

Síndrome de Aicardi. Descripción de cuatro casos venezolanos

Pilar Suárez-Villalobos¹, Joaquín A. Peña¹, Laura Calzadilla¹, María Ruíz¹ y Eduardo Mora-La Cruz².

¹Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina, Universidad del Zulia y

²Hospital Universitario de Maracaibo. Maracaibo, Venezuela.

Palabras clave: síndrome de Aicardi, venezolanos, convulsiones, pronóstico.

Resumen. El síndrome de Aicardi (SA) se caracteriza por agenesia del cuerpo calloso, espasmos infantiles y lesiones lacunares coriorretinianas. Su espectro evolutivo es variable, con pronóstico habitualmente muy grave en los primeros cinco años de vida. El objetivo de este trabajo es describir el espectro del fenotipo clínico y evolución de este trastorno en cuatro pacientes venezolanos. Todas las pacientes evaluadas cumplieron los criterios diagnósticos mayores, mostraron retraso psicomotor grave y convulsiones de inicio muy temprano. En dos pacientes se observó microftalmía. En tres (75%) de ellas se observó coloboma del nervio óptico, quistes interhemisféricos y heterotopías periventriculares. La primera paciente, con mayor tiempo de evolución, tiene actualmente 22 años. Todos los casos exhibieron un patrón asimétrico de hip-sarritmia alternante en el electroencefalograma. Estos casos ilustran la expresión clínica y gravedad variables del síndrome de Aicardi. Su diagnóstico debe considerarse en niñas con retardo del desarrollo psicomotor y crisis convulsivas recurrentes iniciadas en la infancia temprana.

Aicardi syndrome: A report of four Venezuelan patients.

Invest Clin 2010; 51(3): 415 - 422

Key words: Aicardi syndrome, Venezuelan, seizures, outcome.

Abstract. Aicardi syndrome is characterized by agenesis of the corpus callosum, infantile spasms and chorioretinal lacunae. The evolution of this disorder is variable, with a severe outcome over the first five years of age. The purpose of this report was to demonstrate the spectrum of the clinical phenotype and the course of this disorder in four Venezuelan patients. All patients met the major criteria, had severe psychomotor impairment and early onset seizures. There were microphthalmia in two of the patients. Three patients

(75%) showed coloboma, interhemispheric cyst and periventricular heterotopias. The first patient, with longer follow-up, is currently aged 22. They all exhibited a typical asymmetric pattern on the electroencephalogram. These cases illustrate the variable clinical expression and severity of the Aicardi syndrome. A diagnosis of this disorder should be considered in girls with developmental delay, particularly, when there are accompanying recurrent seizures occurring in early childhood.

Recibido: 04-03-2009. Aceptado: 26-03-2010.

INTRODUCCIÓN

En 1965, Aicardi, Lefebvre y Leriche-Koechlin describieron un síndrome caracterizado por agenesia del cuerpo caloso, espasmos infantiles y anomalías retinianas (1). Después de su publicación original, Aicardi y colaboradores publicaron otro trabajo en 1969, en el que incluyeron otros hallazgos habitualmente asociados con la presentación clínica, tales como las anomalías esqueléticas y el retraso psicomotor (2). El síndrome de Aicardi (SA) representa del 1 al 4% de los casos de síndrome de West, probablemente de transmisión dominante ligada al X, casi exclusivo en mujeres. Se presume que los fetos varones afectados con este trastorno no lleguen a ser viables (3). No obstante, se han publicado dos casos en varones con esta entidad, ambos asociados a cariotipo 47 XXY, con edades de 10 y 12 años (4, 5).

El SA es una causa frecuente de encefalopatía epiléptica que suele mostrar un pronóstico poco favorable con respecto al control de las crisis convulsivas, el desarrollo psicomotor y la presencia de complicaciones. Si bien el espectro evolutivo es variable, su pronóstico es habitualmente muy grave. Menos del 25% de las pacientes logran la marcha espontánea o asistida, y unas pocas desarrollan alguna forma de lenguaje (6). En dos estudios sobre la historia natural de este síndrome se obtuvieron tasas variables de supervivencia que a los 27 años era cercana al 62% (7, 8). La ocurrencia

de espasmos o crisis parciales graves algunas veces intratables, se ha relacionado con el pronóstico, aunque en casos excepcionales, las mismas pueden ser controladas con antiepilépticos (9). Así mismo, se ha detectado un deterioro clínico en los primeros 5 años de vida, pero se desconoce si éste se relaciona con las complicaciones médicas o representa una consecuencia de las crisis convulsivas refractarias. Sin embargo, en los últimos años, se han descrito casos con afectación menos grave (10).

Además de las manifestaciones clínico-radiológicas inicialmente descritas, se ha establecido que otras anomalías también pueden contribuir a la variación en la expresión clínica del trastorno, tales como las heterotopías periventriculares y subcorticales, los quistes del plexo coroideo, colobomas, asimetrías hemisféricas, displasias corticales, tumores intra o extracraneales, así como otras anomalías craneofaciales (11).

El objetivo de este trabajo fue describir cuatro casos de pacientes venezolanos quienes actualmente cuentan con edades de 22 años, 2, 1 y 16 meses, que presentan este síndrome tan poco frecuente, y mostrar tanto el espectro clínico-fenotípico, como su evolución.

PRESENTACIÓN DE LOS CASOS

Caso 1

Paciente de sexo femenino quien desde el 2^{do} mes de vida, presentó episodios bruscos de espasmos con flexión generalizados

en extremidades. Producto de madre de 20 años y padre de 25. Novena gestación, embarazo simple y no controlado; la madre ingirió misoprostol en el primer trimestre, terminando el embarazo a término en un parto vaginal distócico con asfixia perinatal grave. La exploración física a los 3 meses fue: circunferencia cefálica 40 cm, frente amplia y occipucio aplanado, microftalmía izquierda; la fundoscopia reveló lesión coriorretiniana peripapilar bilateral (Fig. 1). Hipotonía generalizada, pobre control cefálico a la tracción, apoyo plantar y marcha refleja lenta para la edad, hiperreflexia osteotendinosa, Babinski bilateral. Exploraciones complementarias mostraron cariotipo 46 XX, hemograma, bioquímica, aminoácidos en sangre y orina, normales. Serología TORCH negativa. La resonancia magnética cerebral (RM) practicada en el mes siguiente reveló agenesia total del cuerpo calloso, hemiatrofia cerebral izquierda, displasia cortical, heterotopías periventriculares, y coloboma del nervio óptico (Fig. 2). En el electroencefalograma (EEG) se observó hip-sarritmia alternante. La paciente actualmente a los 22 años de edad presenta retraso mental grave, lenguaje que consiste en bisílabos y palabras aisladas, crisis epilépticas parcialmente controladas, marcha espontánea hemiparética y manipulación de objetos conservada.

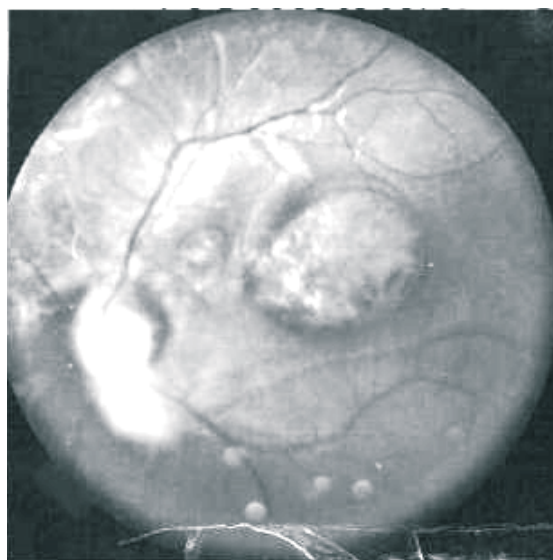


Fig. 1. Fondo de ojo de la paciente 1 mostrando lacuna coriorretiniana.

Caso 2

Lactante de sexo femenino quien a los 2 meses de edad fue evaluada por presentar crisis mioclónicas. Producto de madre de 26 y padre de 30 años de edad, no consanguíneos, de primer embarazo simple a término, controlado, y complicado con infección urinaria y vulvovaginitis tratadas. Nació por cesárea y se hospitalizó por neumonía intrauterina en los primeros días de vida. A la exploración se observó microcefalia, postura extensora de las extremidades, hipotonía axial e hipertonía generalizada,

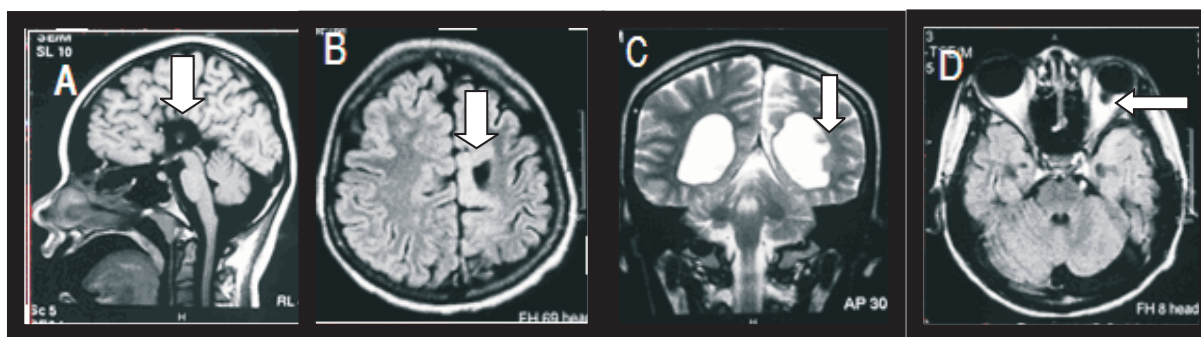


Fig. 2. RM cerebral de la paciente 1 con síndrome de Aicardi. (A) Corte sagital en T1 mostrando agenesia total del cuerpo calloso. (B) Corte axial en T1 que demuestra la asimetría hemisférica y corteza cerebral displásica. (C) Corte coronal en T2 muestra las heterotopías periventriculares. (D) Corte axial en T1 mostrando coloboma del nervio óptico izquierdo.

reflejos osteotendinosos aumentados, Babinski bilateral, ausencia de apoyo plantar y marcha refleja. La fundoscopia reveló lesiones coriorretinianas bilaterales. Exploraciones complementarias: cariotipo 46XX, hemograma y bioquímica normal. Serología para TORCH negativa. La resonancia magnética (RM) cerebral mostró agenesia del cuerpo calloso, heterotopía periventricular y quiste intracraneal interhemisférico. El registro electroencefalográfico (EEG) demostró hipsarritmia alternante (Fig. 3). Serie ósea y Rx de tórax normales. A los 14 meses de edad, la paciente presenta retraso psicomotor grave.

Caso 3

Lactante de sexo femenino de 1 mes de edad con episodios de espasmos en flexión generalizados en extremidades. Producto de madre de 30 y padre de 42 años

de edad, no consanguíneos, de primera gestación de 42 semanas, con polihidramnios e infección urinaria, obtenida por cesárea. La exploración clínica mostró normocefalia, asimetría facial durante el llanto por agenesia unilateral del triangular del labio, hipotonía axial y generalizada, Babinski bilateral. La exploración del fondo de ojo reveló lesión coriorretiniana bilateral. Entre las exploraciones paraclínicas destacan: cariotipo 46 XX, hemograma y bioquímica normal. Serología para TORCH negativa. En el examen de resonancia magnética (RM) cerebral demostró agenesia del cuerpo calloso, coloboma del nervio óptico, malformaciones corticales, quiste aracnoideo y papiloma de plexo coroideo (Fig. 4). En el EEG demostró hipsarritmia alternante. Serie ósea y Rx de tórax normales. La paciente exhibe actualmente importante afectación del desarrollo psicomotor.



Fig. 3. Electroencefalograma (EEG) de la paciente 3 mostrando patrón de hipsarritmia alternante o asimétrica. Se detectan espigas y atenuaciones paroxísticas de voltaje independientes en ambos hemisferios.

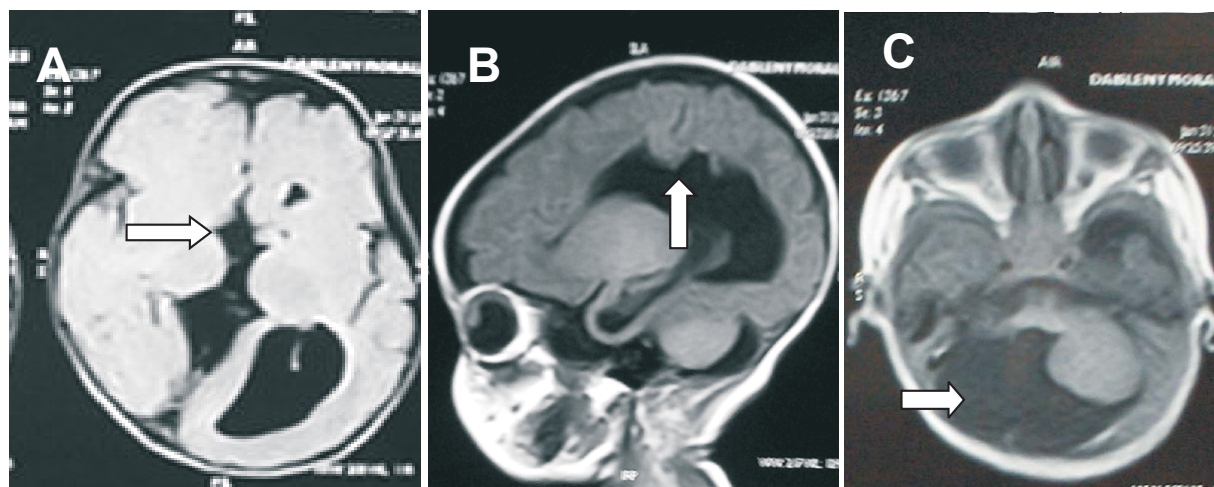


Fig. 4. RM cerebral de la paciente 3. (A) Corte axial en T1 mostrando agenesia de cuerpo calloso. (B) Corte sagital en T1 muestra heterotopías periventriculares. (C) Corte axial en T1 ilustrando un quiste aracnoideo.

Caso 4

Neonato de sexo femenino quien a los 15 días de edad presentó episodios de espasmos en flexión en miembros superiores. Producto de padres no consanguíneos, madre de 28 y padre de 30 años de edad, de segunda gestación de evolución normal, parto normal. Ultrasonido prenatal a las 32 semanas registró la existencia de hidrocefalia. Este diagnóstico fue descartado al revisar el estudio. La exploración física y neurológica reveló normocefalia, microftalmía izquierda, hipotonía generalizada y lesiones retinianas bilaterales pigmentadas a la fundoscopia. El hemograma y la bioquímica resultaron normales. La serología para TORCH fue negativa. En la resonancia magnética cerebral (RM) se detectó agenesia del cuerpo calloso, quiste del plexo coroideo, coloboma del nervio óptico y un quiste interhemisférico. El trazado electroencefalográfico (EEG) demostró hipsarritmia alternante. La serie ósea y el Rx de tórax fueron normales. A los 16 meses de edad la paciente presenta retraso psicomotor grave sin habilidades de comunicación.

DISCUSIÓN

En una publicación reciente Aicardi propuso una lista de criterios para el diagnóstico del SA (Tabla I). Si bien todos los pacientes de este estudio cumplen tales criterios (Tabla II), conviene señalar la utilidad de los modernos estudios de neuroimagen, en especial la resonancia magnética, que ha permitido ampliar el espectro del SA y, posiblemente, la inclusión de casos incompletos (6).

El rango de edad habitual de diagnóstico del SA en las pacientes varía desde el nacimiento hasta los 20 meses, identificándose más comúnmente entre los 3 y 5 meses, ya que es posible un desarrollo normal los primeros tres meses de vida. La microftalmía o la aparición de las crisis convulsivas facilitan la sospecha diagnóstica temprana. Aunque las anomalías cerebrales pudieran ser objetivadas mediante el ultrasonido prenatal, no es lo que ocurre en la mayoría de los pacientes. En el cuarto caso descrito, la paciente fue erróneamente diagnosticada en el estudio ultrasonográfico craneal como portadora de una hidrocefalia y referida al servicio de neuropediatría a los 14 días de

TABLA I
CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DEL SÍNDROME DE AICARDI

Hallazgos mayores	Hallazgos menores
Espasmos infantiles	Anormalidades costales o vertebrales
Lacunas coriorretinianas	Microftalmía y otras anomalías oculares
Coloboma del disco óptico	EEG con patrón <i>split-brain</i> (cerebro dividido)
Agnesia de cuerpo calloso	Asimetría hemisférica
Displasias corticales	
Heterotopía periventricular	
Quiste intracraneales interhemisférico	
Papiloma de plexo coroide	

Modificado de Aicardi J. Aicardi Syndrome. Brain and Development 27 (2005) 164- 171.

TABLA II
HALLAZGOS CLÍNICOS Y PARACLÍNICOS EN LAS PACIENTES CON SÍNDROME DE AICARDI

	Caso1	Caso 2	Caso 3	Caso 4
Hallazgos mayores				
Convulsiones	Sí	Sí	Sí	Sí
Lacuna coriorretiniana	Sí	Sí	Sí	Sí
Hallazgos en RM				
Agnesia de cuerpo calloso	Sí	Sí	Sí	Sí
Heterotopías periventriculares	Sí	Sí	Sí	
Displasia cortical	Sí		Sí	
Quistes aracnoideos, otros		Sí	Sí	Sí
Papiloma plexo coroideo			Sí	Sí
Hallazgos menores				
Microftalmía	Sí		Sí	Sí
Coloboma nervio óptico	Sí		Sí	Sí
EEG con hipsarritmia alternante	Sí	Sí	Sí	Sí

vida por presentar microftalmía y crisis convulsivas.

Los espasmos infantiles suelen presentarse a edad temprana y se pueden asociar diversos tipos de crisis: clónicas, parciales complejas, mioclónicas, tónico-clónicas generalizadas, crisis tónicas o combinaciones de ellas (12). El electroencefalograma

(EEG) muestra habitualmente una desorganización de la actividad basal e hipsarritmia alternante, con un patrón “paroxismos-supresión” independiente entre ambos hemisferios (*split brain*) (13). Las anomalías oculares son de importancia diagnóstica considerable. La coriorretinitis lacunar, antes considerada patognomónica del SA y hoy

día también descrita en otras condiciones (14), es de variable extensión y generalmente bilateral, como se observó en las cuatro pacientes que se describen en este estudio (Fig. 1). El coloboma del nervio óptico, es otra alteración bastante frecuente, comúnmente unilateral y puede acompañar la coriorretinitis lacunar. En las imágenes de resonancia magnética cerebral se muestra como una dilatación quística retrobulbar del nervio (3). Algunos autores mencionan la asociación con diversas malformaciones faciales, como el labio y paladar hendido (12, 15); en nuestra serie sólo la paciente 3 presentó hipoplasia del triangular del labio izquierdo. A pesar de que las anomalías costo-vertebrales son consideradas uno de los criterios menores mas comunes, ninguna de las pacientes descritas mostró tales hallazgos esqueléticos.

Como se ha indicado, la neuroimagen ha sido esencial en la descripción de este síndrome y, con el desarrollo de técnicas modernas, se ha demostrado que la agenesia parcial o total del cuerpo calloso es sólo parte de un complejo de malformaciones del sistema nervioso central. Entre estas anomalías se incluyen la displasia cortical (microgiria), heterotopías, formaciones quísticas, anomalías vermianas, papilomas del plexo coroideo y, otras menos frecuentes como los tumores embrionarios, la holoprosencefalia y la esquisencefalia (16, 17). Las heterotopías periventriculares son verdaderamente comunes, probablemente constantes. Estas pueden escapar del reconocimiento si la calidad de la neuroimagen no es óptima; algunas son grandes y numerosas como las detectadas en la paciente 1 (Fig. 2), y otras pequeñas que son relativamente más frecuentes (6). Algunos estudios señalan el rol de las displasias corticales en la determinación de los signos neurológicos, control de las convulsiones y retraso mental (18). Es difícil precisar si el deterioro de los pacientes con SA pueda estar aso-

ciado con las anomalías que presentan o son la consecuencia de crisis convulsivas no bien controladas. El engrosamiento asimétrico de un hemisferio es común y contribuye a la peculiar hemiplejía espástica observada en estos pacientes (17). Resulta de interés destacar dos hechos que han sido comentados por varios autores respecto al diagnóstico y, secundariamente, al pronóstico de este trastorno. Se ha señalado que los pacientes que presentan muy pronto los espasmos infantiles, crisis epilépticas de difícil control y el viraje a otro patrón convulsivo, exhiben un peor pronóstico (7, 19). Lo mismo ocurre para la observación de lesiones oculares graves, tales como lagunas retinianas de gran tamaño que comprometen la mácula y la retina central, o la agenesia completa del cuerpo calloso. El primer caso descrito en el presente trabajo y con mayor tiempo de seguimiento, mostró algunos elementos de mal pronóstico, tales como el inicio precoz de los espasmos a los 2 meses, el control tardío de las crisis, y la agenesia total del cuerpo calloso. No obstante, su evolución confirma la heterogeneidad de la gravedad clínica, con una incapacidad menor y un pronóstico vital menos grave.

En el presente estudio, el examen genético y especialmente el cariotipo realizado en 3 de los pacientes, resultaron normales. En ninguno de los pacientes se realizó estudios de alta resolución que pudieran demostrar alteraciones estructurales cromosómicas que permitieron el diagnóstico diferencial con otros trastornos.

La búsqueda de genes candidatos para este trastorno ha sido infructuosa, a pesar de los esfuerzos dedicados con diversas técnicas, incluyendo la hibridación genómica comparativa. Un estudio reciente que examinó el cromosoma X en 18 pacientes con SA no encontró delecciones o duplicaciones asociadas con el trastorno (20). Sobre la base de estas limitaciones, el diagnóstico de SA sigue dependiendo en gran medida

de los criterios clínicos. Para facilitar una mejor caracterización, la presencia de convulsiones de inicio temprano en una paciente con retraso del desarrollo y compromiso de su funcionamiento global, debe incluirse el SA en el diagnóstico diferencial. El SA es un trastorno heterogéneo en su presentación clínica y evolución. Diferentes fenotipos podrían estar asociados con la variabilidad en el pronóstico y evolución de este síndrome. La prevalencia tan baja hace imperativo estudios longitudinales para ampliar la información y conocer en profundidad el pronóstico de estos pacientes.

REFERENCIAS

1. **Aicardi J, Levfebrve J, Lerique-Koechlin A.** A new síndrome spasm in flexion, callosal agenesis, ocular abnormalities. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1965; 19: 609-610.
2. **Ohtsuki H, Haebara H, Takahashi k, Midorikawa O, Tomoyoshi E.** Aicardi syndrome: report of an autopsy case. *Neuropediatrics* 1981; 12:279-286.
3. **Sinan C, Derya C.** Aicardi Syndrome: review and MRI findings of an unusual case associated retrobulbar colobomatous cyst and bad heterotopia. *Eur J Radiol Extra* 2003; 45:5-9.
4. **Hopkins IJ, Humphrey I, Keith CG, Susmam M, Webb GC, Turner EK.** The Aicardi syndrome in a male 47,XXY. *Aust Pediatr J.* 1979; 15:278-280.
5. **Zubairi M, Carter R, Ronen G.** A male phenotype with Aicardi Syndrome. *J Child Neurol* 2009; 24:204-207
6. **Aicardi J.** Aicardi Syndrome. *Brain Dev* 2005; 27:164-171.
7. **Allison V, Menezes MD.** Aicardi Syndrome: natural history and possible predictors of severity. *Pediatr Neurol* 1994; 11:331-338.
8. **Kroner BL, Preiss LR, Ardini MA, Gaillard WD.** New incidence, prevalence, and survival of Aicardi syndrome from 408 cases. *J Child Neurol* 2008; 23:531-535.
9. **Cruz-Velarde J, Garzo C, Garcia-Muñoz S, Gil R.** Heterogeneidad clínica y pronóstica en el síndrome de Aicardi: a propósito de dos casos. *Rev Neurol* 1999; 28: 784-785.
10. **Grosso S, Lasorella G, Russo A, Galluzzi P.** Aicardi Syndrome with favorable outcome: Case report and review. *Brain Dev* 2007; 29:443-446.
11. **Baierl P, Marki A, Thelen M, Laub MC.** MR imaging in Aicardi Syndrome. *Am J Neuroradiol* 1998; 9:805-806.
12. **Glasmacher MAK, Sutton VR, Hopkins B, Eble T, Lewis R, Park D, Van der Veyver I.** Phenotype and Management of Aicardi Syndrome: New Findings from a Survey of 69 children. *J Child Neurol* 2007; 22:176-184.
13. **Palmer R, Zetterlund B, Hard AL, Steneryd K, Kyllerman M.** Aicardi Syndrome: presentation at onset in Swedish children born in 1975-2002. *Neuropediatrics* 2006; 37:154-158.
14. **Warburg M, Heuer HG.** Choriorretinal dysplasia-microcephaly-mental retardation syndrome. *Am J Med Genet* 1994; 52:117.
15. **Donnefeld AE, Parker RJ, Zackai EH, Chee CM, Sellinger B, Emanuel BS.** Clinical, cytogenetics and pedigree findings in 18 cases of Aicardi syndrome. *Am J Med Genet* 1989; 32:461-467.
16. **Chevrie J, Aicardi J.** The Aicardi Syndrome In: Pedley TA, Meldrum BS editors. *Recent Advances in epilepsy.* New York: Churchill- Livingstone; 1986; 3:189-210.
17. **Aicardi J.** Aicardi syndrome: old and new findings. *Int Pediatrics* 1999; 14:5-9.
18. **Billete-Villemeur T, Chiron C, Robain O.** Unlayered polymicrogyria and agenesis of the corpus callosum: a relevant association. *Acta Neuropathol* 1992; 83:265-270.
19. **Rosser TL, Acosta MT, Packer RJ.** Aicardi syndrome: spectrum of disease and long term prognosis in 77 females. *Pediatr Neurol* 2002; 27:343-349.
20. **Yilmaz S, Fontaine H, Brochet K, Grégoire MJ, Devignes MD, Schaff JL, Philippe C, Nemos C, McGregor JL, Jonveaux P.** Screening of subtle copy number changes in Aicardi syndrome patients with a high resolution X chromosome array-CGH. *Euro J Med Genet* 2007; 50:386-391.