

REPORTE DE UN CASO

Síndrome de Aicardi: Presentación de un caso clínico y revisión de la literatura.

Gamboa Gauna Rebeca Soledad¹.

Pineda Del Manzano Karla Eliet¹

Valero Rodríguez América Daniela¹

Valladolid Gómez María Fernanda¹

Vega Bravo Amairany¹

Contreras Peregrina María Del Rosario²

RESUMEN

El síndrome de Aicardi (SA) es un padecimiento genético que se caracteriza por la triada clínica de espasmos infantiles, agenesia del cuerpo caloso y anomalías oculares. La prevalencia mundial es de 4000 pacientes, con una media de supervivencia de 18.5 años. Su etiología es desconocida, sin embargo, la literatura sugiere una herencia dominante ligada al cromosoma X, debido a que afecta a mujeres o varones con síndrome de Klinefelter y es letal en hemizigotos varones.

El presente artículo tiene como objetivo describir el caso de una adolescente femenina de 14 años de edad. Al examen oftalmológico presenta lagunas coriorretinianas, mientras que los hallazgos neurológicos incluyen heterotopía del tálamo derecho, quistes en la línea media, síndrome de Lennox Gastaut y retraso en desarrollo psicomotor, con estos datos se diagnostica SA.

PALABRAS CLAVE: Síndrome Aicardi, agenesia cuerpo caloso, enfermedad genética, anomalías oculares, anomalía congénita.

ABSTRACT

Aicardi syndrome (AS) is a genetic condition characterized by the clinical triad of infantile spasms, agenesis of the corpus callosum and ocular abnormalities. The worldwide prevalence is 4000 patients, with a median survival of 18.5 years. Its etiology is unknown, however, the literature suggests an X-linked dominant inheritance, because it affects females or males with Klinefelter syndrome and is lethal in male hemizygotes.

The present article aims to describe the case of a 14-year-old female adolescent. Ophthalmological examination showed chorioretinal lacunae, while neurological findings included heterotopia of the right thalamus, midline cysts, Lennox Gastaut syndrome and delayed psychomotor development, given the diagnosis of AS.

KEYWORDS: Agenesis of Corpus Callosum with Chorioretinal Abnormality; Agenesis of Corpus Callosum with Infantile Spasms and Ocular Abnormalities; Callosal Agenesis and Ocular Abnormalities; Aicardi's Syndrome; Syndrome, Aicardi.

¹ Médica Pasante de Servicio Social. Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud. Instituto Tecnológico y de Estudios Superiores de Monterrey Campus Guadalajara. Zapopan, Jalisco, México.

² Médica Cirujano y Partero. Especialista en Pediatría. Urgencias Pediátricas. Tecnológico de Monterrey, Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud.

CORRESPONDENCIA:
América Daniela Valero Rodríguez.
Avenida General Ramón Corona
2514 Nuevo México, 45138,
Zapopan, Jalisco.
amerival19@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Aicardi (SA) es un trastorno genético del desarrollo neurológico que afecta a las mujeres y es letal en varones debido a que su patología se basa en una alteración en el cromosoma X¹. Fue descrito por el neurólogo francés Jean Aicardi a mediados de 1960, basado en la observación de pacientes con espasmos infantiles, agenesia del cuerpo calloso diagnosticado por neumoencefalografía y anomalías oculares como lagunas coriorretinianas². Asimismo, también puede estar asociado con polimicrogiria, heterotopia periventricular, quistes en el plexo coroideo, anomalías cerebelares y costovertebrales³.

La incidencia del síndrome se estima entre 1:105.000 niños nacidos. En Estados Unidos, esta estimación es de 1: 167.000 y en Europa entre 1: 93.000 y 1: 99.000⁴. Hasta el momento, debido a la naturaleza degenerativa de los trastornos neuromusculares, el tratamiento consiste en cuidados paliativos y preventivos de síntomas emergentes. Para aliviar estas dificultades y mejorar la calidad de vida, los pacientes deben de ser tratados con un equipo multidisciplinario, el cual debe de contar con un neurólogo pediatra especializado en el manejo de espasmos infantiles y epilepsia, un nutriólogo, y un equipo de rehabilitación enfocado en terapia del lenguaje, ocupacional, visual y fisioterapia¹. Sin embargo, falta información e investigación sobre este síndrome debido a su baja incidencia, por lo tanto el objetivo de este estudio es presentar un caso registrado de SA y por medio de una revisión de la literatura, desarrollar su epidemiología, etiología, las clásicas manifestaciones clínicas, las alteraciones electroencefalográficas, hallazgos de neuroimágenes, diagnóstico prenatal, así como su tratamiento farmacológico y quirúrgico.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Adolescente femenino de 14 años de edad, producto de la segunda gesta de un matrimonio no consanguíneo sin antecedentes familiares de enfermedades hereditarias, con control prenatal adecuado. En la ecografía prenatal, en el cráneo del feto se visualizaron quistes de pared ecogénica cercanos a la línea media y próximos a los ventrículos laterales. El nacimiento fue por cesárea electiva, con una puntuación de Apgar 10/10, peso al nacimiento de 3700 gramos y alta conjunta a las 48 horas de vida. A los dos meses de vida extrauterina inicia con espasmos infantiles por lo cual acude a valoración

neurológica, donde se observa patrón de hipsarritmia en electroencefalograma (EEG) y retraso en desarrollo psicomotor. Se concluye con diagnóstico de síndrome de West, aunado a la heterotopia en la región del tálamo derecho y quistes del plexo coroideo (imagen 1). A la evaluación oftalmológica actual, se observa una laguna coriorretiniana a nivel de nervio óptico y múltiples en la circunferencia del ojo derecho (imagen 2). Características que sumadas al síndrome epiléptico Lennox-Gastaut culmina con el diagnóstico de SA.

Al interrogar sobre el desarrollo psicomotor, la madre refiere retraso de los hitos motores gruesos, finos, de lenguaje, cognitivo y social. Actualmente, tiene ligera movilidad en brazos y piernas posterior a terapia de rehabilitación. Se comunica con gestos y sonidos, reconoce caras familiares, pero le cuesta trabajo integrar nuevas personas a su rutina. Presenta curiosidad por luces y caricaturas específicas. Portadora de una gastrostomía desde el 2018 con dieta polimérica y algunos alimentos por vía oral. Ha presentado múltiples internamientos por crisis convulsivas y neumonías complicadas. Es tratada ambulatoriamente con anticomiciales y manejo sintomático.

DISCUSIÓN

La prevalencia mundial estimada del SA es de más de 4 000 pacientes. Las edades de los pacientes con SA oscilan en un rango de entre menos de 1 mes de vida extrauterina a 42 años, con un mayor riesgo de muerte después de los 16 años y una supervivencia estimada de 18,5 años. En la mayoría de los casos, el diagnóstico se hace entre los 3 y 5 meses de edad⁵.

No se conoce la causa con exactitud. Todos los casos notificados de SA típicos son concordantes en los gemelos monocigóticos y discordantes en los gemelos dicigóticos, lo que sugiere una base genética. Al afectar a mujeres o varones con síndrome de Klinefelter (XXY) y ser letal en hemicigotos varones se sugiere específicamente una herencia ligada al X.

Existen casos con translocaciones cromosómicas que involucran a Xp22, estos casos apoyan aún más la teoría que propone que el síndrome no solo tiene un componente genético, sino que es probable que una variante patogénica se encuentre en el cromosoma X⁵.

Un diagnóstico altamente sugestivo es la presencia de 2 de las características de la tríada compuesta por: la cual puede producirse completa o parcial, y todos los pediátricos diagnosticados con este síndrome han presentado esta anomalía, las lagunas coriorretinianas como el hallazgo

patognomónico presente en el 100% de los casos revisados según la literatura y espasmos infantiles (crisis convulsivas), junto con al menos 2 características mayores o 2 datos de soporte. Las características mayores son: malformaciones corticales, heterotopia periventricular y subcortical, quistes intracraneales y coloboma o hipoplasia del nervio óptico, papilomas plexo coroideo; en cambio los datos de soporte son: electroencefalograma (EEG) en split brain, asimetría de hemisferios cerebrales, microftalmia, anomalías vertebrales y costales (Tabla 1) ^{1,5,6}. El diagnóstico de SA sigue basándose en la presencia de la tríada clínica; sin embargo, los nuevos estudios de imagen permiten diagnosticar casos atípicos o incompletos ⁷.

Revisando cada una de las características del síndrome (Tabla 2), en la evaluación neurológica, además de la agenesia del cuerpo caloso, se reconoce la aparición precoz de espasmos infantiles precedidos por crisis clónicas o tónicas focales, usualmente antes de los 3 meses de edad, conforme crece, el patrón puede evolucionar a otros tipos de epilepsia, frecuentemente con un predominio focal. Otras características asociadas al síndrome incluyen heterotopia, polimicrogiria predominante en regiones frontales y perisilvianas, quistes intracraneales, papilomas del plexo coroideo, paquigiria y anomalías cerebelares como hemisferios displásicos o hipoplásicos.

El diagnóstico prenatal de las alteraciones neurológicas se realiza a través de la resonancia magnética intrauterina en aquellos fetos con datos de alarma al ultrasonido, como ventriculomegalia y agenesia del cuerpo caloso; en la resonancia magnética se buscarían factores sugestivos tal como disgiria cortical difusa, con polimicrogiria. Conforme el crecimiento del feto, la malformación cortical se expande y puede aumentar de complejidad, con un gradiente anteroposterior ⁸. Sin embargo, algunos pacientes con síndrome de Aicardi pueden presentar quistes interhemisféricos que pueden imitar a aquellos que se presentan en la fosa posterior en el síndrome de Dandy-Walker, llevando a un diagnóstico erróneo durante la evaluación ultrasonográfica prenatal ³.

El examen oftalmológico es clave en el diagnóstico del SA, siendo las lagunas coriorretinianas patognomónicas de este trastorno, las cuales se caracterizan por ser lesiones amarillas o blanco-amarillentas, redondeadas, de tamaño variable y de localización peripapilar en el polo posterior. Histopatológicamente corresponden a epitelio pigmentado retiniano hipopigmentado con desorganización de la retina ⁴. El coloboma del nervio óptico también se ha visto asociado en más de la mitad de los casos, así como, microftalmia,

cataratas, membrana pupilar persistente, desprendimiento de retina y desarrollo anormal de la fovea que condiciona la pérdida de agudeza visual ^{4,5}. Las malformaciones del nervio óptico, quiasma y pituitaria son reconocibles en el diagnóstico intrauterino. En la vida postnatal puede confirmarse el hallazgo de adelgazamiento del nervio óptico e identificar datos característicos como la diferenciación de los quistes y el desarrollo del dimorfismo de ganglios basales ⁸.

Los defectos costovertebrales incluyen vértebras en mariposa, hemivértebras, vértebras en bloque o fusionadas, escoliosis, costillas faltantes o fusionadas. Se ha asociado a una susceptibilidad a lesiones cutáneas, así como, mayor incidencia de tumores, principalmente de papilomas del plexo coroideo, hepatoblastoma, teratoma benigno y carcinoma embrionario. El fenotipo de pacientes con SA, se caracteriza por premaxilar prominente, punta nasal hacia arriba, ángulo de puente nasal disminuido y cejas laterales dispersas. Las alteraciones en las manos incluyen camptodactilia, pulgar proximal e hipoplasia del quinto dedo ^{5,6}.

El nivel de discapacidad intelectual (DI) según las observaciones clínicas de los pacientes, valora las habilidades de la vida cotidiana y/o con pruebas de capacidad intelectual. La mayoría de las pacientes con SA tienen un desarrollo cognitivo pobre; aunque existen casos de pacientes donde su DI varía de leve a aparentemente normal. La severidad de los síndromes epilépticos es uno de los factores principales en predecir la deficiencia del desarrollo cognitivo de los pacientes, pero no es el único contribuyente, ya que se han documentado casos de pacientes sin síndrome epiléptico que de igual manera presentan DI ^{7,9}.

Respecto a las alteraciones del desarrollo psicomotor, la mayoría de los casos presenta alteraciones neuro psicomotoras de gravedad variable, las cuales difícilmente mejoran a pesar de intervención psicoterapéutica ¹.

Actualmente no hay un tratamiento específico para el SA; sin embargo, los síntomas pueden ser controlados según las necesidades del paciente. El tratamiento farmacológico se basa en el uso de corticosteroides (corticotropina) que se da en espasmos infantiles en pacientes menores de 2 años, también se usan antiepilepticos (Vigabatrin) en espasmos infantiles tratados como monoterapia de 1 mes a 2 años de edad ¹⁰. No se ha establecido un manejo quirúrgico definitivo en el SA, no obstante, se ha realizado estimulación del nervio vagal en pacientes con eficacia variable en la reducción de convulsiones y desarrollo infantil. La callosotomía se ha realizado en casos de epileptogenicidad multifocal bihemisférica y se ha reportado la mejoría o el cese completo de

convulsiones. A pesar de que es poco probable, se ha reportado que en el caso de recurrencia después de la cirugía, las convulsiones son más manejables con medicamento antiepiléptico y un periodo libre de convulsiones puede permitir una progresión en el desarrollo¹¹.

El pronóstico es grave, con una edad de supervivencia estimada de 18.5 años, usualmente los pacientes cursan con discapacidad intelectual y epilepsia refractaria. Posee una mortalidad elevada en la infancia debido a las complicaciones que ocasionan la afección neurológica, así como las infecciones pulmonares². Se describen ciertos factores asociados a un mejor pronóstico como los espasmos infantiles de presentación tardía, agenesia parcial del cuerpo caloso y lagunas coriorretinianas de menor tamaño y cantidad³.

CONCLUSIÓN

A pesar de ser una enfermedad con una prevalencia baja, es de suma importancia conocer la tríada diagnóstica del SA, ya que nos permitirá realizar un diagnóstico oportuno y brindar apoyo con un equipo multidisciplinario para disminuir las complicaciones y mejorar la calidad de vida de los pacientes, como es afortunadamente en el caso presentado.

FINANCIAMIENTO Y CONFLICTO DE INTERESES

Las autoras no recibieron ningún financiamiento para la realización de este artículo. Las autoras declaran no tener ningún conflicto de interés.

AGRADECIMIENTOS

Nos gustaría agradecer al Dr. Juan Carlos Altamirano por su tiempo, ayuda con la evaluación oftalmológica y al Dr. Alejandro Rea Rosas por su apoyo con la evaluación neurológica.

RESPONSABILIDADES ÉTICAS

Confidencialidad de los datos. Las autoras declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes. Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Las autoras han obtenido el consentimiento informado de la paciente referida en el artículo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Menezes JC de O, Silva FEF da, Félix ÉG, Alchieri JC, Silva JG da. Aicardi syndrome: a case report. *Rev Bras Saúde Materno Infant* [Internet]. 2018 [citado el 13 de agosto de 2022];18(4):835–45. Disponible en: <https://www.scielo.br/j/rbsmi/a/75GPY34TLtNVCNz46wpPMmM/?lang=en>
2. Hernández-Arriaga P, Luna-Macías VB, Zamudio-Martínez A, Zamudio-Martínez G y Rizo-Jiménez A. Revista Médica MD Síndrome de Aicardi y hallazgos de neuroimagen. 2019;11(1):45-49.
3. Cuenca NTR, Peñaranda MFC, Valderrama CAC, Ortiz SA, Ortiz AFH. Diagnostic approach to Aicardi syndrome: A case report. *Radiol Case Rep* [Internet]. 2022 [citado el 13 de agosto de 2022];17(9):3035–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.radcr.2022.05.067>
4. Kim HJ, Lozano-Garza RI, de Dios-Cuadras U, Guerrero-Becerril J, Urióstegui-Rojas A, Chacón-Camacho OF, et al. Síndrome de Aicardi: reporte de caso. Más allá de la oftalmología. *Rev mex oftalmol* [Internet]. 2021 [citado el 13 de agosto de 2022];95(4). Disponible en: https://www.rmo.com.mx/frame_esp.php?id=232
5. Villarreal-Ybazeta M, Tirado-Chavarría F, Calderón-Alarcón N. Rev Neuropsiquiatr. Síndrome de Aicardi: Presentación de un caso clínico y revisión de la literatura. 2016;79(1)59-65.
6. Bibiana K Y Wong, V Reid Sutton. *Am J Med Genet*. Aicardi syndrome, an unsolved mystery: Review of diagnostic features, previous attempts, and future opportunities for genetic examination. 2018;178C:423–431
7. Govil-Dalela T, Kumar A, Agarwal R, Chugani HT. Agenesis of the Corpus Callosum and Aicardi Syndrome: A Neuroimaging and Clinical Comparison. *Pediatric Neurology* [Internet]. 2017 Mar [citado el 20 de mayo de 2021];68:44-48.e2. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28214165/>
8. Chiara D, Giana I, Masnada S, Manuela F, Marco S, Andrea A, et al., 2020. Aicardi Syndrome: Key Fetal MRI Features and Prenatal Differential Diagnosis. *Neuropediatrics*, 51(04), pp.276-285.
9. Tuft M, Østby Y, Nakken KO, Lund C. Aicardi syndrome and cognitive abilities:

Síndrome de Aicardi. Revista Homeostasis. 5(2)

A report of five cases. *Epilepsy & Behavior* [Internet]. 2017 Aug [citado el 20 de Mayo de 2021]; 73:161–5.

Disponible en:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28641168/>

10. Moudgil K. Corpus Callosum Agenesis with Chorioretinal Abnormality (Aicardi Syndrome): An Educational Review - Pharmacophore [Internet]. *Pharmacophorejournal.com*. 2020 [citado el 20 de mayo de 2021]. Available from: <https://pharmacophorejournal.com/en/article/corpus-callosum-agenesis-with-chorioretinal-abnormality-aicardi-syndrome-an-educational-review>
11. Bernstock J, Olsen H, Segar D, Huang K, Kappel A, Essayed W et al. Corpus Callosotomy for Refractory Epilepsy in Aicardi Syndrome: Case Report and Focused Review of the Literature. 2020.