

Síndrome de Aicardi

Emmanuel Antonio-Luna¹, Leo Bayliss-Amaya¹, Vicente Guerrero-Juárez¹, Álvaro Estrada-Galindo¹, Jair Ortiz-Maldonado¹, Diego Romero-Cano², Álvaro José Moreno Avellán³, Manuel Salvador López-Martínez¹

RESUMEN

El síndrome de Aicardi (SA) es una entidad rara y clásica que se define con una tríada de anomalías que incluyen agenesia total o parcial del cuerpo caloso, lagunas cororretinianas y espasmos infantiles. Con el advenimiento de la resonancia magnética (RM); se han encontrado a su vez varias alteraciones encefálicas (que originalmente no se describieron); por lo cual, se considera el síndrome como una malformación compleja, que incluye una combinación de agenesia de cuerpo caloso parcial o completa más otras alteraciones congénitas como displasia cortical, heterotopia periventricular o subcortical, quistes o papiloma del plexo coroides y asimetría de los hemisferios. Dicha combinación es altamente sugestiva de la enfermedad. Este complejo de anomalías junto con alteraciones del nervio óptico y/o la retina más espasmos infantiles y/o crisis focales es más importante que la clásica definición de SA. Presentamos el caso de una paciente de 32 años con historia de epilepsia desde los 3 meses de edad y discapacidad cognitiva, ingresó al servicio de urgencias con estado epiléptico. En su protocolo de estudio se encontraron hallazgos clínicos y de imagen compatibles con síndrome de Aicardi, cuya sobrevida difiere a la previamente descrita.

Palabras clave: síndrome de Aicardi, epilepsia, coloboma, desorden congénito.

Aicardi syndrome

ABSTRACT

Aicardi syndrome (AS) is a rare entity classically defined by a triad of abnormalities including corpus callosum agenesis, infantile spasms and choroiretinal lacunae. With the advent of magnetic resonance imaging (MRI), there have been found several brain abnormalities (which originally were not described) and therefore is considered as a complex malformation syndrome, which includes a combination of complete or partial agenesis of the corpus callosum plus other congenital anomalies such as cortical dysplasia, periventricular or subcortical heterotopia, cysts or choroid plexus papilloma and asymmetry of the hemispheres. This combination is highly suggestive of the disease. This complex anomalies and the changes of the optic nerve and / or retina plus infantile spasms and / or focal seizures is more important than the classical definition of AS. We present the case of a 32 year old woman with a history of epilepsy since 3 months of age and cognitive impairment, who was admitted in the emergency department with status epilepticus. In her study protocol there were found clinical and imaging findings compatible with Aicardi syndrome and whose survival differs to that previously described.

Key words: Aicardi syndrome, epilepsy, coloboma, congenital disorder.

El síndrome de Aicardi (SA); fue descrito en 1965¹ y de forma más completa en 1969². Clásicamente se define como una tríada de anomalías que incluyen agenesia total o parcial del cuerpo caloso,

lagunas cororretinianas y espasmos infantiles^{3,4}. Aunque también se han descrito varias alteraciones congénitas. La imagen por resonancia magnética (RM) ha encontrado a su vez varias alteraciones encefálicas³; por lo cual se

considera el síndrome como una malformación compleja que incluye una combinación de agenesia de cuerpo calloso parcial o completa más otras alteraciones congénitas como displasia cortical (polimicrogiria), heterotopia periventricular o subcortical, quistes o papilomas intracraneales (en el plexo coroides, glándula pineal o regiones interhemisféricas), puede observarse además asimetría de los hemisferios esta combinación es altamente sugestiva de la enfermedad^{4,5}. Este complejo es más importante que la clásica definición de SA o la agenesia del cuerpo calloso, siendo esta última un hallazgo inespecífico que se encuentra en diversos trastornos o en forma aislada. En algunos casos pueden encontrarse anomalías del brazo corto del cromosoma X (en la región Xp22.3) pero dicha correlación no está bien definida, por lo que en los criterios del síndrome de Aicardi establecidos en el 2005⁶⁻¹⁰ no están considerados.

Presentación de caso

Mujer de 32 años de edad, residente del Distrito Federal, México, soltera, sin historia familiar de epilepsia. Es producto del quinto embarazo (de nueve), nació por parto eutócico sin sospecha de hipoxia perinatal. Diagnóstico de retraso del desarrollo psicomotor y epilepsia desde los 3 meses de edad ha tenido múltiples esquemas de antiepilépticos, tiene una a dos crisis al mes de predominio nocturno. Las crisis se refieren en un inicio como espasmos generalizados después los cuales se desencadenaban con ruido, se reportan patrones diferentes: grito y posterior atonía de segundos de duración sin pérdida del estado de despierto; desconexión del medio, versión cefálica a la izquierda, desviación de la mirada a la derecha y crisis tónico-clónicas generalizadas (CTCG); versión cefálica forzada a la izquierda, desviación de la mirada ipsilateral y movimientos tónicos del hemicuerpo izquierdo. A partir de la tercera década de la vida se manejó con valproato de magnesio y clonazepam. Se refiere como precipitantes de crisis la privación de sueño y menstruación.

La paciente acudió al Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía por presentar estado epiléptico convulsivo que remitió con administración de antiepilépticos de primera y segunda línea por vía intravenosa. *Exploración general:* con síndrome de condensación basal derecha. *Exploración neurológica despierta:* inatenta, no emite lenguaje, no obedece instrucciones; fondo de ojo derecho con papila pálida y atrófica, donde se observa coloboma en sector inferotemporal, con estafiloma posterior de 5 discos de diámetro aproximadamente, no se aprecia excavación, fondo de ojo izquierdo sin alteraciones; fuerza conservada con hiperreflexia generalizada y Babinski derecho; resto sin datos relevantes a comentar.

La tomografía de cráneo simple muestra agenesia del cuerpo calloso y alteraciones de la morfología del sistema ventricular (figura 1).

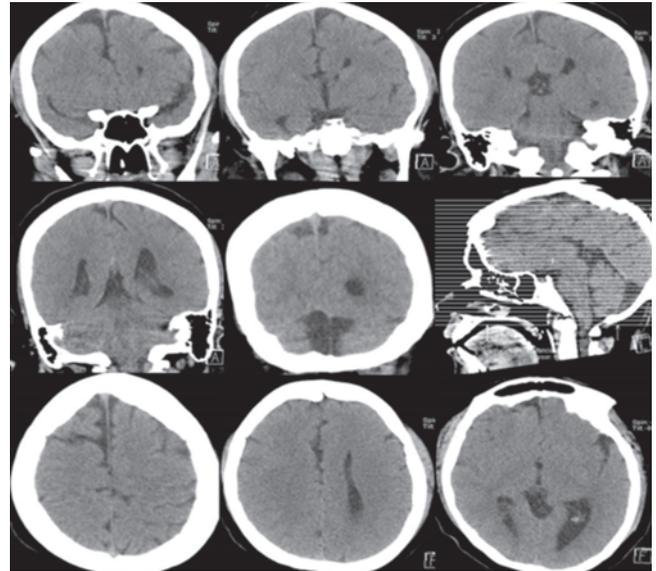


Figura 1. Tomografía simple de cráneo con diferentes cortes donde se observa agenesia del cuerpo calloso, patrón fetal de astas posteriores de los ventrículos laterales, acueducto de Silvio amplio, imagen de tridente (corte coronal) y de casco de vikingo a nivel de astas temporales y frontales; así como, quiste coroideo occipital derecho.

La RM de encéfalo presenta agenesia del cuerpo calloso (figura 2), esquizencefalia de labio cerrado frontal derecha, displasias corticales en región frontal bilateral, heterotopias periventriculares en regiones occipitales, quiste del plexo coroideo derecho y asimetría hemisférica (figura 3).

El electroencefalograma demostró presencia de ondas agudas, complejo de puntas múltiples, complejos de punta onda lenta y actividad lenta rítmica en región fronto-temporal izquierda, además de brotes intermitentes de puntas y ondas agudas en región temporal derecha de forma independiente (figura 3,4,5).

Se realizó determinación de cariotipo en sangre periférica reportándose cariotipo femenino sin alteraciones (46XX). Fue valorada por neuro-oftalmología que confirma la presencia de coloboma. Se concluyó diagnóstico de síndrome de Aicardi.

Recibido: 24 julio 2014. *Aceptado:* 14 agosto 2014.

¹Servicio de Neurología, ²Servicio de Neuro-oftalmología, ³Servicio de Neurofisiología, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, México, D. F. Correspondencia: Emmanuel Antonio Luna. Subdirección de Neurología. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, Insurgentes Sur 3877. Col. La Fama. 14269 México, D.F. E-mail: eantoniluna@hotmail.com

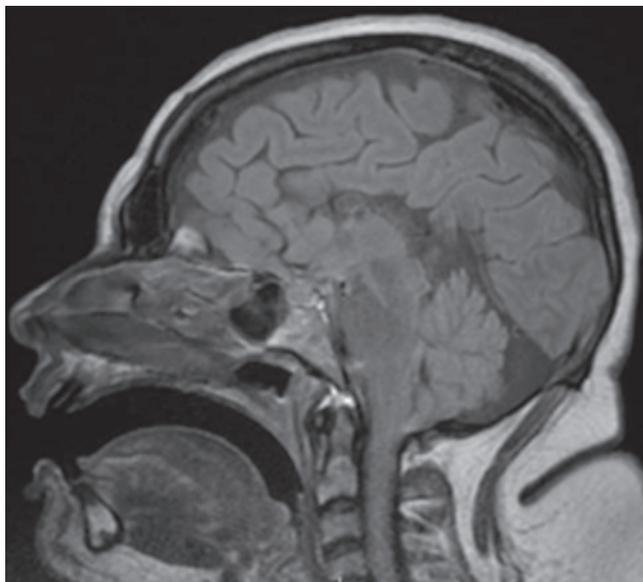


Figura 2. RM secuencia FLAIR en corte sagital, donde se observa agenesia del cuerpo calloso.

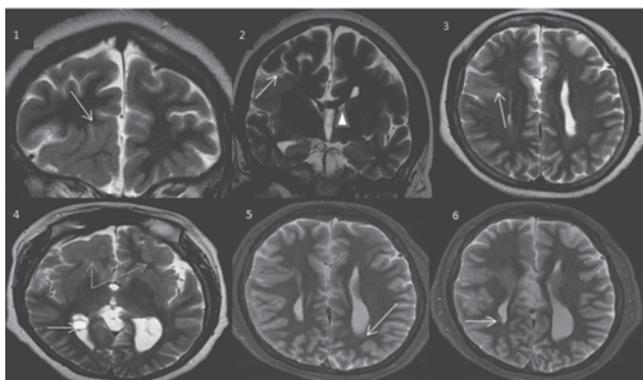


Figura 3. 1. RM encéfalo de corte coronal en secuencia T2 donde se observa displasia cortical en región frontal bilateral de predominio derecho (flecha), **2.** Corte coronal donde se observa esquizencefalia de labio cerrado (flecha); así como, la rodilla del cuerpo calloso (cabeza de flecha), **3.** Corte axial T2 donde se logra observar (flecha) hendidura rodeada de sustancia gris que comunica el espacio subaracnoideo con el ventrículo lateral derecho a nivel del segundo giro frontal del hemisferio derecho, **4.** imagen nodular en secuencia T2 de comportamiento quístico en plexo coroideo derecho (flecha blanca); así como, displasia cortical frontal bilateral (flechas gris), **5 y 6** corresponden a imágenes en corte axial en secuencia STIR donde se aprecian imágenes nodulares displásicas heterópicas periventriculares en recesos occipitales bilaterales (flechas); así como, se observa asimetría de ventrículos laterales.

DISCUSIÓN

La incidencia del SA es desconocida. En la literatura se han descrito más de 450 casos. En una serie de espasmos infantiles, el SA representó del 1 al 4 % de los casos⁶. El SA es más frecuente en el sexo femenino pero se han reportado dos casos en el masculino con



Figura 4. EEG digital con montaje longitudinal bipolar doble banana donde se aprecia brotes de puntas y ondas agudas fronto-temporal izquierda.

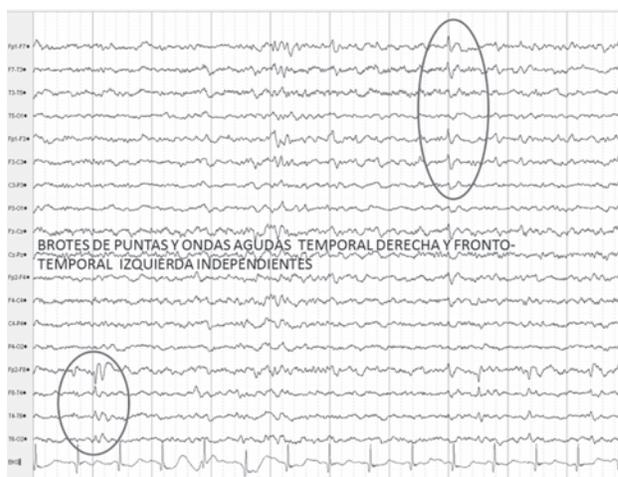


Figura 5. EEG longitudinal bipolar doble banana que demuestra brotes de puntas y ondas aguda temporal derecha y fronto-temporal izquierda de forma independiente.



Figura 6. EEG longitudinal bipolar doble banana que demuestra brotes de ondas agudas y puntas fronto-temporal izquierda y temporal derecha en inversión de fase.

cariotipo XXY. A pesar que puede tener una relación fenotípica, la mayoría de los pacientes con SA han sido esporádicos y no se han encontrado anomalías cromosómicas^{7,8}. Una etiología genética debido a una mutación de novo ligada al cromosoma X dominante puede estar relacionada^{7,9,10}.

Características clínicas y de imagen

Los espasmos infantiles (EI) son el tipo más característico de convulsión a menudo son asimétricos o incluso unilaterales¹¹. Lo más frecuente es que la primera crisis aparezca a la edad de 3 o 4 meses, como en este caso. En la mayoría de los casos infantiles reportados el electroencefalograma (EEG) no demuestra el patrón clásico de hipsarritmia, ya que sólo está presente en el 18 % de los casos⁴. Las crisis focales motoras son una característica frecuente y quizá sea el único tipo de crisis. Rara vez hay un foco aislado, lo más frecuente es encontrar varios focos los cuales pueden desencadenar diferentes tipos de crisis¹¹. En la paciente se documentaron focos bilaterales independientes sobre todo en región fronto-temporal, lo cual se correlacionó con diversas crisis epilépticas que la paciente presentó.

La discapacidad cognitiva es una característica constante, aunque su gravedad es variable. En general la discapacidad cognitiva suele ser grave y sólo en un pequeño porcentaje de los casos es leve^{12,13}. Los signos neurológicos como los observados en la paciente son relativamente comunes, a menudo se puede encontrar un síndrome piramidal de grado variable por lo general leve; uni o bilateral. La hemiparesia o plejía es ipsilateral a la zona donde se presentan las crisis o espasmos y contralateral a las irregularidades del EEG¹¹.

Otros datos clínicos de relevancia para el diagnóstico son las alteraciones del disco óptico y retina. Las lagunas cororretinianas se consideran patognomónicas para el SA; por lo general, son múltiples aunque de grado variable, en la mayoría de los casos son bilaterales. En el fondo de ojo se presentan como áreas blanquecinas o rosadas redondeadas que varían en tamaño de 1/10th a varios diámetros de los discos. El tamaño de lagunas rara vez cambian con la edad y las más grandes tienden a agruparse alrededor del disco óptico, mientras que las más pequeñas (lesiones rosáceas) tienden a ser más periféricas⁴.

Otro hallazgo frecuente es el coloboma del disco óptico, este hallazgo se encuentra en la mitad de los casos⁴, comúnmente es unilateral puede no acompañarse de lagunas cororretinianas (figura 7). Los colobomas a menudo se prolongan en sentido posterior al disco óptico, han sido demostrados por estudios de imagen donde se han encontrado dilatación quística en el seg-

mento retrobulbar del nervio óptico¹⁰. Otros hallazgos poco comunes son la micro-oftalmía unilateral, (depósitos de pigmentos que rodean al coloboma en forma de anillo y membrana pupilar fetal)¹⁰. En este caso se observó coloboma unilateral sin lagunas cororretinianas.

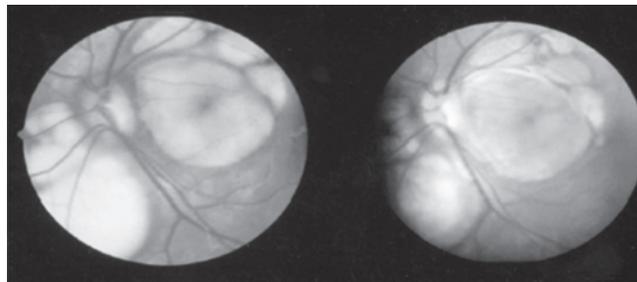


Figura 7. Fundoscopia que demuestra presencia de lagunas cororretinianas con pigmentos en su perifería. Imagen de la literatura¹⁶.

En algunas series se han encontrado factores pronósticos, sobre todo relacionados con afección retiniana o del disco óptico. En un estudio de serie de casos los pacientes con SA con una buena supervivencia, fueron aquellos que tenían coloboma unilateral y presencia lagunas coriorretinianas que respetaban el área macular, pero se observó que las lesiones bilaterales del disco óptico de tipo colobomatoso fueron considerados factores de mal pronóstico tanto para la presentación clínica como para la supervivencia¹⁴. Este dato pudiera explicar la sobrevida de la paciente.

La RM es de gran ayuda para la detección de anomalías, observándose no sólo la agenesia del cuerpo calloso sino que ha demostrado que el síndrome es una malformación compleja del SNC donde se incluye: displasia cortical, alteraciones periventriculares, heterotopias subcorticales, formaciones quísticas intracraneales, anomalías del *vermis* y papiloma del plexo coroideo^{4,6,15}. La agenesia del cuerpo calloso no es suficiente para el diagnóstico de SA. En este caso se demostró asimetría de los hemisferios cerebrales, disgenesia del cuerpo calloso, esquizencefalia de labio cerrado en región frontal derecha, displasias corticales en región frontal bilateral, heterotopias periventriculares en regiones occipitales (de predominio izquierdo) y quiste del plexo coroideo derecho (figura 5 y 6).

La evolución de la enfermedad es desalentadora en la mayoría de los casos con severa afección cognitiva del lenguaje y motricidad. La epilepsia en la mayoría de los casos es descontrolada, los espasmos y crisis focales pueden ser controlados con tratamiento farmacológico en pocos casos^{9,16}, en este se pudo determinar que existe un descontrol de la epilepsia a tal grado que ingresó con estado epiléptico y se complicó

con síndrome de Mendelson. Las discrepancias en la evolución de los pacientes con SA son grandes, se han reportado casos donde se correlaciona hipoplasia del cuerpo calloso con discapacidad cognitiva leve^{12,13}, otros refieren que la agenesia parcial del cuerpo calloso se relaciona con discapacidad menor. La tasa estimada de supervivencia en el SA es del 76 % a los 6 años y 40 % a los 14 años de edad⁹. En mayoría la supervivencia está relacionada con presencia o ausencia de complicaciones de la epilepsia. En este caso llamó la atención la edad de sobrevida de la paciente que pudiera estar relacionado a factores pronósticos mencionados con antelación, el descontrol epiléptico que ocasionó neumonía por bronco aspiración, lo que deterioró sus condiciones generales y prolongó su estancia hospitalaria.

El diagnóstico del SA aún se basa en la triada de agenesia del cuerpo calloso, lagunas cororretinianas historia de espasmos infantiles. Estos datos no siempre se encuentran en todos los pacientes, pero los hallazgos encontrados en la RM permiten incluir a estos pacientes como casos incompletos^{4,6,17}. Se han documentado casos de SA en pacientes sin agenesia del cuerpo calloso pero con hipoplasia de la comisura cuyo cuadro se acompaña de anomalías típicas oftalmológicas, si a estos casos se les documentan malformación cerebral (anomalías de la migración neuronal, quistes y papilomas de plexo coroides, entre otros)¹⁰.

Tabla 1. Criterios diagnósticos propuestos para el síndrome de Aicardi¹⁰.

Características mayores
Espasmos infantiles ^a
Lagunas cororretinianas ^b
Coloboma en el disco óptico a menudo unilateral
Agenesia del cuerpo calloso (parcial o total)
Malformaciones corticales (en su mayoría microgiria) ^b
Heterotopia periventricular (y subcortical) ^b
Quistes intracraneales (quizás endimarios) interhemisfericos o alrededor del tercer ventrículo.
Papilomas del plexo coroides
Características de apoyo
Anormalidades costales y vertebrales
Macroftalmia y/o anomalías oculares
EEG con patrón de brote supresión
Asimetría hemisférica
a. Pueden ser sustituidos por otros tipos de convulsiones focales
b. Presente (o quizás presente) en todos los casos

Los casos sin espasmos pero con otro tipo de convulsiones son; por lo general, aceptadas. Ante la variedad de los signos encontrados, Jean Aicardi en el 2005¹⁰ postuló criterios de anomalías dependiendo la frecuencia en la que se presentan (tabla 1).

En algunos casos se han relacionado anomalías del brazo corto del cromosoma X, en la región Xp22.3¹⁸; sin embargo, este hallazgo no se ha confirmado hasta el momento y los casos positivos no cumplen los criterios de SA. Por lo tanto, estos casos deben considerarse como diagnóstico diferencial hasta que se establezca el *locus* y gen definido para SA¹⁰.

El diagnóstico diferencial incluye otras formas de agenesia del cuerpo calloso, en especial en aquellos asociados con anomalías en la retina que pudieran parecerse al SA. Aunque la toxoplasmosis o infección por citomegalovirus son a veces confundidos con SA, su apariencia y signos asociados son distintos; además los estudios de laboratorio confirman el diagnóstico de infección¹⁹.

CONCLUSIÓN

Este caso cumple con los criterios establecidos en el 2005; para diagnóstico de síndrome de Aicardi. Dentro de las características mayores se encontraron las siguientes: crisis epilépticas focales, coloboma unilateral, agenesia del cuerpo calloso de tipo parcial, displasia cortical frontal, heterotopias periventriculares, esquizencefalia de labio cerrado frontal y quiste del plexo coroideo. Sólo se encontró una característica de apoyo siendo esta la asimetría hemisférica. A estos hallazgos clínicos-radiológicos se le suma un cariotipo sin anomalías.

El síndrome de Aicardi puede ser fenotípicamente heterogéneo, presentando variabilidad sustancial en la severidad de sus manifestaciones clínicas, en el desarrollo psicomotor y supervivencia. Es un síndrome con complejas malformaciones del sistema nervioso central, relacionadas en su mayoría a trastornos de la migración neuronal, es muy poco frecuente y la secuela en la mayoría de los casos es severa. La traducción clínica es discapacidad cognitiva y epilepsia. El pobre pronóstico asociado clásicamente al síndrome de Aicardi parece tener cada vez más matices y excepciones como es el caso de esta paciente.

REFERENCIAS

1. Aicardi J, Lefebvre J, Leriche-Koechlin A. A new syndrome: spasms in flexion, callosal agenesis, ocular abnormalities. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1965;19:609-10.
2. Aicardi J, Chevrie J, Rousselle F. Le syndrome spasmes en flexion agénésie calleuse, anomalies chorioretiniennes. *Arch Fr Pédiatr* 1969;26:1103-20.

3. Aicardi J, Chevrie JJ. The Aicardi syndrome. In: Lassonde M, Jeeves AA, editors. Callosal agenesis: a natural split brain? New York: Plenum; 1993;7-17.
4. Chevrie JJ, Aicardi J. The Aicardi syndrome. In: Pedley TA, Meldrum BS, editors. Recent advances in epilepsy, vol. 3. New York: Churchill-Livingstone;1986;189-210.
5. Billette de Villemeur T, Chiron C, Robain O. Unlayered polymicrogyria and agenesis of the corpus callosum: a relevant association? *Acta Neuropathol* 1992;83:265-70.
6. Aicardi J. Aicardi syndrome: old and new findings. *Int Pediatr* 1999;14:5-9.
7. Donnenfeld AE, Packer RJ, Zackai EH, Chee CM, Sellinger B, Emanuel BS. Clinical, cytogenetic and pedigree findings in 18 cases of Aicardi syndrome. *Am J Med Genet* 1989;32:461-7.
8. Costa T, Greer W, Rysiecki G, Buncic JR, Ray PN. Monozygotic twins discordant for Aicardi syndrome. *J Med Genet* 1997;34:688-91.
9. Rosser TL, Acosta MT, Packer RJ. Aicardi syndrome: spectrum of disease and long term prognosis in 77 females. *Pediatr Neurol* 2002;27:343-9.
10. Aicardi J. Aicardi syndrome. *Brain Dev* 2005; 27:164-71.
11. Bour F, Chiron C, Dulac O, Plouin P. Caractères électro-cliniques describes dansle syndrome d'Aicardi. *Rev Electroencephalogr Neurophysiol Clin* 1986;16:341-53.
12. Menezes AV, Enzenauer RW, Buncic JR. Aicardi syndrome: the elusive mild case. *Br J Ophthalmol* 1994;78:494-6.
13. Menezes AV, MacGregor DL, Buncic JR. Aicardi syndrome: natural history and possible predictors of severity. *Pediatr Neurol* 1994;11:313-8.
14. Galdós M, Martínez R, Prats J. Clinical outcome of distinct Aicardi syndrome phenotypes. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2008;29:36.
15. Ferrer I, Cusi MV, Liarte A, Campistol J. A Golgi study of the polymicrogyric cortex in Aicardi syndrome. *Brain Dev* 1986;8: 518-25.
16. Hopkins IJ. Aicardi syndrome with normal developmental process, remission of epilepsy and bilateral intraventricular tumors. In: Arzimanoglou A, Goutières F, editors. Trends in child neurology. Montrouge, France: John Libbey Eurotext; 1996;77-80
17. Hall-Craggs MA, Harbord MG, Finn JP, Brett E, Kendall BE. Aicardi syndrome: MR assessment of brain structure and myelination. *Am J Neuroradiol* 1990;11:532-6.
18. Prontera. Aicardi syndrome associated with autosomal genomic imbalance: coincidence or evidence for autosomal inheritance with sex-limited expression? *Mol Syndr* 2013;4:197-202.
19. Willis L, Rosman NP. The Aicardi syndrome versus congenital infection: diagnostic consideration. *J Pediatr* 1980;96:235-6.