

Síndrome de Aicardi y hallazgos de neuroimagen

Hernández-Arriaga Pamela, Luna-Macías Víctor Basilio, Zamudio-Martínez Adriana, Zamudio-Martínez Gabriela y Rizo-Jiménez Andrea.

Autor para correspondencia

Pamela Hernández Arriaga.

Domicilio: Avenida General Ramón Corona 2514 Nuevo México, C.P. 45138, Zapopan, Jalisco, México.

Contacto al correo electrónico: pamhernz@hotmail.com.

Palabras clave: agenesia del cuerpo caloso, epilepsia, espasmos infantiles, Síndrome de Aicardi.

Keywords: agenesis of the corpus callosum, Aicardi syndrome, epilepsy, infantile spasms.



Síndrome de Aicardi y hallazgos de neuroimagen

Hernández-Arriaga P¹, Luna-Macías VB², Zamudio-Martínez A¹, Zamudio-Martínez G¹, Rizo-Jiménez A¹

Resumen

El síndrome de Aicardi se caracteriza por la triada de agenesia del cuerpo calloso, espasmos infantiles y lagunas coriorretinianas. Es un trastorno poco frecuente, con etiología desconocida, aunque se sospecha una mutación de cromosoma X ya que solo se presenta en mujeres. Se presenta el caso de una paciente femenina de 6 años de edad que inició en el primer mes de vida con crisis convulsivas de tipo espasmos infantiles. A la exploración se encontró cuadriparesia espástica y lagunas coriorretinianas bilaterales al fondo de ojo. Se realizó resonancia magnética de encéfalo encontrando agenesia total del cuerpo calloso y polimicrogiria frontal, con estos hallazgos se integró el Síndrome de Aicardi. El pronóstico de esta entidad es grave, con una alta morbimortalidad, por lo que se deben manejar por un equipo multidisciplinario para limitar la discapacidad física e intelectual.

Palabras clave: *agenesia del cuerpo calloso, epilepsia, espasmos infantiles, Síndrome de Aicardi.*

Aicardi syndrome and neuroimaging findings

Abstract

Aicardi syndrome is characterized by the triad of agenesis of the corpus callosum, infantile spasms, and chorioretinal lagoons. It is a rare disorder, with unknown etiology, although an X chromosome mutation is suspected as it only occurs in women. We present the case of a 6-year-old female patient who started in the first month of life with convulsive seizures of infantile spasms. The physical exam reported spastic quadriplegia and bilateral chorioretinal lagoons in the retina. An MRI of the brain was performed finding total agenesis of the corpus callosum and frontal polymicrogyria, with these findings the Aicardi Syndrome was integrated. The prognosis of this entity is serious, with high morbidity and mortality, so they must be managed by a multidisciplinary team to limit physical and intellectual disability.

Key words: *agenesis of the corpus callosum, Aicardi syndrome, epilepsy, infantile spasms.*

1. Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud del Tecnológico de Monterrey, Campus Guadalajara, México.

2. Servicio de Pediatría Hospital General Regional #46 "Lázaro Cárdenas", IMSS, Guadalajara, Jalisco, México.

Autor para correspondencia

Pamela Hernández Arriaga.
Domicilio: Avenida General Ramón Corona 2514 Nuevo México, C.P. 45138, Zapopan, Jalisco, México.
Correo de contacto:
pamhernz@hotmail.com.

Introducción

El síndrome de Aicardi es un trastorno del neurodesarrollo poco frecuente, con una incidencia de 1 por cada 93,000-167,000 nacimientos y una prevalencia de 4,000 pacientes en el mundo.^{1,2,3} Fue descrito por primera vez en 1965 en una paciente con epilepsia de difícil control y anormalidades en el fondo de ojo, posteriormente fue descrito con mayor detalle en 1969 por el Dr. Jean Aicardi.^{4,5} Este trastorno se caracteriza por la triada de agenesia del cuerpo caloso, espasmos infantiles y lagunas coriorretinianas.⁴ Se asocia a varias malformaciones del sistema nervioso central, como microgiria, quistes y papilomas de los plexos coroideos. También se pueden encontrar malformaciones faciales, alteraciones en la piel y columna vertebral.^{1,6,7}

Esto condiciona generalmente epilepsia de difícil control, discapacidad intelectual y parálisis cerebral infantil, con una supervivencia media de 18.5 años.^{1,8} Las anomalías oculares características son las lagunas coriorretinianas, estas son patognomónicas de la enfermedad y suelen ser múltiples y bilaterales. Otras malformaciones oculares asociadas son colobomas del nervio óptico en el 50% de los casos y microftalmia.⁹ Los defectos costovertebrales generan escoliosis en la mayoría de los casos.^{4,9} Los pacientes con este síndrome presentan un mayor riesgo de desarrollar tumores benignos o malignos.⁹ Característicamente se presenta solo en mujeres, por lo que se piensa que es causado por una mutación *de novo* del cromosoma X, aunque aún no se ha encontrado una causa específica.²

El tratamiento de esta patología se basa en medicamentos antiepilépticos, fisioterapia y medidas generales para limitar discapacidades graves. El pronóstico de esta entidad es muy variable y depende de la gravedad de las manifestaciones, principalmente las que involucran el sistema nervioso central.⁴ El objetivo de este artículo es presentar el caso de una paciente femenina de 6 años de edad con diagnóstico de síndrome de Aicardi, además de describir las características principales de neuroimagen en estos pacientes.

Reporte de caso

Se trató de paciente femenina de 6 años de edad que inició a los 15 días de vida con crisis convulsivas de tipo espasmos

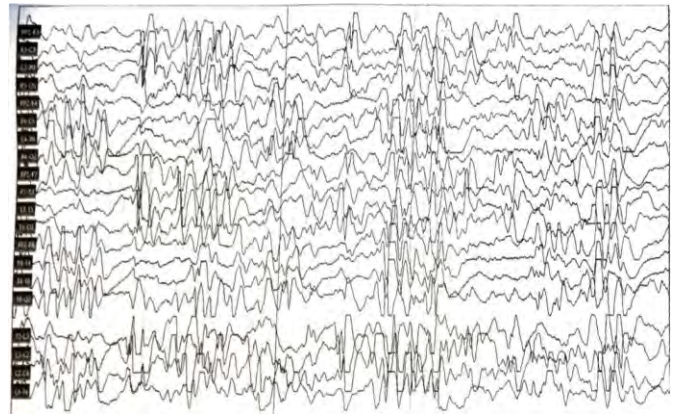


Figura 4. Electroencefalograma con patrón de brote supresión alternante, con patrón en balanza, sugiriendo agenesia del cuerpo caloso.

infantiles, presentando hasta 100 eventos al día en racimos. Se trata de producto de una segunda gesta de un embarazo normoevolutivo, obtenida por parto eutócico, lloró y respiró al nacer y fue egresada con la madre. Los padres negaron antecedentes neurológicos o heredofamiliares de importancia.

Al momento de la valoración, se documentó paciente con discapacidad intelectual. A la exploración de fondo de ojo se observaron malformación de nervio óptico con la presencia de lagunas coriorretinianas bilaterales, ausencia de seguimiento visual y auditivo con presencia de reflejo cocleopalpebral, simetría facial al reposo y a la maniobra de Foix, reflejo nauseoso y tusígeno presentes. A nivel motor moviliza las 4 extremidades con incremento del tono generalizado Aschworth 3 y presencia de reflejos de estiramiento muscular 4/4, con presencia de clonus espontáneo. A la exploración general se observa presencia de sialorrea importante así como escoliosis. Figura 1.

Se realizó resonancia magnética de encéfalo encontrando agenesia total del cuerpo caloso, con una imagen característica en cortes coronales de "astas de toro", además de presentar una polimicrogiria frontal bilateral, heterotopías en sustancia gris a nivel de ventrículos laterales y encefalomalacia frontal derecha. Figura 2 y 3. Se

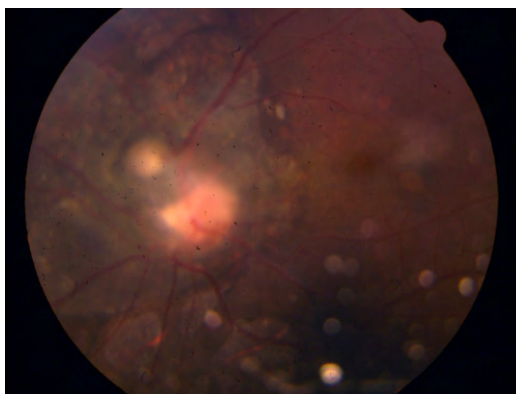


Figura 1. Fondo de ojo que muestra lagunas coriorretineales, hallazgo patognomónico de este síndrome.

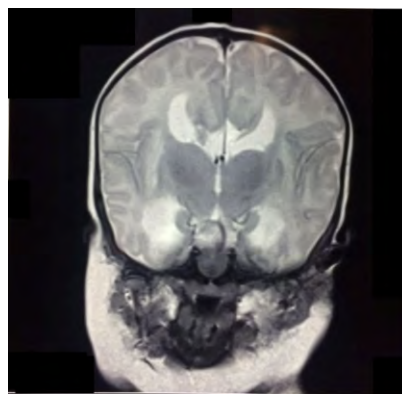


Figura 2. RMN secuencia T2 corte coronal donde se observa agenesia del cuerpo caloso.



Figura 3. RMN secuencia T1 corte sagital con agenesia de cuerpo caloso y polimicrogiria frontal.

complementó el abordaje con un electroencefalograma en el que se reportó un patrón de brote supresión alternante, con patrón en balanza, hallazgo característico de agenesia del cuerpo caloso. Figura 4.

Ante los hallazgos de espasmos infantiles, agenesia del cuerpo caloso y lagunas coriorretinianas en una paciente de sexo femenino se integró el diagnóstico de síndrome de Aicardi. Durante el curso de la enfermedad la paciente ha presentado varios cambios en el patrón de sus crisis convulsivas, requiriendo varios ajustes en su esquema terapéutico. Actualmente con un patrón de crisis tónico clónico generalizadas a razón de 3 al día en tratamiento con triple esquema de fármaco antiepiléptico a base de Oxcarbazepina 36 mg/kg/día, Levetiracetam 60 mg/kg/día y Fenobarbital 3 mg/kg/día.

Discusión

El Síndrome de Aicardi se define como la triada de agenesia del cuerpo caloso, lagunas coriorretinianas y espasmos infantiles.⁴ Algunos pacientes no presentan las 3 características de la triada y es por esto que Jean Aicardi propuso unos criterios diagnósticos en el año 2015.⁴ Cuadro 1.

El diagnóstico se puede realizar con la presencia de los 3 criterios mayores o 2 criterios mayores y 2 características de apoyo. Los criterios menores son hallazgos en neuroimagen como polimicrogiria, paquigiria, quistes intracraneales, heterotopías periventriculares o subcorticales, anomalías en el nervio óptico, retinianas o colobomas coroides, anomalías costovertebrales, hallazgos electroencefalográficos característicos de agenesia del cuerpo caloso y microftalmia.^{10,11}

La paciente del caso clínico cuenta con 5 criterios mayores (espasmos infantiles, lagunas coriorretinianas, agenesia total

del cuerpo caloso, polimicrogiria frontal bilateral y heterotopías en sustancia gris a nivel de ventrículos laterales) y 2 criterios de apoyo (escoliosis y patrón de electroencefalograma característico), realizándose con certeza el diagnóstico de este síndrome.

La etiología de esta enfermedad no se conoce aún. Se asume que es un trastorno ligado al X, ya que se presenta solo en mujeres o varones con 47, XXY (Síndrome de Klinefelter).^{9,12} Se han descrito casos aislados en varones XY y se piensa que es letal en etapas tempranas de la gestación.³ Se han realizado varios estudios con la esperanza de encontrar el locus específico de esta enfermedad, sin tener éxito y se han descartado causas ambientales, ya que se ha reportado un caso en hermanas que apoyan la teoría de una causa genética.^{2,13,14}

Las principales manifestaciones son las neurológicas y estas son muy diversas. Una de las principales es la presencia de epilepsia de tipo espasmos infantiles, este es generalmente el primer síntoma que presentan los pacientes a la edad de 3-4 meses. Se describen como asimétricas y unilaterales.² Este fue el caso de nuestra paciente, presentando crisis convulsivas a los 15 días de vida. También se pueden presentar otro tipo de crisis, como crisis convulsivas tónico clónico generalizadas o focales. Otras anomalías neurológicas incluyen microcefalia, discapacidad intelectual, epilepsia refractaria al tratamiento y cuadriparesia espástica.¹⁰

Las lagunas coriorretinianas es un hallazgo patognomónico de esta enfermedad. Se observan en el fondo de ojo como áreas redondeadas blanquecinas con depósitos de pigmento en su interior. El epitelio pigmentado muestra hipopigmentación con degeneración de conos y bastones.⁹ Otras anomalías oftalmológicas comunes son los colobomas, microftalmia, vasculatura anormal de la retina y quistes.²

Las anomalías faciales se describen como un filtrum pequeño con punta nasal hacia arriba, ángulo reducido en puente nasal, orejas grandes, premaxila prominente y cejas dispersas.^{2,10} Las anomalías costovertebrales son costillas faltantes o bifurcadas, generalmente con escoliosis, que fue el caso de la paciente.⁴

El 20% de los pacientes presentan lesiones dermatológicas, las más comunes son nevos múltiples, hemangiomas, nevos melanocíticos gigantes y angiosarcomas. Los pacientes con este síndrome tienen una mayor probabilidad de presentar tumores, el más común es el papiloma de plexo coroideo. Otro tipo de tumores que pueden presentar son lipomas, angiosarcomas, hepatoblastomas, pólipos intestinales, carcinomas embrionarios y meduloblastomas.²

Los hallazgos de neuroimagen son esenciales para el diagnóstico. El hallazgo característico en la resonancia magnética es la agenesia o disgenesia del cuerpo caloso. Otras malformaciones del sistema nervioso central que se pueden encontrar en la resonancia magnética son

Cuadro 1. Criterios diagnósticos de Síndrome de Aicardi.

Criterios mayores

- Espasmos infantiles^a
- Lagunas coriorretinianas^b
- Coloboma del disco óptico
- Agenesia del cuerpo caloso (total o parcial)
- Malformaciones de la corteza cerebral (principalmente microgiria)
- Heterotopías periventriculares (y subcorticales)
- Quistes intracraneales interhemisféricos o alrededor del tercer ventrículo (probablemente ependimarios)
- Papilomas del plexo coroideo.

Criterios de apoyo

- Anomalías costovertebrales
- Microftalmia u otras anomalías oculares
- Trazado de brote-supresión disociado en EEG
- Asimetría significativa en el tamaño de los hemisferios cerebrales

El diagnóstico se realiza con la presencia de los 3 criterios mayores o 2 criterios mayores y 2 criterios de apoyo.

^a Puede ser remplazados por otro tipo de crisis, principalmente parciales

^b Presente (o probablemente presente) en todos los casos.

heterotopías nodulares periventriculares, polimicrogiria frontal o perisilviana, quistes intracraneales interhemisféricos múltiples, paquigiria, papilomas del plexo coroideo y anomalías cerebelares (displasia o hipoplasia de los hemisferios).^{2,7} Se puede observar también asimetría de los hemisferios en la mitad de los pacientes con este síndrome.⁷ El diagnóstico neonatal se puede realizar con el ultrasonido transfontanelar, encontrando agenesia del cuerpo caloso. Este es un método accesible con exactitud similar a la resonancia magnética.¹⁵

El diagnóstico prenatal se puede sospechar con ultrasonido doppler color con el hallazgo de agenesia del cuerpo caloso.¹⁵ Otra modalidad de diagnóstico prenatal es la resonancia magnética fetal, en donde se reportan hallazgos como agenesia del cuerpo caloso, quistes intracraneales, asimetría hemisférica y anomalías en la fosa posterior. Aunque no se puede confirmar el diagnóstico con estos hallazgos, ya que harían falta las lagunas coriorretineales, se podría sospechar el síndrome de Aicardi *in utero* y permitir el diagnóstico temprano en los primeros días de vida.¹⁶ Los hallazgos en el electroencefalograma incluyen anomalías epileptiformes multifocales asincrónicas con supresión de estallido y disociación entre los dos hemisferios.²

El tratamiento de esta entidad se basa en antiepilépticos, rehabilitación y medidas generales para limitar la discapacidad de las pacientes. El tratamiento ortopédico para la escoliosis es muy importante para mantener buenas condiciones físicas.⁴ La supervivencia es muy variable y depende principalmente de las manifestaciones neurológicas (epilepsia y discapacidad intelectual). La principal causa de muerte es la neumonía y el promedio es a los 18.5 años de edad.^{4,8}

El síndrome de Aicardi es trastorno del neurodesarrollo poco frecuente. Se debe sospechar en pacientes de sexo femenino, con inicio de espasmos infantiles en etapa neonatal o del lactante, aunado a agenesia o disgenesia de cuerpo caloso y hallazgo de lagunas coriorretiniales al fondo de ojo. El pronóstico de esta entidad es grave, con una alta morbilidad, por lo que se debe manejar por un equipo multidisciplinario para limitar la discapacidad física e intelectual de los pacientes.

Referencias bibliográficas

- Lund C, Bjørnvold M, Tuft M, Kostov H, Røsby O, Selmer KK. Aicardi syndrome: An epidemiologic and clinical study in Norway. *Paediatr Neurol.* 2015;52(2):182–6.
- Wong BKY, Sutton VR. Aicardi syndrome, an unsolved mystery: Review of diagnostic features, previous attempts, and future opportunities for genetic examination. *Am J Med Genet.* 2018;178(4):423–31.
- Fernandez-Ramos JA, Lopez-Laso E, Simon-De las Heras R, Camino-Leon R, Guerra-García P, Camacho-Salas A, et al. Síndrome de Aicardi: Estudio retrospectivo de una serie de siete casos. *Rev Neurol.* 2013;57:481–8.
- Aicardi J. Aicardi syndrome. *Brain Dev.* 2005;27:164–71.
- Rosser T. Aicardi Syndrome. *Arch Neurol.* 2003;60:1471–3.
- Sutton VR, Van den Veyver IB. Aicardi Syndrome. Adam MP, Adringer H, Pagon R, et al., editors. Gene Reviews. Seattle (WA): GeneReviews®; 2006.
- Hopkins B, Sutton R, Lewis R, Van den Veyver I, Clark G. Neuroimaging Aspects of Aicardi Syndrome. *Am J Med Genet.* 2008;14(22):2871–8.
- González K, Rodríguez R, Ochoa E, Cervantes R, Rodríguez I, Martínez L, et al. Síndrome de Aicardi en un neonato: reporte de un caso. *Med Univ.* 2007;9(36):146–50.
- Galdós M, Martínez R, Prats J. Síndrome De Aicardi : Variabilidad Fenotípica Y Factores Pronósticos. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2008;83:29–35.
- Paramdeep S, Jatinder G, Kavita S, Archana A. Aicardi syndrome. *Singapore Med J.* 2012;53(7):164–71.
- Tuft M, Østby Y, Nakken KO, Lund C. Aicardi syndrome and cognitive abilities: A report of five cases. *Epilepsy Behav.* 2017;73:161–5.
- Anderson S, Menten B, Kogelenberg M Von, Robertson S, Waginger M, Mentzel HJ, et al. Aicardi syndrome in a male patient. *Neuropediatrics.* 2009;40:39–42.
- Wang X, Sutton R, Eble T, Lewis A, Gunaratne P, Patel A, et al. A Genome-Wide Screen for Copy Number Alterations in Aicardi Syndrome Xiaoling. *Am J Med Genet A.* 2009;10:997–1003.
- Wong BKY, Sutton VR, Lewis RA, Van den Veyver IB. Independent variant analysis of TEAD1 and OCEL1 in 38 Aicardi syndrome patients. *Mol Genet Genomic Med.* 2017;5(2):117–21.
- Pires CR, Araujo E, Czapkowski A, Zanforlin S. Aicardi syndrome: Neonatal diagnosis by means of transfontanelar ultrasound. *World J Radiol.* 2014;6(7):511–4.
- Gacio S, Lescano S. Foetal magnetic resonance images of two cases of aicardi syndrome. *J Clin Diagnostic Res.* 2017;11(7):7–9.