

Síndrome de Aicardi. A Propósito de Um Caso Clínico

VÍTOR COSTA, FERNANDA CARVALHO, EUNICE TRINDADE,
MARIA MANUEL CAMPOS, JORGE AMIL DIAS

Departamento de Pediatria – Hospital de São João

Resumo

Os autores descrevem um caso clínico de um lactente do sexo feminino, de 3 meses de idade, com convulsões. Na observação oftalmológica foi identificada coriorretinite. A ressonância magnética (RMN) cerebral mostrou, além de outras alterações, agenesia parcial do corpo caloso. Estas alterações possibilitaram a confirmação do diagnóstico de Síndrome de Aicardi. O tratamento efectuado com valproato de sódio, vigabatrim e clobazam não foi suficiente para controlar as crises convulsivas, pelo que se associou prednisolona. O prognóstico é condicionado pelo atraso de desenvolvimento psicomotor e pelas infecções respiratórias.

Palavras-Chave: Síndrome de Aicardi, convulsões, coriorretinite, agenesia do corpo caloso.

Summary

The authors report a clinical case of a 3 months old infant with seizures. On the examination she had chorioretinitis. Nuclear resonance magnetic imaging demonstrated agenesia of corpus callosum, besides another anomalies. These features were compatible with Aicardi syndrome. The treatment with sodium valproate, vigabatrim and clobazam wasn't effective, so prednisone was added. The prognosis is reserved.

Key-Words: Aicardi Syndrome, seizures, chorioretinitis, agenesia of corpus callosum.

Introdução

O síndrome de Aicardi, descrito pela primeira vez em 1965⁽¹⁾, caracteriza-se pela presença de convulsões, agenesia do corpo caloso e coriorretinite. Pode também associar-se alterações esqueléticas, nomeadamente vertebrais. Todos os casos conhecidos são do sexo feminino, com excepção de um doente com fenótipo masculino e cariótipo 47 XXY⁽²⁾.

A etiologia deste síndrome está ainda por esclarecer. Contudo, vários autores sugerem origem genética, ligada ao cromossoma X⁽³⁾. Infecções maternas por *Influenza*⁽⁴⁾ ou Citomegalovírus (CMV)⁽⁵⁾ também foram implicadas. Um caso de Síndrome de Aicardi foi descrito numa

criança cuja mãe recebeu altas doses de corticóides durante a gestação⁽⁶⁾.

Neste artigo é apresentado um lactente com síndrome de Aicardi, no qual o primeiro sinal clínico foram as convulsões. A importância da apresentação deste caso clínico resulta da raridade desta doença (pouco mais de 200 casos descritos)⁽⁷⁾ e ainda da dificuldade do controlo das convulsões.

Caso Clínico

C.F.A.S., sexo feminino, 3 meses de idade, caucasiana, natural e residente em Vila Nova de Famalicão hospitalizada no Departamento de Pediatria do Hospital de São João (HSJ) por convulsões afebris.

Mãe de 37 anos portadora de Ag HBs, imune à rubéola e à toxoplasmose. Pai com 38 anos portador de Ag HBs. Pais não consanguíneos, 3 irmãos assintomáticos e

1 irmão de 2 anos submetido a transplante hepático (aos 4 meses de vida por hepatite B fulminante). Gestação vigiada, 36 semanas, sem intercorrências, sem qualquer medicação durante a gestação. Na ecografia obstétrica às 35 semanas observou-se pequeno cisto coroideu. Parto eutócico, de apresentação pélvica no hospital da área. Antropometria ao nascimento: peso: 2650 g (P10), comprimento: 47 cm (P10) e perímetro cefálico: 32,5 cm (P5). Apgar ao 1.º/5.º minutos-8/9. Logo após o nascimento foi-lhe ministrada imunoglobulina anti-hepatite B e 1.ª dose de vacina anti-hepatite B. Ao 1.º mês de vida foi ministrada 2.ª dose da vacina anti-hepatite B. Plano Nacional de Vacinação actualizado. Fez rastreio de hipotireoidismo e fenilcetonúria no 6.º dia de vida. Teve aleitamento materno exclusivo durante o 1.º mês e depois leite adaptado. Recebeu suplementos vitamínicos (vitamina C-35 mg/dia e vitamina D-800 U/dia).

Um dia antes do internamento iniciou movimentos tónico-clónicos dos membros esquerdos e mioclonias palpebrais ipsilaterais com duração aproximada de 5 minutos. Sem outros sinais clínicos associados, nomeadamente, febre. Recorreu ao hospital local onde lhe foi ministrado 1,5 mg de diazepam endovenoso que controlou a crise. Depois de estabilizada, a criança foi posteriormente transferida para o HSJ. Durante o internamento teve várias convulsões semelhantes, e ainda crises multifocais com distonia do membro superior direito, desvio conjugado do olhar para a esquerda, movimentos clónicos do membro inferior esquerdo com posterior generalização. Estas convulsões eram tratadas com diazepam endovenoso, não havendo muitas vezes desaparecimento imediato da crise.

No exame objectivo era evidente hipotonia global de predomínio axial. Restante exame físico sem alterações. Antropometria: peso: 4900 g (P25); comprimento: 56 cm (P10) e perímetro cefálico: 37,5 cm (P5).

Do ponto de vista de desenvolvimento não vocalizava nem controlava a cabeça.

Estávamos perante um lactente de 3 meses, do sexo feminino, com episódios repetidos de convulsões sem causa aparente e de tratamento difícil. Assim procedeu-se à realização de vários exames complementares no sentido de esclarecer a etiologia das convulsões: hemograma-normal; glicemia, ureia, creatinina, proteínas totais e albumina, transaminases, gama GT, fosfatase alcalina, creatinofosfocinase, ionograma, cálcio, fósforo, magnésio dentro dos valores normais; gasimetria venosa: pH-7,4 e bicarbonato normal; amónia, lactato, piruvato, ácidos orgânicos séricos e urinários, aminoácidos e ácidos gordos de cadeia longa sem alterações; cariótipo de bandas-46 XX; proteína C reactiva-negativa; exame bacteriológico de urina-negativo; hemoculturas-negativas; IgG positiva para a rubéola, toxoplasmose e herpes;

IgG negativa para citomegalovírus (CMV). IgM negativa para rubéola, toxoplasmose, herpes e CMV; Ag HBs, Atc HCV, vírus da imunodeficiência humana (HIV) 1 e HIV 2 negativos. Atc HBs positivo; prova de Mantoux-negativa; líquido céfalo-raquidiano-2 células/mm³, glicose e proteínas normais, exame bacteriológico negativo.

A ecografia transfontanelar mostrou uma imagem cística na vertente esquerda do plexo coroideu com 8 mm.

Foram realizados 3 electroencefalogramas (EEG) que evidenciaram traçados assimétricos: média amplitude, irregulares, com padrão alternante à direita, descargas intermitentes de pontas e polipontas e ponta-onda irregulares à esquerda, e intervalos de baixa amplitude; actividade paroxística marcada no hemisfério esquerdo com incidência na área fronto-temporal.

Na radiografia do esqueleto identificaram-se hemivértebras na região mediodorsal (Fig. 1).

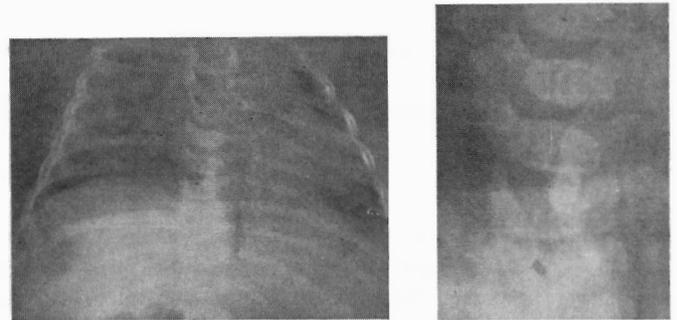


FIG. 1 – Telerradiografia do esqueleto onde se observam hemivértebras (pormenor à direita).

A ressonância magnética (RMN) cerebral revelou agenesia parcial do corpo caloso, hipogénese do vérmis e lesões de polimicrogiria do hemisfério esquerdo (Fig. 2 e Fig. 3).

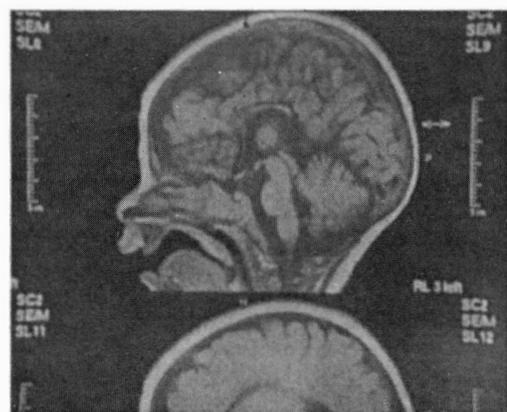


FIG. 2 – Ressonância magnética cerebral (corte sagital) onde é visível a agenesia parcial do corpo caloso.

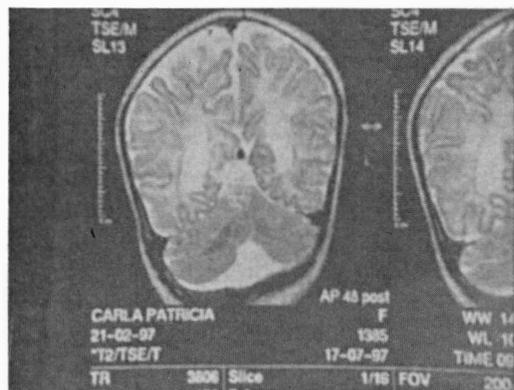


FIG. 3 – Ressonância magnética cerebral (corte coronal) que demonstra a hipogênese do vérmis e polimicrogiria.

O exame oftalmológico mostrou múltiplas placas de coriorretinite peripapilares à direita e uma fosseta colobomatosa do nervo óptico à esquerda.

As crises convulsivas apenas cediam ao diazepam EV (0,2 mg/Kg/dose), sendo, muitas vezes necessário repetir a dose. Iniciou então terapêutica com vigabatrim (50 mg/Kg/dia) e valproato de sódio (40 mg/Kg/dia). Não havendo controlo eficaz das crises, aumentaram-se as doses de vigabatrim (100 mg/Kg/dia) e valproato de sódio (50 mg/Kg/dia) e associou-se clobazam (1 mg/Kg/dia). Não houve, porém, desaparecimento dos episódios convulsivos pelo que se associou prednisolona (2 mg/Kg/dia). Com estes 4 fármacos foi possível então controlo eficaz das crises.

Manteve hipotonia generalizada e teve alta para vigiância em ambulatório.

Discussão

O síndrome de Aicardi consiste numa alteração cerebral e ocular de etiologia desconhecida. Embora não exista um teste definitivo, o diagnóstico é estabelecido quando as convulsões ou espasmos infantis, e as lesões de coriorretinite ocorrem em associação com alterações neurorradiológicas específicas (agenesia total ou parcial do corpo caloso)⁽⁷⁾, critérios preenchidos pelo doente descrito. Apresentava espasmos infantis, lesões de coriorretinite e agenesia parcial do corpo caloso, observando-se também alterações vertebrais. A hipotonia muscular, presente na lactente pode constituir um achado do síndrome⁽⁶⁾. Contudo, segundo alguns autores, num lactente do sexo feminino com convulsões, o achado de múltiplas alterações do coriorretinite peripapilares é considerado patognomónico de síndrome de Aicardi^(1, 8, 9). Há apenas um caso de síndrome de Aicardi descrito no sexo masculino (com

cariotipo 47 XXY)⁽²⁾. É uma doença de origem genética, embora o mecanismo de transmissão não seja conhecido. Molina *et al* descreveram este síndrome em 2 irmãs sugerindo assim o carácter genético da doença⁽¹⁰⁾. O trabalho de Neidich *et al* sugere, mas não prova, a existência de um locus localizado no cromossoma X para este síndrome⁽³⁾.

No caso presente as convulsões constituíram a primeira manifestação clínica da doença, o que está de acordo com a literatura⁽¹¹⁾. Habitualmente os espasmos iniciam-se entre o 3.º e 6.º mês de vida e desaparecem antes dos 2 anos⁽¹²⁾. Deverão ser excluídas todas as possíveis causas de convulsões nos primeiros meses de vida, ou seja, infecção intrauterina e neonatal, doença metabólica, encefalopatia hipóxico-isquémica, esclerose tuberosa e alterações cromossómicas⁽¹¹⁾. Na lactente referida todas estas causas de convulsões foram devidamente excluídas.

A nível ocular esta doente apresenta coriorretinite à direita e fosseta colobomatosa do nervo óptico esquerdo. Todavia outras anomalias oculares podem acompanhar este síndrome, como por exemplo, microftalmia, pseudoglioma, descolamento da retina, escaras maculares, cataratas, coloboma da íris e outras⁽¹³⁾. É provável que esta criança venha a ter acuidade visual normal, dado que a fóvea não apresenta lesões de coriorretinite⁽¹⁴⁾, embora isso deva ser confirmado através de potenciais visuais evocados.

Outras alterações cerebrais, nomeadamente, a hipoplasia do vérmis e as alterações de polimicrogiria têm sido também descritas neste síndrome^(7, 14). A agenesia do corpo caloso, no sexo masculino, pode constituir um achado isolado sem significado patológico, mas o mesmo achado no sexo feminino pode ser o único sinal de síndrome de Aicardi⁽¹⁵⁾.

A não visualização do corpo caloso em ecografias pré-natais deverá conduzir à investigação de outras anomalias associadas⁽¹⁵⁾. No caso presente, as ecografias pré-natais foram normais, excepto a última que mostrou cisto coróide. Este facto poderá ser explicado devido à agenesia do corpo caloso ser parcial e por isso não identificável ecograficamente.

A assimetria entre os 2 hemisférios cerebrais, a nível electroencefalográfico, é característica deste síndrome⁽¹⁶⁾.

As alterações sistémicas mais frequentemente associadas a esta doença são as malformações vertebrais⁽⁷⁾ que, no caso presente, consistem em hemivértebras. Outras alterações, como por exemplo ausência de costelas, costelas acessórias, espinha bífida, escoliose, também associadas a este síndrome, estavam ausentes.

As crises convulsivas nesta criança foram difíceis de controlar, pelo que houve necessidade de aumentar as doses de anticonvulsivantes, e até associar prednisolona^(12, 17). O número de episódios e a resposta aos anticon-

vulsivantes parece estar dependente do nível de desenvolvimento psicomotor ou seja, crianças com atraso de desenvolvimento mais marcado terão convulsões mais severas, embora a resposta à terapêutica seja muito variável⁽³⁾.

O prognóstico nesta criança é condicionado pelo atraso de desenvolvimento psicomotor e pelas infecções respiratórias. A sobrevivência até à adolescência e vida adulta é muito rara no síndrome de Aicardi⁽¹³⁾. A morte resulta, na maioria das vezes, de infecção pulmonar⁽¹³⁾. É contudo, importante tomar as medidas possíveis para melhorar a qualidade de vida, com recurso a consultas de Desenvolvimento, Neurologia, Oftalmologia e Fisioterapia.

Actualmente, não é ainda possível, o aconselhamento genético para esta doença.

BIBLIOGRAFIA

1. Aicardi J, Lefebvre, Lericque-Koechlin A. A new syndrome: spasms in flexion, callosal agenesis, ocular abnormalities. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1965; 19: 609-610.
2. Hopkins IJ, Humphrey I, Keith CG, Susman M, Webb GC, Turner EK. The Aicardi syndrome in a 47, XXY male. *Aust Paediatr J* 1979; 15: 278-280.
3. Neidich JA, Nussbaum RL, Packer RJ, et al. Heterogeneity of clinical severity and molecular lesions in Aicardi syndrome. *J Pediatr* 1990; 116: 911-917.
4. Renier W, Gabreels F, Mol L, et al: Agenesis of the corpus callosum, chorioretinopathy and infantile spasms (Aicardi syndrome). *Psychiat Neurol Neurochir* 1973; 76: 39-45.
5. 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.
6. Chhabria S-Letters to the Editor: Aicardi Syndrome: Are corticosteroids teratogens? *Arch Neurol* 1981; 38: 70.
7. Carney SH, Brodsky MC, Good WV, Glasier CM, Greibel ML and Cunniff C. Aicardi Syndrome: More Than Meets the Eye. *Surv Ophthalmol* 1993; 37: 419-424.
8. Constand WH, Wagner RS, Caputo AR: Aicardi Syndrome in one dizygotic twin. *Pediatrics* 1985; 76: 450-453.
9. Del Pero RA, Mets MB, Tripathi RC, Torczyński E: Anomalies of retinal architecture in Aicardi Syndrome. *Arch Ophthalmol* 1986; 104: 1659-1664.
10. Molina JA, Mateos F, Merino M, Epifanio JL and Gorroño M. Aicardi Syndrome in two sisters. *J Pediatr* 1989; 115: 282-283.
11. Denslow GT, Robb RM: Aicardi's Syndrome: A report of four cases and review of the literature. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1979; 16: 10-15.
12. Donnenfeld AE, Packer RJ, Zackai EH, et al: Clinical, cytogenetic, and pedigree findings in 18 cases of Aicardi Syndrome. *Am J Med Genet* 1989; 32: 461-467.
13. Chevrie JJ, Aicardi J: The Aicardi syndrome, in Pedley TA, Meldrum BS (eds): *Recent Advances in Epilepsy*. New York, Churchill Livingstone, 1986: 189-210.
14. Menezes AV, Lewis TL, Buncie JR. Role of ocular involvement in the prediction of visual development and clinical prognosis in Aicardi Syndrome. *Br J Ophthalmol* 1996; 80: 805-811.
15. Vergani P, Ghidini A, Strobelt N, Locatelli A, Mariani S, Bertalero C and Cavallone M. Prognostic indicators in the prenatal diagnosis of agenesis of corpus callosum. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 753-758.
16. Fariello RG, Chun RWM, Doro JM, Buncie JR, Prichard JS. EEG Recognition of Aicardi's Syndrome. *Arch Neurol* 1977; 34: 563-566.
17. *The Child With a Handicap* DMB Hall. Blackwell Scientific Publications Oxford 1984; 424-427.

Correspondência: Vitor Manuel Mendes Costa
Departamento de Pediatria
Hospital de São João
Alameda Prof. Hernani Monteiro
4200 Porto