Síndrome de Aicardi

Isabel López S.¹; Fernando Pinto L.^{1,2}; Cristián Luco F.⁴; Fernando Novoa S.^{1,2}

Aicardi's syndrome

Two female infants with early seizures rapidly evolving to infantile spasms, callosal agenesis and chorioretinopathy with lacunar atrophy are reported. Both patients had severe psychomotor retardation and vertebral malformations. These findings led to the diagnosis of Aicardi's syndrome, an X-linked, dominantly inherited condition, that may be caused by a "de novo" mutation. As isolated major criteria for the diagnosis of this syndrome may be also found in other genetic, metabolic diseases and congenital infections, a careful differential diagnosis is needed including pertinent laboratory screening methods.

(Key words: Aicardi's syndrome, spasms, infantile, corpus callosum, agenesis, chorioretinitis.)

El síndrome de Aicardi^{1,2} consiste en la asociación de tres características fundamentales: espasmos infantiles, agenesia parcial o total del cuerpo calloso y anomalías del fondo de ojo descritas como lagunas coriorretineanas. Otras características son el retardo mental profundo en casi todas las pacientes y alteraciones esqueléticas costovertebrales en dos tercios de los casos informados. La identificación del síndrome de Aicardi requiere de un cuidadoso diagnóstico diferencial a partir de cada una de las características que lo definen. Desde su descripción, en 1965, se han publicado más de 180 casos en el mundo, casi todos en niñas y raramente en personas con cariotipo XXY³. No se conoce la frecuencia de esta afección, y se la ha encontrado en diversos grupos étnicos. Hasta donde llega nuestro conocimiento, en Iberoamérica se han comunicado dos casos de este síndrome^{4,5}.

Casos clínicos

1. Lactante de sexo femenino, nacida del segundo embarazo normal de padres jóvenes no consanguíneos. Un hermano sano. Parto de término, eutócico. Al nacer pesó 3 600 g, talla de nacimiento 50 cm, perímetro craneano 35 cm, Apgar 9 en uno y cinco min. Estuvo bien hasta la edad de dos y medio meses de vida en que se iniciaron crisis parciales que secundariamente se extendían a todo un hemicuerpo y eran seguidas de salvas de espasmos masivos flexores que no cesaban con fenobarbital, ácido valproico, piridoxina y prednisona. A la edad de cinco meses presentaba retraso severo de todas las áreas del desarrollo psicomotor, sin dismorfias; perímetro craneano normal; hipotonía axial; hiperreflexia y frecuentes salvas de espasmos en flexión. En el electroencefalograma se registraba un patrón muy anormal de estallido y supresión, de mayor expresión en hemisferio izquierdo. En la tomografía axial computarizada (TAC) de cerebro se demostró agenesia parcial posterior del cuerpo calloso y un quiste aracnoidal en la cisterna pericallosa posterior. La radiografía de la columna vertebral mostró fusión parcial de las piezas D7 - D8. El rastreo metabólico, los aminoácidos en orina, sangre y líquido cerebro espinal, lactacidemia, amonemia y búsqueda de infecciones congénitas dieron resultados normales. La evaluación papila óptica era de aspecto normal y se observaban placas de atrofia coriorretinal que recordaban lesiones de toxoplasmosis congénita.

Fue tratada con ACTH sintético 0,5 mg + dosis i.m. tres veces por semana durante un mes, sin obtener remisión de crisis. Luego se administró una asociación de ácido valproico y clonazepam, con lo cual se logró controlar parcialmente los espasmos. En el último control, realizado al año de edad, tenía severo daño neurológico, microcefalia, control encefálico parcial, pobre contacto con el medio, visión dudosa, y sufría reiterados episodios de infección respiratoria.

1. Servicio de Neuropsiquiatría Infantil, Hospital Clínico San Borja Arriarán. SSMC.
2. Departamento de Pediatría y Cirugía Infantil, Facultad de Medicina, Campus Central, Universidad de Chile.
3. Unidad de Genética y Enfermedades Metabólicas, Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos, Universidad de Chile.
4. Departamento de Neuro-Oftalmología, Instituto de Investigaciones Cerebrales Dr. Alfonso Asenjo. SSMO.

2. Niña nacida del primer embarazo de padres jóvenes no consanguíneos. Embarazo sin problemas excepto por placenta de inserción baja. Una ultrasonografía obstétrica hizo sospechar, al quinto mes de gestación, la posibilidad de hidrocefalia. Parto a las 38 semanas de gestación. Fórceps por expulsivo prolongado. Peso 3 290 g, talla 49 cm y perímetro craneano 34,5 cm al nacer. Apgar 8 y 9 uno y cinco minutos después. A los dos días de vida la ultrasonografía registraba agenesia total de cuerpo calloso asociada a dos quistes de la línea media cerebral. A la edad de 25 días presentó crisis tónico-clónicas generalizadas y luego se agregaron salvas de espasmos en flexión y crisis parciales. En el electroencefalograma había actividad de fondo desorganizada de alto voltaje sobre la cual había un patrón hemihetero alterante en el lado izquierdo. No se encontraron distrofias, salvo por escoliosis dorsal, ni alteraciones craneofaciales, tenía hipotonía muscular, sufría permanentes episodios parciales, consistentes en movimientos oculares y de manos, y espasmos en flexión. Las radiografías de la columna mostraban vértebras en mariposa y hemivértebra en T3. No se encontraron alteraciones metabólicas ni evidencia de infecciones congénitas. En los ojos había áreas de aurofía coriorretinal bilaterales sin signos de actividad y coloboma del nervio óptico izquierdo.

Los episodios de espasmos masivos cedieron transitoriamente a la administración i.m. de ACTH sintético por dos semanas, pero reaparecieron posteriormente sin responder a una segunda cura con ACTH. A pesar de la administración de ácido valproico, clobazam, carbamazepina, la paciente evolucionó con frecuentes crisis parciales secundariamente generalizadas y espasmos masivos, grave retardo del desarrollo, síndrome piramidal bilateral y bronconeumonías repetidas, falleciendo a causa de una de éstas a la edad de un año.

Comentario

Estas pacientes cumplen con los tres requisitos básicos para el diagnóstico del síndrome de Aicardi. Los espasmos masivos son una de las características que definen esta condición. Esta forma de epilepsia del lactante se ha descrito en varias enfermedades neurológicas, entre ellas esclerosis tuberosa, fenilketonuria, síndrome de Down, secuelas de prematuridad, infecciones del sistema nervioso central, de modo que siempre es necesaria una exhaustiva investigación etiológica para identificar la condición de base. En pacientes con síndrome de Aicardi la manifestación epiléptica tiene algunas características que pueden orientar al diagnóstico correcto, entre ellas la aparición precoz de espasmos, generalmente antes de la edad de tres meses, los que a menudo se asocian a crisis parciales como en las niñas que se comentan. Con frecuencia los espasmos son asimétricos, es decir, comprometen en mayor medida a un hemisferio, fenómeno relativamente infrecuente en casos de otra

etiología⁶. Se han descrito alteraciones características en el electroencefalograma de los pacientes con síndrome de Aicardi, precozmente en el curso de la enfermedad, en particular durante la vigilia, consistentes en un patrón de estallido-supresión, con completa asincronía entre ambos hemisferios, también registradas en las dos niñas de esta experiencia. Las alteraciones descritas disminuyen y se organizan durante el sueño. El patrón observado al comienzo de la enfermedad suele evolucionar posteriormente a un trazado multifocal sobre un fondo severamente desorganizado^{7,8}, por lo que el electroencefalograma con estas características sería útil en el diagnóstico del síndrome.

Las anomalías del cuerpo calloso, agenesia parcial y total, en relación a quistes de la línea media, se han descrito en todos los casos comunicados, además de otras malformaciones como polimicrogria. La agenesia del cuerpo calloso es una malformación del sistema nervioso central que la mayoría de las veces forma parte de una alteración más general que también afecta a otros sistemas. Se ha descrito en anomalías cromosómicas^{9,10} y con herencia ligada al cromosoma X¹¹, recesiva¹² y dominante¹³. De particular interés resulta la asociación de algunos errores innatos del metabolismo (hiperglicinemia no cetótica, acidosis láctica congénita, síndrome de Zellweger, deficiencia de piruvato carboxilasa y deficiencia de piruvato deshidrogenasa) con anomalías del cuerpo calloso, puesto que en estos casos ocurren con frecuencia convulsiones precoces de difícil tratamiento y alteraciones neurológicas severas^{14,15}, de donde proviene la necesidad de descartar enfermedades metabólicas.

Las anomalías del fondo de ojo tienen gran valor en el diagnóstico del síndrome de Aicardi. En particular las lagunas coriorretinales constituyen el signo más característico y se encuentran desde el nacimiento. Su hallazgo permitiría predecir la agenesia del cuerpo calloso. Se trata de áreas de hipopigmentación redondeadas, de tamaño variable y borde pigmentado, bajo las cuales se visualizan vasos coroidales intactos¹⁶. Estudios histopatológicos han demostrado anomalías del epitelio pigmentado de la retina, con proliferaciones tubulares y papilares alrededor del nervio óptico¹⁷. Las lesiones coriorretinales son semejantes a las secundarias a toxoplasmosis congénita, razón por la cual se las ha denominado "pseudotoxoplasmosis".

La manifestación de este síndrome, exclusivamente en niñas, sugiere una herencia dominante ligada al cromosoma X, letal en varones. Sin embargo en 186 casos, en que 79 tenían 149 hermanas, no se encontraron hermanos o parientes afectados³ y sólo se ha comunicado un caso de síndrome de Aicardi en dos hermanas¹⁸. Los estudios con sondas de mapeo de DNA¹⁹ y de inactivación de cromosoma X²⁰, no han dado resultados positivos, lo que sugiere que las alteraciones moleculares serían heterogéneas y que se trataría de nuevas mutaciones, por lo que el consejo genético debe ser muy cauteloso en estos casos.

Resumen

Se describen dos niñas con crisis epilépticas en los primeros meses de vida, que evolucionaron a espasmos infantiles; agenesia de cuerpo calloso; coriorretinopatía caracterizada por atrofia lacunar; severo retardo del desarrollo psicomotor y malformaciones vertebrales, asociación que corresponde al síndrome de Aicardi, de herencia dominante ligado al cromosoma X y probablemente producido por una mutación reciente. Puesto que los criterios mayores que definen el síndrome pueden verse también, cuando aparecen por separado, en otras afecciones genéticas o metabólicas, es necesario efectuar un cuidadoso diagnóstico diferencial.

(Palabras clave: agenesia del cuerpo calloso, espasmos infantiles, coriorretinopatía atrofica lacunar, síndrome de Aicardi.)

Agradecimientos

A la Dra. Carmen Gayewski por la derivación de una de las pacientes, a las Dras. Marta Colombo y Fanny Cortés por su aporte en la evaluación metabólica y genética de las pacientes.

Referencias

1. Aicardi J, Lefevre J, Lerique-Koechlin A: A new syndrome: spasms in flexion, callosal agenesis, ocular abnormalities. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1965; 19: 609-610.
2. Aicardi J, Chevrie JJ, Rousselle F: Le syndrome spasmes en flexion, agenesie calleuse, anomalies

- chorioretiniennes. *Arch Fr Pediatr* 1969; 26: 1103-1120.
3. Aicardi J, Chevrie JJ, Baraton J: Agnesis of the corpus callosum. *Handbook of Clinical Neurology*, Vol. 6 (50): Malformations. Ed. NC Myrianthopoulos. Elsevier Science Publisher B.V. 1987: 149-173.
4. Base de datos LILACS, 1982-1991. Sistema Nacional de Información en Ciencias de la Salud. Centro Latinoamericano y del Caribe de Información en Ciencias de la Salud.
5. Abraham R, Kanda PA, Silva LJ, Mello P, Segre NG: Síndrome de Aicardi: relato de dos casos. *Arq Neuropsiquiatr* 1986; 44: 364-372.
6. Hrachovy RA, Frost JD: Intensive monitoring of infantile spasms. En: *Intractable Epilepsy*. Eds. D. Schimdt y PL Morselli. Raven Press, NY, 1986: 147-156.
7. Jeavons PM, Green SH, Oldham JS: The EEG diagnosis of Aicardi syndrome. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1973; 35: 422.
8. Fariello R, Chun R, Doro J et al.: EEG recognition of Aicardi's syndrome. *Arch Neurol* 1977; 34: 563-566.
9. Zellweger H, Ionescu V, Schochet S, et al.: Chromosomal aneuploidies excluding Down syndrome. En: *Handbook of Clinical Neurology* vol. 31. Eds. PJ Vinken and GW Bruyn. Congenital Malformations of the Brain and Skull, Part II. Amsterdam, North-Holland Publ. Co. 1977; 471-547.
10. Sumi SM: Brain malformations in the trisomy 18 syndrome. *Brain* 1970; 93: 821-830.
11. Menkes JH, Philippart M, Clark DB: Hereditary partial agenesis of corpus callosum. *Arch Neurol* 1964; 11: 198-208.
12. Kaplan P: X-linked recessive inheritance of agenesis of the corpus callosum. *Am J Med Genet* 1983; 20: 122-124.
13. Lynn RB, Buchanan DC, Fenichel GM, et al.: Agnesis of the corpus callosum. *Arch Neurol* 1980; 37: 444-445.
14. Bamforth F, Bamforth S, Poskitt K, et al.: Abnormalities of corpus callosum in patients with inherited metabolic diseases. *Lancet* 1988; 2: 451.
15. Dobyns WB: Agnesis of the corpus callosum and gyral malformations are frequent manifestations of nonketotic hyperglycemia. *Neurology* 1989; 39: 817-820.
16. Hoyt CS, Billson F, Ounver R, et al.: Ocular features of Aicardi's syndrome. *Arch Ophthalmol* 1978; 96: 291-295.
17. Font RL, Marines HM, Cartwright J, et al.: Aicardi syndrome: A clinicopathologic case report including electron microscopic observations. *Ophthalmology* 1991; 98: 1727-1731.
18. Molina JA, Maieos F, Merino M, et al.: Aicardi syndrome in two sisters. *J Pediatr* 1989; 115: 282-283.
19. Brondum Nielsen K, Anvret M, Flodmark O, et al.: Aicardi syndrome: Early neuroradiological manifestations and results of DNA studies in one patient. *Am J Med Genet* 1991; 38: 65-68.
20. Neidich JA, Nussbaum RI, Packer RJ, et al.: Heterogeneity of clinical severity and molecular lesions in Aicardi syndrome. *J Pediatr* 1990; 116: 911-917.