

## Síndrome de Aicardi: Apresentação de Dois Casos Clínicos e Revisão da Literatura

FELISBELA ROCHA\*, TERESA OLIVEIRA\*\*, JOÃO TEIXEIRA\*\*\*, TERESA TEMUDO\*\*\*\*

\*Serviço de Pediatria do Hospital Geral de Santo António (HGSA)

\*\*Serviço de Pediatria Hospital de S. Sebastião

\*\*\*Serviço de Neurorradiologia do HGSA

\*\*\*\*Neuropediatria, Serviço de Pediatria do HGSA

### Resumo

A síndrome de Aicardi é um distúrbio dominante ligado ao cromossoma X caracterizado por espasmos infantis, agenesia do corpo caloso e lacunas coriorretinianas. Clinicamente apresenta-se com atraso do desenvolvimento psicomotor grave, com uma sobrevivência que pode ir de meses a anos de vida. Os autores descrevem dois casos clínicos de síndrome de Aicardi seguidos na consulta de Neuropediatria do Hospital Geral de Santo António.

Os autores discutem a heterogeneidade clínica da síndrome e a severidade do prognóstico.

**Palavras-Chave:** Epilepsia, síndrome de Aicardi, agenesia do corpo caloso

### Summary

#### Aicardi Syndrome: Two Case Reports and Literature Review

Aicardi's syndrome is characterized by infantile spasms, agenesis of the corpus callosum and ocular lesions. Clinically it presents as severe limitation of psychomotor development with a prognosis of survival for only a few months or years. The authors describe two cases of Aicardi Syndrome referred to Neuropediatrics consult of Hospital Geral de Santo António.

The authors describe the heterogeneity of its clinical and prognostic severity.

**Key-Words:** Epilepsy, Aicardi syndrome, corpus callosum agenesis

Correspondência: Felisbela Rocha  
Praceta da Rua 33, 304  
Areia  
4480-072 Árvore  
e-mail: felisbela1975@portugalmail.pt

Recebido: 10.09.04  
Aceite: 31.01.05

### Introdução

Há mais de três décadas que a síndrome de Aicardi foi descrito pela primeira vez<sup>(1)</sup>, sendo definido pela tríade agenesia do corpo caloso, epilepsia (mais frequentemente espasmos infantis) e coriorretinopatia lacunar<sup>(1-3)</sup>. É também característico o atraso de desenvolvimento psicomotor. Foi apenas descrito em raparigas com excepção de um indivíduo do sexo masculino com cariótipo 47XXY<sup>(4)</sup>, sendo provavelmente um distúrbio genético dominante ligado ao X, letal no sexo masculino<sup>(2,3,5,6)</sup>. Outros mecanismos foram implicados, nomeadamente infecções maternas por citomegalovírus<sup>(7)</sup>, vírus influenzae<sup>(8)</sup> e altas doses de corticóides durante a gestação<sup>(9)</sup>. Todos os casos têm sido esporádicos, excepto 2 irmãs filhas de pais saudáveis, descritas por Molina em 1989<sup>(10)</sup>, o que sugere que a doença seja causada por uma mutação de novo ligada ao X. O facto de terem sido descritas gémeas monozigóticas discordantes para o síndrome de Aicardi<sup>(11)</sup> apoia a hipótese de o fenótipo ser determinado pelo padrão de inactivação do cromossoma X (tal como no Síndrome de Rett).

A agenesia do corpo caloso é devida a lesão da comisura que ocorre entre a 12ª e 17ª semana de gestação<sup>(12)</sup>. As malformações associadas são o resultado de lesões noutras estruturas embrionárias durante este período, podendo existir malformações craneanas e oculares, heterotopias da substância cinzenta, displasia óptica, síndrome de Dandy-Walker, malformação de Chiari, quistos interhemisféricos, lipoma da linha média, estenose do aqueduto ou porencefalia bem como tumores extra Sistema Nervoso Central (SNC) benignos e malignos<sup>(2,12, 13-20)</sup>.

As anomalias associadas mais frequentes incluem as heterotopias corticais e subependimárias e defeitos costovertebrais<sup>(2,6)</sup>.

Apresentamos em seguida dois casos clínicos de cri-



anças com síndrome de Aicardi salientando a importância do exame oftalmológico quando estamos face à associação crises convulsivas e agenesia do corpo caloso.

### Casos clínicos

Caso 1: MIAC, sexo feminino, enviada à consulta de Neuropediatria no período neonatal por detecção de ventriculomegalia em ecografia fetal às 28 semanas de gestação.

Pais jovens, saudáveis, não consanguíneos. Gestação vigiada, 39 semanas, sem intercorrências. Parto distócico (ventosa+fórceps) no HGSA. Somatometria adequada. Apresentava coloboma da íris à esquerda sem outras distorções evidentes. Teve como intercorrência neonatal icterícia com necessidade de fototerapia. No segundo dia de vida realizou ecografia transfontanelar que revelou agenesia do corpo caloso, volumosa lesão multiquística na linha média e dilatação do ventrículo lateral direito.

No final do 1º mês de vida iniciou crises convulsivas afebris caracterizadas por movimentos clónicos do hemi-corpo direito. Foi efectuada RMN cerebral (fig 1 e 2) que

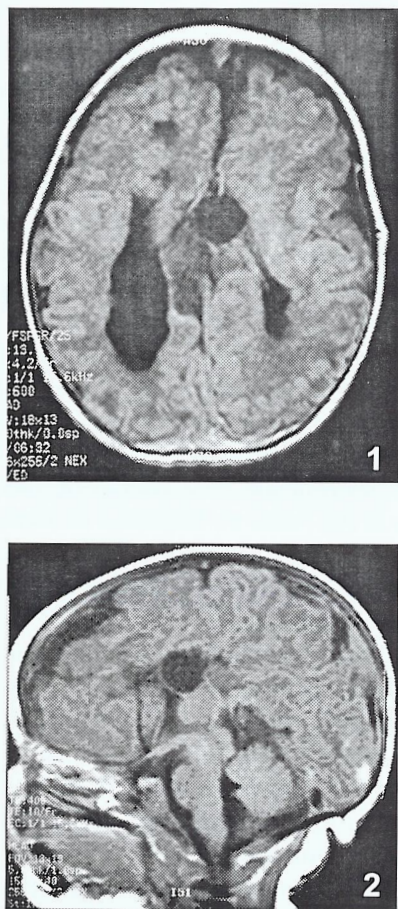


Fig. 1 e 2 – RMN cerebral – agenesia total do corpo caloso, formações quísticas interhemisféricas e heterotopias corticais

mostrou agenesia total do corpo caloso, formações quísticas interhemisféricas (provavelmente aracnoideias) e heterotopias corticais. Iniciou terapêutica com fenobarbital com controlo temporário das crises. No 2º mês de vida ocorreu agravamento das crises convulsivas focais e aparecimento de espasmos em flexão. No exame objectivo apresentava hipotonia axial com hipertonia periférica. A nível do desenvolvimento não sorria nem vocalizava e não tinha atenção visual. O exame oftalmológico apresentava lacunas coriorretinianas bilateralmente (fig. 3). O EEG tinha um padrão de hipsarritmia particular, assíncrono e independente nos 2 hemisférios. O Rx da coluna vertebral não mostrou alterações.

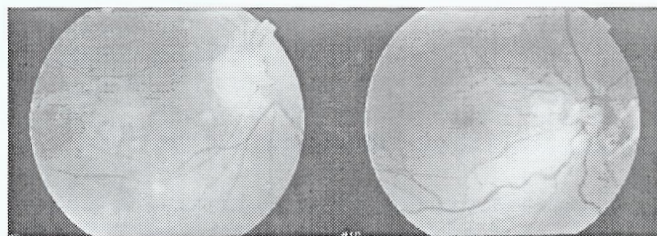


Fig. 3 – exame oftalmológico - lacunas coriorretinianas bilaterais

Foi associada vigabatrina à terapêutica instituída sem obter controlo das crises pelo que, posteriormente, foi associado topiramato (5 mg/kg/dia).

Nos potenciais evocados visuais realizados aos 10 meses de vida evidenciou-se neuropatia óptica no olho esquerdo. No exame físico mantinha hipotonia axial, sem controle cervical e apresentava hemiparesia direita.

Actualmente com 6 anos de idade está medicada com vigabatrina e fenobarbital sem controle total das crises. Tem atraso mental profundo e tetraparésia espástica, encontrando-se em programa de fisioterapia.

Caso 2: APSA, sexo feminino, transferida para o Serviço de Pediatria aos 6 meses de idade por crises convulsivas. Tinha efectuada já uma RMN cerebral que mostrava agenesia do corpo caloso.

Pais jovens, saudáveis, não consanguíneos. Gestação vigiada, complicada com diabetes gestacional. Somatometria adequada à idade gestacional.

Período neonatal complicado com paralisia de Erb e icterícia com necessidade de fototerapia do terceiro ao sétimo dia de vida. Aos 6 meses de vida iniciou clonias palpebrais à esquerda e movimentos clónicos dos membros ipsilaterais com duração inferior a 1 minuto. Foi observada no Hospital da área de residência onde foi internada; iniciou terapêutica com fenobarbital tendo controlado as crises. A RMN cerebral revelou agenesia do corpo caloso, quisto interhemisférico, heterotopias subependimárias. Foi transferida para o HGSA para observação por Neuropediatria.



Ao exame físico apresentava face grosseira, hipotonia axial, paralisia branquial direita e mau contacto visual. Dos exames auxiliares realizados salienta-se o EEG que mostrava escassa actividade paroxística hemisférica direita, diferenciação assimétrica e assinérgica interhemisférica e o Rx da coluna não revelou alterações. A observação oftalmológica revelou alterações major do nervo óptico direito e área macular direita com lacunas coriorretinianas. Foi adicionado à terapêutica o valproato de sódio (20 mg/Kg/dia) por reinício das crises convulsivas. Actualmente com 3 anos de idade, apresenta microftalmia direita, atraso de desenvolvimento psicomotor grave, sem controlo total das crises convulsivas.

Encontra-se em programa de fisioterapia.

### Discussão

O diagnóstico de Síndrome de Aicardi é estabelecido quando uma criança do sexo feminino apresenta crises convulsivas e agenesia total ou parcial do corpo caloso, associadas a lesões de coriorretinite, critérios preenchidos por ambos os doentes. Foi sugerida que a doença é causada por mutação dominante ligada ao X ocorrendo de novo no sexo feminino e letal nos embriões do sexo masculino. A grande parte dos casos que surgem em gémeas dizigóticas só afecta uma irmã o que afasta a hipótese de etiologia no ambiente intrauterino, teratogéneo ou causa infecciosa<sup>(14,15)</sup>.

Anormalidades segmentares da coluna, particularmente da região torácica são achados radiológicos comuns, podendo observar-se em 75% das crianças afectadas. As malformações incluem fusão congénita dos corpos vertebrais, hemivértebras e vértebras em borboleta<sup>(21)</sup>. As alterações vertebrais estavam ausentes nas duas crianças apresentadas.

Nos dois casos, as convulsões constituíram a primeira manifestação clínica da doença, tendo começado entre o 3º e 6º mês de vida a ter crises parciais, o que está de acordo com a literatura, sendo os espasmos infantis o tipo de síndrome epiléptico mais frequente. Outros tipos de crises frequentemente precedem, acompanham ou seguem os espasmos. As crises podem ser inicialmente focais, com início dos espasmos várias semanas ou meses depois. Em muitos doentes, as crises tipo espasmo progridem para outros tipos de crises.

Os achados no EEG destes pacientes são variáveis. O achado de hipsarritmia, um padrão caótico de alta voltagem associado com espasmos infantis é comum, bem como descargas paroxísticas assíncronas nos dois hemisférios<sup>(2,22)</sup>, descritas em todos os doentes com a síndrome, precocemente após as primeiras crises convulsivas.

Nestas crianças as crises convulsivas foram de difícil controlo, o que está de acordo com a literatura. Está descrita associação entre a resposta à terapêutica antiepiléptica e

a severidade do atraso de desenvolvimento psicomotor, isto é, quanto maior a severidade pior a resposta aos anticonvulsivos<sup>(14)</sup>. O atraso de desenvolvimento psicomotor parece estar relacionado com outras malformações cerebrais, que não a agenesia do corpo caloso<sup>(6,19)</sup>.

Nestes dois casos ilustra-se a heterogeneidade clínica já anteriormente descrita<sup>(2,6,14,18,23)</sup>.

O exame oftalmológico é imprescindível para o diagnóstico do Síndrome, sendo a coriorretinopatia patognomónica e geralmente bilateral<sup>(21)</sup>. São encontrados colobomas em quase 50% dos casos<sup>(21)</sup>. O exame oftalmológico, juntamente com a RMN cerebral e o EEG permite a distinção entre síndrome de Aicardi e infecções congénitas<sup>(16)</sup>. Para além da coriorretinite, outras anomalias oculares podem acompanhar esta síndrome, como por exemplo, microftalmia, pseudoglioma, descolamento da retina, escaras maculares, cataratas, colobomas da íris e outras<sup>(24)</sup>. Nestes doentes é importante a realização de potenciais evocados visuais para avaliar a sua integridade.

A agenesia do corpo caloso no sexo masculino pode constituir um achado isolado, sem significado patológico; no sexo feminino deve levantar a suspeita de Síndrome de Aicardi. A não visualização do corpo caloso em ecografia pré-natal deverá conduzir à investigação de anomalias associadas<sup>(9)</sup>.

A RMN cerebral é superior à TAC na demonstração da agenesia do corpo caloso e heterotopias subcorticais, podendo ainda observar-se anomalias nas circunvoluções e assimetria dos hemisférios cerebrais<sup>(17,25)</sup>.

O prognóstico destes doentes é condicionado pelo atraso de desenvolvimento psicomotor. A maioria das pacientes tem atraso de desenvolvimento psicomotor grave; no entanto, estão descritos casos de crianças que chegam a andar e a comunicam; muito raramente são capazes de construir frases curtas. A sobrevivência até à adolescência pode atingir os 40% e até à vida adulta é muito rara. As alterações neurológicas e epilepsia frequentes predispõem a numerosos problemas médicos como refluxo gastroesofágico, pneumonia e obstipação<sup>(23)</sup>.

A morte resulta geralmente de complicações respiratórias (pneumonia)<sup>(21)</sup>.

É necessária uma abordagem multidisciplinar com recurso a consulta de Pediatria, Neuropediatria, Fisiatria e Oftalmologia.

Não é ainda possível fazer aconselhamento genético.

### Bibliografia

1. Aicardi J, Lefevre, Leriche-Koechlin A. A new syndrome: spasms in flexion, callosal agenesis, ocular abnormalities. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol* 1965; 19: 609-10
2. Rosser T. Aicardi Syndrome. *Arch Neurol* 2003; 60 (10): 1471-3
3. Hoog HM, Taylor S, Duncan A, Khalifa MM. Evidence that skewed



- X inactivation is not needed for the phenotypic expression of Aicardi Syndrome. *Hum. Genet* 1997; 100: 459-64
4. Hopkins IJ, Humphrey I, Keith CG, Susman M, Webb Gc, Turner EK. The Aicardi Syndrome in a 47XXY male. *Aust Paediatr J* 1979; 15 (4): 8-80
  5. Wettke-Schaffer R; Kanter G. X-linked dominant inherited disease with lethality in hemizygous males 1983; *Hum Genet*; 64: 1-23
  6. Donnenfeld, AE; Packer RJ; Zackai, EH et al. Clinical, cytogenetic and pedigree findings in 18 cases of Aicardi Syndrome. *Am Journal Med Genetics* 1989; 32: 461-7
  7. Hammani H, Streiff EB, DeWolff E. Contribution a la connaissance dy syndrome d'Aicardi et coll. *Bull Mem Sec Fr Ophthalmol* 1972; 85: 598-614
  8. Renier W, Gabreels F, Moll K, Karten J. Agenesis of the corpus callosum, chorioretinopathy and infantile spasms (Aicardi Syndrome). *Psychiatr Neurol Neurochir*, 1973; 76 (1): 39-45
  9. Chhabria S. Letters to the Editor: Aicardi Syndrome; are corticosteroids teratogens?. *Arch Neurol* 1981; 38-70
  10. Molina JA, Mateos F, Merino M, Epifanio JL, Gorrono M. Aicardi Syndrome in two sisters. *J Pediatr* 1984; 115 (2): 282-3
  11. Costa T, Greer W, Rysiecki G, Buncic JR, Ray PN. Monozygotic Twins discordant for Aicardi Syndrome. *J Med Genet* 1997, 34 (8): 688-91
  12. Fariello RG. Génétique de l'agénésie du corps calleux. *Neurochirurgie* 1998; 44 (1): 99-101
  13. Menezes AH, Toggard DA. Three Choroid Plexus Papillomas in a Patient with Aicardi Syndrome: case report. *Pediatr Neurosurg* 2000; 33 (4): 219-23
  14. Neidich JA, Nussbaum RL, Packer RJ, Emanuel BS, Puck JM. Heterogeneity of clinical severity and molecular lesions in Aicardi Syndrome. *J Pediatr* 1990; 116 (6) 1-7
  15. Robinow M, Johnson GF, Minella PA. Aicardi Syndrome, papilloma of the choroids plexus, cleft lip and cleft of the posterior palate. *J Pediatr*: 1984; 104 (3): 404-5
  16. Trifiletti RR, Incorpora G, Pollizzi A, Cocuzza MD, Bolan EA, Parano E . Aicardi Syndrome with multiple tumors. A case report with literature review. *Brain & Development* 1995; 17 (4): 283-5
  17. Igidbashian V; Mahbaubi S, Zimmerman RA. CT and MR findings in Aicardi Syndrome. *J Comput Assist Tomogr* 1987; 11: 357-8
  18. Velarde, JA; Gonzo C; Garcia-Muñoz,S; Gil, R; Muñoz,L. Heterogeneidad clínica e prognóstica em el síndrome de Aicardi: a propósito de dos casos. *Rev Neurol* 1999; 28 (8): 784-5
  19. Bastos JA, Borges MA, Albuquerque R, Marchi NS. Aicardi syndrome: case report. *Arq Neuropsiquiatr* 2001; 59(2); 457-60
  20. Costa, Vitor; Carvalho F; Trindade E; Campos MM; Dias J. Síndrome de Aicardi. A propósito de um caso clínico. *Acta Pediatr Port* 1998; 29; 293-6
  21. Chevrie JJ, Aicardi J. The Aicardi Syndrome. In Pedley TA, Meldrum BS (eds); Recent advances in epilepsy. New York: Churchill Livingstone 1986: 189-210
  22. Fariello RG; Chun RWD; Doro Do; Buncic, JR; Prichard JS. EEG Recognition of Aicardi's Syndrome Sept 1997. *Arch Neurol*; 34: 563-566
  23. Rosser TL, Acosta MT, Packer RJ. Aicardi syndrome: disease and long term prognosis in 77 females. *Pediatr Neurol* 2002; 27 (5): 343-6
  24. Ramsey RG; Franca C. Aicardi's Syndrome: a new finding. *Pediatr Radiol* 2000 Jul; 30 (7): 499-500
  25. Baierl P, Markl A, Thelen M, Laub MC. *MR imaging in Aicardi Syndrome* 1988, *AJNR*; 9 (4): 405-6