Gydant monokloniniais antikūnais prieš interleukiną bei INF, buvo pasiekta daug žadančių rezultatų – regresavo smegenų vaskulopatija bei sumažėjo uždegiminių markerių. Tačiau, nepaisant pavienių gerų gydymo rezultatų, šis gydymo metodas turi būti ištirtas didesniuose struktūrizuotuose klinikiniuose tyrimuose, siekiant įrodyti gydymo veiksmingumą AGS. (27)

4.5.3. Gydytas Janus kinazės (JAK) inhibitoriais

Atlikti tyrimai siūlo daug žadančius rezultatus naudojant Janus kinazės (JAK) inhibitorius kelių I tipo interferonopatijų gydymui. (28)

JAK kinazės yra viduląsteliniai fermentai, dalyvaujantys citokinų ar augimo faktorių signalų perdavimo ląstelės vidiniams mechanizmomams, įskaitant ir uždegiminių, autoimuninių mechanizmų, procesuose. JAK inhibitoriai blokuoja JAK kinazių receptorių, sutrikdydami tų signalų perdavimą. (29)

Pastaraisiais metais paskelbtuose tyrimuose, kuriuose AGS gydymui naudojami JAK inhibitoriai, aprašomi daug žadantys rezultatai. Pastebėta, jog gydymas JAK inhibitoriais gali būti naudingas pacientams, turintiems kitokių rūšių interferonopatijas. (27)

Sanchez ir kt. paskelbtame tyrime pateikiamas klinikinis tyrimas, atliktas su pacientais, sergančiais CANDLER, SAVI sindromais bei kitokiomis interferonopatijomis (vėliau vienam pacientui diagnozuotas Aicardi-Goutières 5 tipo sindromas), kuriems gydyti buvo skirtas JAK inhibitorius – baricitinibas. Vidutinė gydymo trukmė – 3 metai. Apibendrinus tyrimą, autoriai pastebėjo, jog daugumai pacientų pagerėjo sisteminių klinikinių reiškinių būklė, sumažėjo pacientų jaučiamas skausmas, buvo sėkminga vaskulitų priepuolių prevencija bei plaučių ligos požymiai. Taip pat buvo užfiksuotas IFN biomarkerio lygio sumažėjimas. (28)

Taip pat buvo atlikti tyrimai gydant AGS pacientus. Viena iš jų, Tungler ir kt. aprašė dviejų pacientų, sergančių AGS bei turinčių mutacijas RNASEH2B genuose, sunkų vystymosi atsilikimą, tačiau nepatikslintą ligos pradžios amžių. Abiems pacientams skirtas gydymas JAK inhibitoriumi – ruxolitinibu 0,2 mg/kg – 0,5 mg/kg doze.. Buvo stebėtas psichomotorinės raidos būklės pagerėjimas, distoninių judesių sumažėjimas. Abiems pacientams pastebėtas interferono kiekio kraujyje sumažėjimas. (30)

Vienoje publikacijoje taip pat aprašomas 12 mėnesių vaiko, turinčio Aicardi-Goutières sindromą, gydymas ruxolitinibu, skiriant 0,8 mg/kg per dieną. Per 24 gydymo mėnesius pastebėta teigiama dinamika: ekstrapiramidinių reiškinių ryškus sumažėjimas, piramidinių reiškinių stabilizavimas, motorikos bei kalbos įgūdžių pagerėjimas. (36)

Turimi duomenys rodo, kad JAK inhibitoriai yra tinkama terapinė priemonė, skirta gydyti I tipo interferonopatijų požymius. Ilgalaikis JAK inhibitorių poveikis gali sukelti nepageidaujamus reiškinius, tokius kaip imunosupresija, sutrikusi augimo hormono funkcija ir padidėjusi piktybinių navikų rizika, tačiau šis faktas vis dar yra plačiai diskutuojamas. (27)

4.5.4. Atvirkštinės transkriptazės inhibitoriai

TREX1 geno mutacija sukelia endogeninių DNR retroelementų akumuliaciją organizme, kuri, kaip manoma, labai stipriai prisideda prie AGS patogeninių mechanizmų atsiradimo. Atlikti tyrimai rodo, jog atvirkštinės transkriptazės inhibitoriai (RTI) gali sutrikdyti endogeninių retroelementų replikacijos ciklą ir tokiu būdu sustabdyti jų pertekliaus susidarymą organizme. (23)

Viena atvirame pilotiniame tyrime, buvo tiriami pacientai, turintys šias genų mutacijas: TREX1, RNASEH2A, RNASEH2B ar SAMHD1. Jie buvo gydomi trijų antivirusinių vaistų (abacaviras, lamivudinas, zidovudinas) prieš žmogaus imunodeficito virusą kombinacijomis 12 mėnesių. Gydomo metu buvo tiriama pacientų interferono kiekis kraujyje - prieš paskiriant gydymą, gydymo metu bei po gydymo. Šio tyrimo rezultatai parodė trijų atvirkštinės transkriptazės inhibitorių vaistų terapijos efektą, sumažinant interferono signalinimo kelius. Po taikyto gydymo pastebėta, jog pacientams pasireiškė teigiamas poveikis neurologiniams simptomams. (31)

4.5.5. Gydomo efektyvumo sekimas

Kaip ir daugelio kitų neurodegeneracinių būklių atveju, AGS gydymą reikia pradėti anksti, galbūt pradinėje ūminėje/poūminėje (aktyvioje) ligos fazėje, kai smegenų pažeidimas dar tik vystosi; tokiu būdu jis gali būti veiksmingas kontroliuojant uždegimą prieš atsirandant negrįžtamai degeneracijai. Turint omenyje ankstyvos diagnostikos naudą, yra reikalingi tolimesni tyrimai, siekiant vykdyti efektyvią naujagimių patikrą ir tokiu būdu nustatyti ikisimptominius AGS pacientus. (27)

Gydymo efektyvumo vertinimas dinamikoje yra sudėtingas ir sunkiai išpildomas dėl kelių pagrindinių problemų – ne iki galo suprantamos AGS etiopatogenezės, ypatingai varijuojančio fenotipo, ligos sunkumo bei skirtingo ligos pradžios amžiaus. Šios priežastys apsunkina gydymo efektyvumo stebėjimą remiantis tik klinikiniais, radiologiniais ar biomarkerių pokyčiais.

Britų imunologijos draugijos žurnale paskelbtame straipsnyje teigiama, jog apie >90% AGS sergančių pacientų, bet kurio genotipo bei bet kokiame amžiuje, galima nustatyti vadinamą „interferono parašą“ paciento kraujyje – tai yra padidėjusi I tipo interferoną stimuliuojančių genų ekspresija (ISG). Manoma, jog šis ISG biomarkeris potencialiai gali būti naudojamas ligos aktyvumui bei gydymo efektyvumui stebėti. (23)(32)

4.5.5.1. Neopterinio biomarkeris

Neopterinas yra žmogaus monocitų ir dendritinių ląstelių gaminamas biomarkeris, kurio sintezę indukuoja aktyvuota imuninė sistema. Suaugusiųjų neurologijoje jis yra naudingas indikatorius, reaguojantis į centrinės nervų sistemos infekciją bei uždegimą. Jo pakilimas yra fiksuojamas ūminių (encefalitas, meningitas) bei lėtinių ar uždegiminių infekcijų fone. Vaikų neurologijoje šio biomarkerio didėjimas siejamas su ūminiu bakteriniu meningitu, virusiniu encefalitu bei Aicardi-Goutières sindromu. (33)

Atliktame tyrime, nagrinėjančiame JAK inhibitorių poveikį CNS uždegimui bei AGS ligos progresavimui, pastebėta, jog tiriamame cerebrospinaliniame skystyje esančio neopterinio koncentracija reikšmingai sumažėjo bei dinamikoje nekito. Taip pat, palyginus AGS sergančius pacientus, gydytus JAK inhibitoriais, su pacientais, negydytais, buvo pastebėtas reikšmingas CSS neopterinio koncentracijos skirtumas. Gauti tolimesni tyrimo rezultatai

patvirtina galimybę naudoti cerebrospinalinio skysčio neopterinio koncentracijos nustatymą, kaip vieną iš galimų markerių ligos gydymo monitoringui, kartu tiriant ir ISG. (33)

4.6. Prognozė

Nuo pat Aicardi-Goutières sindromo tyrinėjimo pradžios, buvo manyta, jog tai - neurodegeneracinė, progresuojanti reta neurologinė liga, tačiau, ištyrus vis daugiau pacientų, aptinkama rezultatų, kurie kelia diskusijų. Buvo pastebėta, jog AGS klinika intensyviausiai progresuoja kelis mėnesius naujagimystėje, kuomet aptinkami ligos progresavimas radiologiniuose tyrimuose. Didžiajai daugumai pacientų, liga tuomet stabilizuojasi ir sustoja. Neseniai paskelbtame tyrime buvo nagrinėjama 374 pacientai bei jų ligos išėitys. Buvo identifikuoti 67 pacientai, kurie dėl ligos mirė tyrimo metu (pusė iš jų iki 5-erių metų amžiaus), 68 pacientai gyveno ilgiau nei 15 metų, 8 ilgiau nei 30 metų. (34) Yra manoma, jog AGS progresuoja lėtai, su maža intensyvesnių ligos paūmėjimų rizika, tačiau atsiranda vis daugiau duomenų, jog liga dinamikoje stabilizuojasi. (13)

5. KLINIKINIŲ ATVEJŲ APTARIMAS

Nagrinėti klinikiniai atvejai patvirtina Aicardi-Goutières sindromo literatūroje aprašomą klinikinį pasireiškimą, tačiau, tuo pačiu, skiriasi tarpusavyje. Pateikti klinikiniai atvejai atspindi sindromo klinikinio ligos pasireiškimą heterogeniškumą - abiem pacientams genetinėmis tyrimais patvirtinta to paties *IFIH1* geno mutacija, pagal kurią nustatyta AGS 7 tipo diagnozė. Nors sindromo tipas vienodas, abiejų pacientų ligos klinika yra skirtinga.

Dažniausias Aicardi-Goutières sindromo pasireiškinys yra vėlyvas, kuomet pirmieji simptomai atsiranda pirmaisiais vaiko gyvenimo metais, apie 4-ąjį mėnesį. Nagrinėtuose klinikiniuose atvejuose pastebime, abiejų pacientų simptomai atsirado 4-12 mėnesių laikotarpyje, o tai atitinka literatūroje pateiktą informaciją.

Vienas iš pagrindinių ligos pasireiškimų yra įvairi neurologinė simptomatika, varijuojanti nuo motorinės raidos sutrikimo iki nenormalių akių judesių, nistagmo, paralyžiaus ar epilepsijos. Aprašytuose klinikiniuose atvejuose galima stebėti skirtingą neurologinį ligos manifestavimą: I klinikiniame atvejuje aprašyto paciento liga pasireiškė atsiradusiu raidos atsilikimu bei regresija, ekstrapiramidinės bei piramidinės sistemos pažeidimo simptomatika. Tuo tarpu, II-ojo klinikinio atvejo ligos klinika pasireiškė sunkiai gydoma epilepsija.

Esminiai AGS radiniai smegenų vizualiniuose tyrimuose yra kalcinatai, baltosios medžiagos pokyčiai bei smegenų atrofiniai pakitimai. Remiantis literatūra bei nagrinėtais klinikiniais atvejais, neurovizualinių tyrimų radiniai yra labai individualūs kiekvienam pacientui. I-ojo klinikinio atvejo neurovizualiniuose tyrimuose buvo pastebėti leukoencefalopatiniai pakitimai baltojoje medžiagoje, vėliau - kalcinatai, o II-ojo paciento tyrimuose - dezorganizuotos, sustorėjusios žievės zonos, subkortikaliai baltoji medžiaga sumažėjusios apimties, glioziskai pakitusi su cistine degeneracija. Abiejų pacientų neurovizualiniuose tyrimuose stebėti baltosios medžiagos pokyčiai, tik I atveju - abipusiai, o II atveju – vienpusiai.

Pateikti klinikiniai pacientų atvejai iliustruoja dvi skirtingas ligos gydymo strategijas. Abiejų pacientų didžioji dalis gydymo susideda iš simptominio gydymo. Tačiau, pirmasis pacientas gydomas vaistu, kuris veikia ligą patogenetiškai - Janus kinazės inhibitoriumi ruxolitinibu. Gydymo eigoje yra stebimas klinikinio ir radiologinio ligos progresavimo sustojimas, berniukas įgyja naujų psichomotorikos įgūdžių, būklė ir raida gerėja, ypač pažintinė ir kalbos. Antrojo paciento gydymas susideda tik iš epilepsijos gydymo, kadangi antrojo klinikinio atvejo Aicardi-Goutières sindromas patvirtintas genetiškai 9 metų amžiuje, jau galimai vėlyvoje autouždegiminio proceso stabilizacijos fazėje, gydymas JAK inhibitoriumi jam nebuvo skirtas.

Nepaisant skirtingo gydymo, abiejų pacientų būklės yra gana stabilios, nėra nei klinikinio, nei radiologinio ligos progresavimo ženklų. Remiantis literatūros duomenimis jau svarstoma apie I-ojo paciento gydymo JAK inhibitoriumi palaipsnį nutraukimą.

6. IŠVADOS IR PASIŪLYMAI

Aicardi-Goutières sindromas yra reta genetinė, progresuojanti neurodegeneracinė interferono sintezės sutrikimo sąlygota autouždegiminė liga, pasireikianti sisteminiu organizmo uždegimu ir heterogeniniu neurologiniu pažeidimu.

Minėtą sindromą yra sunku tiksliai diagnozuoti dėl klinikinio ir radiologinio ligos pasireiškimo įvairialypiškumo. Net tas pats Aicardi-Goutières sindromo tipas gali pasireikšti labai skirtingu klinikiniu vaizdu. Diagnozuojant šį retą sindromą genetinis tyrimas yra pagrindinis diagnostinis įrankis.

Šiandien nėra Aicardi-Goutières sindromo vieno standartizuoto ligos gydymo. Atlikti tyrimai siūlo daug žadančius rezultatus naudojant Janus kinazės (JAK) inhibitorius, tačiau nėra nustatyta nei gydymo dozuotė nei trukmė. Gydymas remiasi pavienių pacientų ar jų grupių gydymo publikacijomis ir stebėjimu.

Atsižvelgiant į tai, kad Aicardi-Goutières sindromas yra nauja, reta, sudėtinga bei daugialypė liga, nėra iki galo aiškūs sindromo patogenetiniai mechanizmai bei standartinių gydymo gairių trūkumą, didelis mokslinių, klinikinių tyrimų, nagrinėjančių bei analizuojančių Aicardi-Goutières sindromą, poreikis išlieka.

7. LITERATŪROS ŠALTINIAI

1. Piccoli C, Bronner N, Gavazzi F, Dubbs H, De Simone M, De Giorgis V, et al. Late-onset aicardi-Goutières syndrome: A characterization of presenting clinical features. *Pediatr Neurol.* 2021;115:1–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2020.10.012>
2. Adang L, Gavazzi F, De Simone M, Fazzi E, Galli J, Koh J, et al. Developmental outcomes of Aicardi Goutières syndrome. *J Child Neurol.* 2020;35(1):7–16. Available from: <http://dx.doi.org/10.1177/0883073819870944>
3. Goutières F. Aicardi–Goutières syndrome. *Brain Dev.* 2005;27(3):201–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.braindev.2003.12.011>
4. 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. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/ng1845>
5. Crow YJ, Livingston JH. Aicardi-Goutières syndrome: an important Mendelian mimic of congenital infection. *Dev Med Child Neurol.* 2008;50(6):410–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-8749.2008.02062.x>
6. Møller RS, Zhao L, Shoaff JR, Duno M, Andersen BN, Nguyen V, et al. Incidence of Aicardi-Goutières syndrome and KCNT1-related epilepsy in Denmark. *Mol Genet Metab Rep.* 2022;33(100924):100924. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ymgmr.2022.100924>
7. Oda H, Nakagawa K, Abe J, Awaya T, Funabiki M, Hijikata A, et al. Aicardi-Goutières syndrome is caused by IFIH1 mutations. *Am J Hum Genet.* 2014;95(1):121–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajhg.2014.06.007>

8. Rice GI, Del Toro Duany Y, Jenkinson EM, Forte GM, Anderson BH, Ariaudo G, et al. Gain-of-function mutations in IFIH1 cause a spectrum of human disease phenotypes associated with upregulated type I interferon signaling. *Nat Genet.* 2014;46(5):503–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/ng.2933>
9. Chahwan C, Chahwan R. Aicardi-Goutieres syndrome: from patients to genes and beyond. *Clin Genet* [Internet]. 2012;81(5):413–20. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-0004.2011.01825.x>
10. Crow YJ, Manel N. Aicardi–Goutières syndrome and the type I interferonopathies. *Nat Rev Immunol* [Internet]. 2015;15(7):429–40. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nri3850>
11. Rice GI, Forte GMA, Szykiewicz M, Chase DS, Aeby A, Abdel-Hamid MS, et al. Assessment of interferon-related biomarkers in Aicardi-Goutières syndrome associated with mutations in TREX1, RNASEH2A, RNASEH2B, RNASEH2C, SAMHD1, and ADAR: a case-control study. *Lancet Neurol* [Internet]. 2013;12(12):1159–69. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70258-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70258-8)
12. Crow YJ, Black DN, Ali M, Bond J, Jackson AP, Lefson M, et al. Cree encephalitis is allelic with Aicardi-Goutières syndrome: implications for the pathogenesis of disorders of interferon alpha metabolism. *J Med Genet* [Internet]. 2003;40(3):183–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/jmg.40.3.183>
13. Livingston JH, Crow YJ. Neurologic phenotypes associated with mutations in TREX1, RNASEH2A, RNASEH2B, RNASEH2C, SAMHD1, ADAR1, and IFIH1: Aicardi-Goutières syndrome and beyond. *Neuropediatrics* [Internet]. 2016;47(6):355–60. Available from: <http://dx.doi.org/10.1055/s-0036-1592307>
14. Fazzi E, Cattalini M, Orcesi S, Tincani A, Andreoli L, Balottin U, et al. Aicardi–Goutieres syndrome, a rare neurological disease in children: A new autoimmune disorder? *Autoimmun Rev* [Internet]. 2013;12(4):506–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2012.08.012>
15. Orcesi S, La Piana R, Fazzi E. Aicardi-Goutieres syndrome. *Br Med Bull* [Internet]. 2008;89(1):183–201. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/bmb/ldn049>
16. Rice G, Patrick T, Parmar R, Taylor CF, Aeby A, Aicardi J, et al. Clinical and molecular phenotype of aicardi-Goutières syndrome. *Am J Hum Genet* [Internet]. 2007;81(4):713–25. Available from: <http://dx.doi.org/10.1086/521373>
17. Orcesi S, La Piana R, Fazzi E. Aicardi–Goutieres syndrome [Review]. *Br Med Bull* 2009;89:183-201. (DOI: 10.1086/521373)

18. Crow YJ, Massey RF, Innes JR, Paireudeau PW, Rowland Hill CA, Woods CG, et al. Congenital glaucoma and brain stem atrophy as features of Aicardi-Goutières syndrome: Congenital Glaucoma in Aicardi-Goutières Syndrome. *Am J Med Genet A* [Internet]. 2004;129A(3):303–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/ajmg.a.30250>
19. 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* [Internet]. 2005;64(9):1621–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1212/01.WNL.0000159864.05826.08>
20. Volpi S, Picco P, Caorsi R, Candotti F, Gattorno M. Type I interferonopathies in pediatric rheumatology. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2016;14(1):35. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12969-016-0094-4>
21. d'Angelo DM, Di Filippo P, Breda L, Chiarelli F. Type I interferonopathies in children: An overview. *Front Pediatr*. 2021;9:631329. Available from: <http://dx.doi.org/10.3389/fped.2021.631329>
22. Lanzi G, D'Arrigo S, Drumbl G, Uggetti C, Fazzi E. Aicardi-Goutières syndrome: differential diagnosis and aetiopathogenesis. *Funct Neurol*. 2003;18(2):71–5.
23. Crow YJ, Vanderver A, Orcesi S, Kuijpers TW, Rice GI. Therapies in Aicardi–Goutières syndrome. *Clin Exp Immunol*. 2013;175(1):1–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/cei.12115>
24. De Laet C, Goyens P, Christophe C, Ferster A, Mascart F, Dan B. Phenotypic overlap between infantile systemic lupus erythematosus and Aicardi-Goutières syndrome. *Neuropediatrics*. 2005;36(6):399–402. Available from: <http://dx.doi.org/10.1055/s-2005-873058>
25. D'Arrigo S, Riva D, Bulgheroni S, Chiapparini L, Lebon P, Rice G, et al. Aicardi-Goutières syndrome: description of a late onset case. *Dev Med Child Neurol*. 2008;50(8):631–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-8749.2008.03033.x>
26. Kuijpers TW. Aicardi-Goutières syndrome: immunophenotyping in relation to interferon-alpha. *Eur J Paediatr Neurol*. 2002;6 Suppl A:A59-64; discussion A65-6, A77-86. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/ejpn.2002.0576>
27. Tonducci D, Fazzi E, Badolato R, Orcesi S. Novel and emerging treatments for Aicardi-Goutières syndrome. *Expert Rev Clin Immunol*. 2020;16(2):189–98. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/1744666X.2019.1707663>
28. Sanchez GAM, Reinhardt A, Ramsey S, Wittkowski H, Hashkes PJ, Berkun Y, et al. JAK1/2 inhibition with baricitinib in the treatment of autoinflammatory interferonopathies. *J Clin Invest*. 2018;128(7):3041–52. Available from: <http://dx.doi.org/10.1172/JCI98814>

29. McLornan DP, Pope JE, Gotlib J, Harrison CN. Current and future status of JAK inhibitors. *Lancet*.2021;398(10302):803–16. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00438-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00438-4)
30. Tüngler V, König N, Günther C, Engel K, Fiehn C, Smitka M, et al. Response to: “JAK inhibition in STING-associated interferonopathy” by Crow et al. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(12):e76. Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-210565>
31. Rice GI, Meyzer C, Bouazza N, Hully M, Boddaert N, Semeraro M, et al. Reverse-transcriptase inhibitors in the aicardi–Goutières syndrome. *N Engl J Med*. 2018;379(23):2275–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMc1810983>
32. Han VX, Mohammad SS, Jones HF, Bhandodkar S, Crow YJ, Dale RC, et al. Cerebrospinal fluid neopterin as a biomarker of treatment response to Janus kinase inhibition in Aicardi–Goutières syndrome. *Dev Med Child Neurol*.2022;64(2):266–71. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/dmcn.15025>
33. Dale RC, Brilot F, Fagan E, Earl J. Cerebrospinal fluid neopterin in paediatric neurology: a marker of active central nervous system inflammation. *Dev Med Child Neurol*. 2009;51(4):317–23. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-8749.2008.03225.x>
34. Crow YJ, Chase DS, Lowenstein Schmidt J, Szykiewicz M, Forte GMA, Gornall HL, et al. Characterization of human disease phenotypes associated with mutations in TREX1, RNASEH2A, RNASEH2B, RNASEH2C, SAMHD1, ADAR, and IFIH1. *Am J Med Genet A*. 2015;167A(2):296–312. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/ajmg.a.36887>
35. Phenotypic series - PS225750 - OMIM. Omim.org. <https://www.omim.org/phenotypicSeries/PS225750>
36. Mura E, Masnada S, Antonello C, Parazzini C, Izzo G, Garau J, et al. Ruxolitinib in aicardi-Goutières syndrome. *Metab Brain Dis*.2021;36(5):859–63. <http://dx.doi.org/10.1007/s11011-021-00716-5>