

SÍNDROME DE AICARDI

RELATO DE DOIS CASOS

*RONALDO ABRAHAM **

*PAULO AFONSO M. KANDA ***

*LUCIANO JOSÉ BASILIO DA SILVA ****

*PAULO DE MELLO ****

*NICOLAU G. SEGRE ****

A síndrome de Aicardi, descrita inicialmente em 1965³, é caracterizada por alguns achados constantes^{2,4,5,9,10}: ocorrência no sexo feminino; crises convulsivas, principalmente do tipo espasmo em flexão generalizado; agenesia do corpo caloso; múltiplas lacunas coriorretinianas; alterações características do eletrencefalograma (EEG); retardo mental. Outros achados menos constantes incluem anormalidades oculares, do sistema nervoso central (SNC), além de displasias ósseas. Acredita-se que seja determinada por gen ligado ao cromossoma X, letal para os portadores do sexo masculino.

Apresentamos dois casos que mostram o quadro clínico completo dessa entidade de que até hoje poucas centenas de casos foram registrados na literatura, discutindo posteriormente alguns aspectos da síndrome julgados importantes.

OBSERVAÇÕES

Caso 1 — S.R.P.X., menina nascida de parto cesariano, sem anoxia ou registro pré-natal importante. Começou a apresentar crises convulsivas tônicas ou tônico-clônicas focais à esquerda com 5 dias de vida, de difícil controle mesmo com elevadas doses de medicação anticonvulsivante. No primeiro mês de vida o EEG mostrou severa depressão da bioeletrogênese à direita. Tomografia computadorizada do crânio (TC) mostrou importante alteração na anatomia dos ventrículos terceiro e laterais: dilatação assimétrica dos ventrículos laterais com anteriorização dos plexos coróides e elevação do terceiro ventrículo, dados consistentes com agenesia do corpo caloso (Fig. 1, à esquerda). O exame fundoscópico mostrava várias manchas esbranquiçadas em ambas as retinas, de diâmetros variáveis, além de membrana de restos gliais em volta das papilas (Fig. 2, em cima). As reações sorológicas para toxoplasmose foram negativas. A cariotipagem por bandeamento mostrou resultado normal para o sexo feminino (46, XX). Evoluiu

Trabalho realizado na Faculdade de Medicina do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde da Universidade de Taubaté (CCBSUT): * Professor Responsável pela Disciplina de Neurologia da Faculdade de Medicina da Universidade de Taubaté; ** Médico Residente do Serviço de Clínica Médica do Hospital Heliópolis de São Paulo; *** Aluno do Curso de Medicina do CCBSUT. *Agradecimentos* — Os autores agradecem à Profa. Sonia G. Saldanha, à Dra. Stella Márcia A. Tavares, ao Serviço de Neuro-Oftalmologia do Hospital das Clínicas de São Paulo e ao Laboratório de Genética Humana do Departamento de Biologia da Universidade de São Paulo, pela gentil colaboração.

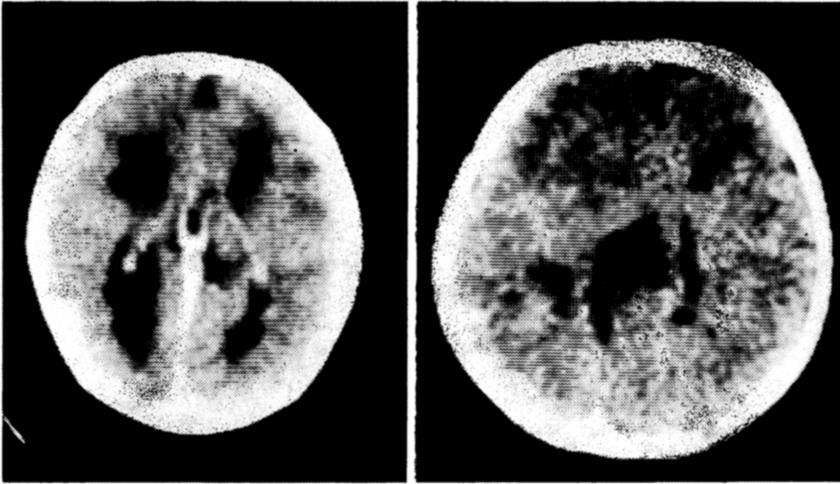


Fig. 1 — TC. À esquerda, caso 1: dilatação assimétrica dos ventrículos laterais, deslocamento pósterio-superior do terceiro ventrículo; a irregularidade das paredes laterais dos ventrículos sugere heterotopias da substância cinzenta. À direita, caso 2: extensa alteração da anatomia do sistema ventricular supratentorial.

com grave retardo psicomotor, e frequentes e fugazes crises tônicas à esquerda. Apresentava microcefalia, postura em semiflexão das 4 extremidades, hiperreflexia profunda e desvio conjugado dos olhos e cabeça para a esquerda. Aos 5 meses e meio começou a apresentar crises típicas de espasmos em flexão generalizados; novo EEG nesta época mostrou ondas agudas, pontas e complexos pontiagudos difusos, de ocorrência alternada em ambos os hemisférios, seguidos por períodos de depressão do traçado (Fig. 3, em cima). Foi submetida a curso de ACTH, com controle adequado das crises por dois meses; desde então vem utilizando nitrazepan e ácido valpróico, com controle satisfatório das crises. Aos 3 anos e 2 meses foi submetida a cirurgia para correção de luxação congênita do quadril esquerdo; nenhuma outra alteração óssea foi evidenciada.

Caso 2 — J.P.B., menina nascida de parto cesariano, sem sofrimento fetal; mãe primigesta, com 35 anos de idade, havia sido tratada com antimaláricos e prednisona até poucos meses antes de engravidar, para tratamento de lupus discóide. A criança começou a apresentar episódios convulsivos tipo grande mal no segundo dia de vida; foi medicada com magnésio parenteral, sem sucesso no controle das crises. As crises ocorriam de 4 a 6 vezes por dia, mesmo medicada com doses adequadas de fenobarbital e ácido valpróico; ao final do primeiro mês de vida, surgiram crises focais à esquerda. Nesta época o EEG mostrou descargas de ondas agudas, isoladas, sobre a região frontal direita. TC mostrou extensa alteração da anatomia do sistema ventricular supratentorial, sugerindo malformação do corpo caloso (Fig. 1, à direita). O exame fundoscópico mostrava lacunas coriorretinianas múltiplas e coloboma de ambos os nervos ópticos (Fig. 2, em baixo). Havia microftalmia à esquerda e microcefalia. O hemisfério direito mostrava menor movimentação espontânea; havia desvio conjugado dos olhos e cabeça para a esquerda. Apesar de usar grandes doses de anticonvulsivantes as crises convulsivas continuavam frequentes (tônicas focais ou generalizadas, tônico-clônicas generalizadas); com três meses e meio começou a apresentar dezenas de crises diárias de espasmos em flexão generalizados. Nesta época, o EEG já mostrava acentuada assincronia inter-hemisférica, com frequentes períodos de depressão da

atividade elétrica cerebral, descargas de ondas agudas, pontas e complexos ponta-onda lenta com acentuação multifocal e com atividade de fundo irregular, de média a elevada amplitude (Fig. 3, em baixo). O uso de ACTH trouxe redução gradativa da frequência e intensidade das crises, chegando a ficar assintomática por vários dias. Nos meses que se seguiram, as manifestações convulsivas voltaram a ocorrer de forma freqüente e multimoda: crises diárias (até 15 episódios diários), do tipo tônico, tônico-clônico generalizado ou focal à direita, por vezes em espasmo em flexão. Aos 7 meses foi submetida a novo curso de ACTH, com melhora do quadro neurológico durante o programa. Desde então as crises continuam ocorrendo a intervalos variáveis, alternando o tipo de crise. Hoje, com dois anos e 6 meses mostra alterações fundoscópicas mais acentuadas: além das lacunas e dos colobomas, apresenta descolamento retiniano bilateral. Dois novos EEG, repetidos aos 7 e 16 meses, mantêm o padrão de hipsarritmia. Cariotipagem por bandeamento revelou resultado normal para o sexo feminino.

COMENTARIOS

A agenesia do corpo caloso é malformação não muito frequente, que pode ocorrer de forma completa ou parcial, cujo aparecimento faz supor alteração do desenvolvimento entre os segundo e terceiro meses da gestação^{5,12}. Frequentemente está associada a outras malformações do SNC ou de outros sistemas^{15,20}, estas últimas ocorrendo em mais de 60% dos casos, envolvendo particularmente os sistemas músculo-esquelético, cardiovascular, gênito-urinário e ocular. A síndrome de Aicardi é pouco usual; sua incidência é estimada entre 1:10⁴ a 1:10⁵ crianças do sexo feminino²⁴. Clinicamente, a agenesia do corpo caloso se manifesta mediante três grandes sintomas: retardo mental, alterações motoras e manifestações convulsivas. Em algumas ocasiões pode ocorrer de forma assintomática, sendo achado tomográfico acidental ou de necropsia.

O reconhecimento da malformação se tornou mais simples, preciso e seguro com o advento da TC. Neste exame podemos evidenciar^{6,21,25}: deslocamento lateral dos ventrículos, com dilatação de suas porções posteriores; elevação acentuada do terceiro ventrículo; alongamento e posicionamento transversal dos orifícios de Monro; nodulações das paredes laterais dos ventrículos; separação das veias cerebrais internas; anteriorização dos plexos coróides. A tomografia pode ainda mostrar outras anomalias ou tumores concomitantes, especialmente papilomas do plexo coróide^{23,26}. Mais recentemente, a ressonância magnética nuclear⁸ vem se mostrando o exame mais claro na demonstração da malformação, pois revela os diversos graus de agenesia da estrutura por visão direta do corpo caloso, sem se basear em alterações indiretas, como as evidenciadas pela TC. Os exames radiológicos convencionais podem ainda evidenciar diversas alterações esqueléticas, principalmente costais ou vertebrais.

Na síndrome de Aicardi, o retardo mental observado é usualmente severo, levando a pobre expectativa de sobrevida¹². As alterações do tono muscular encontradas costumam ser diretamente proporcionais ao grau de retardo mental. Embora característicos da síndrome, os espasmos em flexão não são as únicas manifestações convulsivas encontradas; são comuns crises tipo grande mal, crises tônicas focais ou mioclonias, frequentemente de difícil controle medicamentoso^{5,12}, muitas vezes precedendo ao aparecimento dos espasmos em flexão. A maior parte dos casos foi tratada com ACTH e/ou prednisona, com resultados diversos¹⁰. Em associação, foram utilizados diversos anticonvulsivantes,

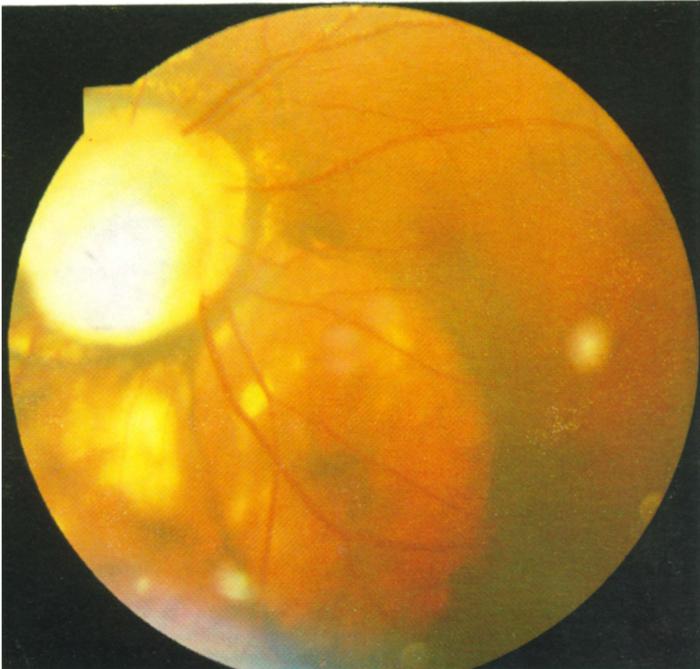
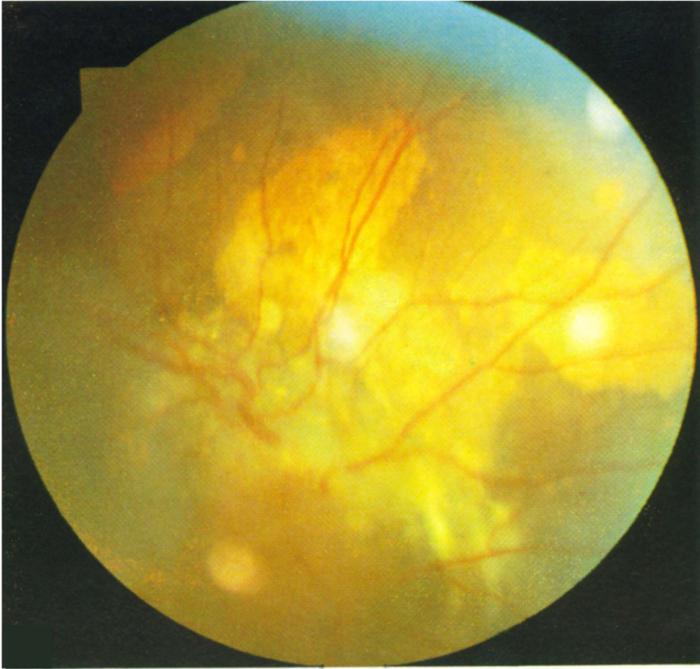


Fig. 2 — Fundoscopia. Em cima, caso 1: múltiplas lacunas coriorretinianas, membrana glial em volta da papila. Em baixo, caso 2: grande lacuna coriorretiniana (em forma de “pegada”), coloboma do nervo óptico.

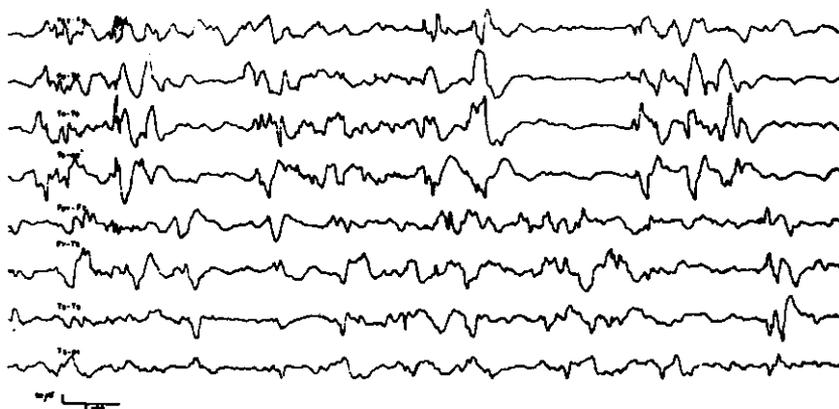
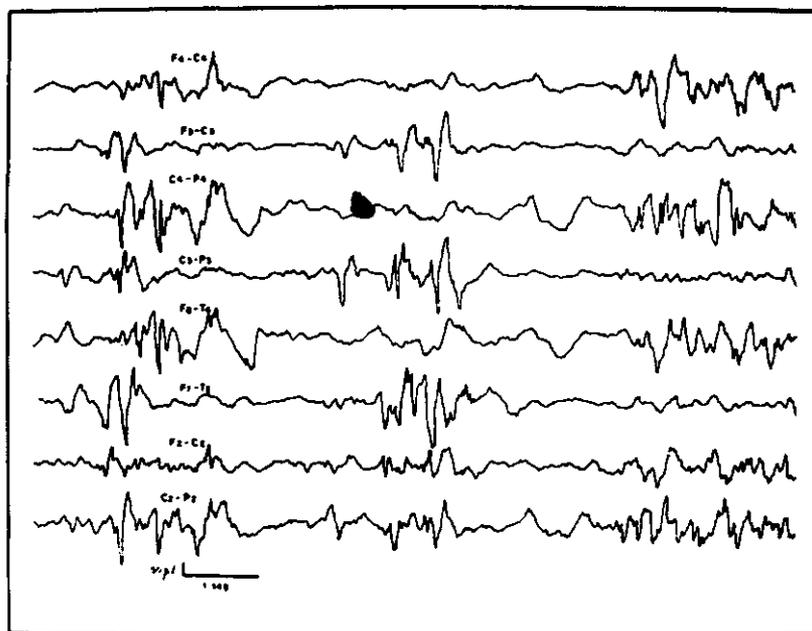


Fig. 3 — EEG. Em cima, caso 1: padrão surto-depressão assíncrono entre os dois hemisférios, ondas agudas e complexos pontiagudos difusos. Em baixo, caso 2: padrão surto-depressão assíncrono entre os dois hemisférios, atividade pontiaguda multifocal.

com todos havendo dificuldade no controle das manifestações convulsivas, particularmente no primeiro ano de vida.

As alterações fundoscópicas da síndrome de Aicardi são bem conhecidas e consideradas essenciais para o diagnóstico. São características as chamadas lacunas coriorretinianas^{2,4,9,10,14}, nas quais se verifica atrofia geográfica do epitélio pigmentar da retina e coróide⁵. Tais lesões são múltiplas e quase sempre bilaterais, de limites nítidos e precisos, de coloração branco-amarelada, podendo atingir áreas variáveis, a princípio lembrando doença inflamatória. A lesão, segundo estudos angiofluoresceinográficos, é restrita à camada da coróide, com aparente manutenção da retina⁶. O estudo histológico confirma que o epitélio da retina se encontra despigmentado, porém intacto, e a coróide mostra atrofia grosseira¹¹. Outras anomalias oculares podem ainda ser observadas, como microftalmia, colobomas, descolamento de retina¹⁷, restos gliais, estrabismo, desvio conjugado do olhar, entre outras.

As alterações eletrencefalográficas típicas geralmente coexistem com as crises de espasmo em flexão generalizado, e consistem em: padrão de atividade chamado surto-depressão, no qual surtos de ondas de média a elevada amplitude (geralmente de 50 a 200 μ V, podendo ultrapassar 300 μ V), teta ou delta, mescladas a ondas agudas e pontas, são seguidos por períodos de atividade de baixa voltagem; completa assincronia entre os dois hemisférios. Este padrão do EEG não foi descrito em qualquer outra entidade, o que o torna sugestivo da síndrome, mas não patognomônico¹³. O traçado de sono pode mostrar certa redução das descargas epileptiformes e, mesmo, da assincronia. Nos casos que descrevemos, os EEG iniciais, ambos realizados no primeiro mês de vida, não mostraram as alterações características, que se tornaram nítidas nos meses seguintes. Tais anormalidades costumam ser menos evidentes a partir do segundo ano de vida.

A demonstração de vários defeitos genéticos em portadores de agenesia do corpo caloso associada a outras anomalias faz prever possível etiologia genética para a síndrome²⁷. Acredita-se que ocorra sempre uma nova mutação gênica, na qual um traço dominante ligado ao cromossoma X seria o responsável pela transmissão²⁴. A ocorrência exclusiva em pacientes do sexo feminino pode ser explicada pela atenuação do gen responsável pela doença pelo seu alelo normal, causando quadro mais grave nos indivíduos ditos hemizigotos; os portadores do sexo masculino apresentariam forma letal da doença, que ocorre ainda no início do desenvolvimento embrionário. Esta explicação justificaria ainda a ocorrência desta síndrome num único caso no sexo masculino com síndrome de Klinefelter associada¹⁶; ainda não foi descrito com clareza qualquer caso da síndrome em pacientes do sexo masculino com cariótipo normal^{1,7}. Este tipo de transmissão genética parece ocorrer também em duas doenças cutâneas (incontinência pigmentar e hipoplasia dérmica focal), ambas letais para o conceito do sexo masculino. Assim como em nossos casos, a cariotipagem mostra em geral resultado normal, embora já tenha sido descrito um caso com translocação balanceada²⁴, o que sugere a existência de um locus de Aicardi.

Desde a descrição inicial de Aicardi et al³, poucos casos foram descritos nas mais variadas partes do mundo. Apesar da descrição detalhada da síndrome e da clareza com que alguns exames possam sugerir-la, as descrições continuam esparsas. Inicialmente se acreditava que fosse de origem inflamatória^{19,22}, principalmente pelos achados oculares. A evidência atual mais forte aponta para doença de transmissão genética. A alteração no desenvolvimento fetal parece ocorrer entre os segundo e terceiro meses da gestação período em que o corpo caloso se desenvolve; neste mesmo período ocorrem importantes etapas do desenvolvimento ocular e esquelético. Os sintomas neurológicos centrais decorrem da agenesia do corpo caloso: a ocorrência frequente de outras anomalias do SNC concorre para o agravamento destas manifestações. As crises convulsivas são sempre precoces, ocorrendo algumas vezes já na primeira semana de vida. As alterações do EEG características da síndrome certamente se relacionam com a agenesia do corpo caloso, conhecida que é sua função de sincronizar a atividade elétrica epileptogênica¹⁸. Todas as crianças relatadas mostram precoce e severo retardo no desenvolvimento psicomotor. Trata-se, portanto, de doença grave, com repercussões neurológicas que em grande parte não permitem sobrevida apreciável, tanto em qualidade quanto em duração. Alguns pontos merecem estudo mais profundo; alguns achados⁵ sugerem que anticorpos maternos possam afetar seletivamente o desenvolvimento ocular, o que abre a perspectiva de mecanismos autoimunes na origem da síndrome de Aicardi.

RESUMO

A síndrome de Aicardi é caracterizada por agenesia do corpo caloso retardo mental severo, convulsões (frequentemente espasmos em flexão), alterações características do eletrencefalograma (padrão surto-depressão), lacunas coriorretinianas típicas, ocorrência no sexo feminino. Outros achados associados são displasias de costelas e de vértebras; heterotopias corticais são encontradas frequentemente. A síndrome é de natureza hereditária, sendo no presente considerada devida a traço dominante ligado ao cromossoma X, com letalidade masculina. Os autores descrevem dois casos da síndrome que mostram o quadro clínico completo da entidade.

SUMMARY

Aicardi's syndrome: report of two cases.

Aicardi's syndrome is a clinical entity characterized by agenesis of the corpus callosum, severe mental subnormality, seizures (most frequently spasms in flexion), characteristic electroencephalographic changes (burst-suppression pattern), typical chorioretinal lacunae, present only in females. Other associated findings are rib and vertebral dysplasias; frequently found are cortical heterotopias. This syndrome is of hereditary origin, now considered a probable X-linked dominant trait with male lethality. The authors describe two cases of this syndrome with the full clinical picture.

REFERÊNCIAS

1. AICARDI, J. — Aicardi syndrome in a male infant (Letter); Hunter A.G.W. (Letter); Curatolo P., Libutti G., Dallapiccola A.B. (Reply); Hunter A.G.W. (Reply). *J. Pediatr.*, 97:1040, 1980.
2. AICARDI, J.; CHEVRIE, J.J. & ROUSSELIE, F. — Le syndrome spasmes en flexion, agénésie calleuse, anomalies chorio-rétiniennes. *Arch. fr. Péd.* 26:1103, 1969.
3. AICARDI, J.; LEFEBVRE, J. & LERIQUE-KOECHLIN, A. — A new syndrome: spasms in flexion, callosal agenesis, ocular abnormalities. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* 19:609, 1965.
4. BENASAYAG, L.; THOMSON, A.; MANZITTI E. & ARRARAS, A. — A propósito de tres casos de síndrome de Aicardi (hipsarritmia con alteraciones oculares). *Rev. neurol. argent.* 1:27, 1974.
5. BERTONI, J.M.; Von LOH, S. & ALLEN, R.J. — The Aicardi syndrome: report of 4 cases and review of the literature. *Ann. Neurol.* 5:475, 1979.
6. COURSAULT, R.; DELOUVRIER, M.T.; DESBLEDS, M.T.; MARSAULT, C. & NAHUM, H. — Agénésie du corps calleux vue en tomodensitométrie. *J. Radiol.* 62:103, 1981.
7. CURATOLO, P.; LIBRUTTI, G. & DALLAPICCOLA, B. — Aicardi syndrome in a male infant. *J. Pediatr.* 96:286, 1980.
8. DAVIDSON, H.D.; ABRAHAM, R. & STEINER, R.E. — Agenesis of the corpus callosum: magnetic resonance imaging. *Radiology* 155:371, 1985.
9. De JONG, J.G.Y.; DELLEMAN, J.W.; HOUBEN, M.; MANSCHOT, W.A.; De MINGER, A.; MOL, J. & SLOOF, J.L. — Agenesis of the corpus callosum, infantile spasms, ocular anomalies (Aicardi's syndrome). *Neurology* 26:1152, 1976.
10. DENNIS, J. & BOWER, B.D. — The Aicardi syndrome. *Develop. Med. Child Neurol.* 14:382, 1972.
11. DINANI, S. & JANCAR, J. — Aicardi's syndrome (agenesis of the corpus callosum, infantile spasms, and ocular anomalies). *J. ment. Defic. Res.* 28:143, 1984.
12. ERENBERG, G. — Aicardi's syndrome: report of an autopsied case and review of literature. *Cleveland Clin. Quart.* 50:341, 1983.
13. FARIELLO, R.G.; CHUN, R.W.M.; DORO, J.M.; BUNCIC, J.R. & PRICHARD, J.S. — EEG recognition of Aicardi's syndrome. *Arch. Neurol.* 34:563, 1977.
14. FEJERMAN, N.; DeCORIAT, L.F. & MEDINA, C.S. — Síndrome de Aicardi. *Rev. neurol. argent.* 1:35, 1974.
15. GARDNER, W.J. — Aicardi's syndrome: a result of overdistension of the neural tube. *Child's Brain* 9:419, 1982.
16. HOPKINS, I.J.; HUMPHREY I.; KEITH C.G.; SUSMAN, M.; WEBB, G.C. & TURNER, E.K. — The Aicardi syndrome in a 47, XXY male. *Austral. Pediatr. J.* 15:278, 1979.
17. LEVY, Y.; WAISMAN, Y.; WEITZ, R.; KIVITI, S.; NISSENKORN, I.; WIJZENBECK, J. & STEINHERZ, R. — Aicardi syndrome: a cause of infantile seizures. *Clin. Pediatr.* 23:284, 1984.
18. MARES P.; FILIP J. & MARES J. — The role of the corpus callosum in the interhemispheric transmission of epileptic electrical activity. *Physiol. bohemoslovaca* 27:23, 1978.

19. ORQUIN J. — Syndrome d'Aicardi: un cas possiblement dû à la rubéole congénitale. *Canad. J. Ophthalmol.* 16:200, 1981.
20. PARRISH, M.L.; ROESSMANN U. & LEVINSOHN, M.W. — Agenesis of the corpus callosum: a study of the frequency of associated malformations. *Ann. Neurol.* 6:349, 1979.
21. PHILLIPS, H.E.; CARTER, A.P.; KENNEDY, J.L.; ROSMAN, P. & O'CONNOR, J.F. — Aicardi's syndrome: radiologic manifestations. *Radiology* 127:453, 1978.
22. RENIER, W.; GABREELS, F.; MOL, L. & KORTEN, J. — Agenesis of the corpus callosum, chorioretinopathy and infantile spasms (Aicardi syndrome). *Psychiatria, Neurologia, Neurochirurgia.* Elsevier Publ. Co., Amsterdam, 1973, pg. 39.
23. ROBINOW, M.; JOHNSON F. & MINELLA P.A. — Aicardi syndrome, papilloma of the choroid plexus, cleft lip, and cleft of the posterior palate. *J. Pediatr.* 104:404, 1984.
24. ROPERS H.H.; ZUFFARDI, O.; BIANCHI, E. & TIEPOLO, L. — Agenesis of corpus callosum, ocular and skeletal anomalies (X-linked dominant Aicardi's syndrome) in a girl with balanced X/3 translocation. *Hum. Genet.* 61:364, 1982.
25. SWISCHUK L.E. — Radiology of the Newborn and Young Infant. Williams & Wilkins Co., Baltimore, 1978, pg. 540.
26. TACHIBANA H.; MATSUI A.; TAKESHITA K. & TAMAI, T. — Aicardi's syndrome with multiple papilloma of choroid plexus. *Arch. Neurol.* 39:194, 1982.
27. ZAMBONI, G.; BERNARDI, F.; DANESINO, C.; DEL MAJNO, V.M.; BEGHINI, G. & DELLA BERNARDINA, B. — Agenesis of the corpus callosum with mosaicism 46, XY/47, XY, extra ring chromosome. *J. med. Genet.* 17:59, 1980.

Rua Dr. Souza Alves, 364 - 12020 - Taubaté, SP - Brasil.