

CERPO

Centro de Referencia Perinatal Oriente

Facultad de Medicina, Universidad de Chile



SINDROME AICARDI

Dra. Francisca del Pozo Guerrero
Programa formación Ginecología-
Obstetricia
Universidad de Chile
Enero 2021

INTRODUCCIÓN



- Descrito en 1965, 8 casos reportados
→ Neurólogo Francés, Dr. Jean Dennis Aicardi
- Trastorno genético esporádico,
dominante, ligado al cromosoma X*

Agnesia del
cuerpo calloso

Espasmos
infantiles

Lagunas
coriorretinianas



EPIDEMIOLOGÍA



Prevalencia global desconocida

- Noruega 0.63 por 100.000 NV
- USA 1 por 105.000 – 167.000 NV
- Diagnóstico a los 3-5 meses de edad
- Pronóstico depende de la edad diagnóstico, severidad de las convulsiones y otros síntomas
- ** Sobrevida promedio 18.5 años

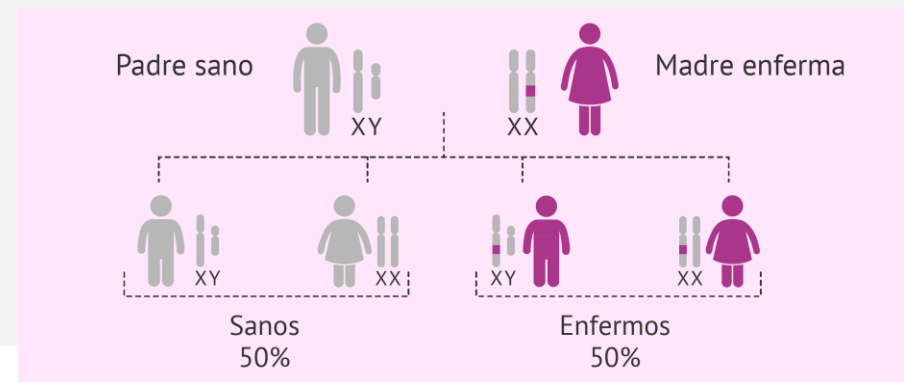


1. Pr V. Reid SUTTON. Aicardi Syndrome. Enciclopedia Orphanet, Octubre 2019. Orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=254
2. Shannon Beres, MD. Aicardi Syndrome. Sep 02 2020, American Academy of Ophthalmology.
3. Kroner BL, Preiss LR, Ardini MA, Gaillard WD. New incidence, prevalence, and survival of Aicardi syndrome from 408 cases. J Child Neurol. 2008 May. 4.
4. Lund C, Bjornvold M, Tuft M, Kostov H, Rosby O, Selmer KK. Aicardi syndrome: an epidemiologic and clinical study in Norway. Pediatr Neurol. 2015 Feb.

ETIOLOGÍA



- Sin etiología clara
- Afección esporádica. <1% recurrencia en hermanos
 - Mutaciones de Novo en el cromosoma X
- Principalmente en sexo femenino (XX), letal en XY.
 - Casos aislados en XXY.
- No se ha identificado región candidata en cromosoma X.
 - locus en Xp22.3*



1. Pr V. Reid SUTTON. Aircadi Syndrome. Enciclopedia Orphanet, Octubre 2019.

[Orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=254](https://orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=254)

2. Daniel G Glaze, MD. Etiology and pathogenesis of infantile spasms. May 20, 2019. UpToDate



Pathogenesis of Selected X-Linked Dominant Disorders and New Strategies to Identify the Gene Mutated in Aicardi Syndrome, Actual Study.

Baylor College of Medicine, USA

- Estudio observacional prospectivo (2002 – 2025)
- Objetivo: identificar ubicación genética específica AIC
- 300 pacientes → Análisis genético (Micrarray y secuenciación de genes candidatos).

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS



GENERALES → FENOTIPO HETEROGÉNEO.

1. Microcefalia
2. Fontanela anterior puntiforme
3. Micrognatia
4. Microftalmos
5. Alteraciones esqueléticas – vertebrales
6. Tumores benignos y malignos (lipomas, angiosarcomas, hepatoblastomas, polipos intestinales, etc)
7. Labio leporino, paladar hendido
8. Alteraciones gastrointestinales y nutricionales



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS



NEUROLÓGICAS:

1. Espasmos infantiles → Convulsiones (95%)
2. Discapacidad intelectual (100%)
3. Malformaciones estructurales cerebrales (100%)

Neuroimágenes - RNM

- Polimicrogiria – paquigiria
- Heterotopia de la sustancia gris periventricular e intracortical
- Asimetría cerebral
- Papiloma plexo coroideo
- Ventriculomegalia
- Quistes ventriculares

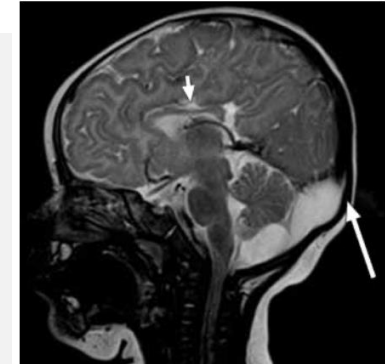


Fig. 1 Sagittal T2-W MR image shows hypogenesis of the corpus callosum (arrowhead), especially in the region of the body with extra-axial cysts (arrow) in the posterior fossa.

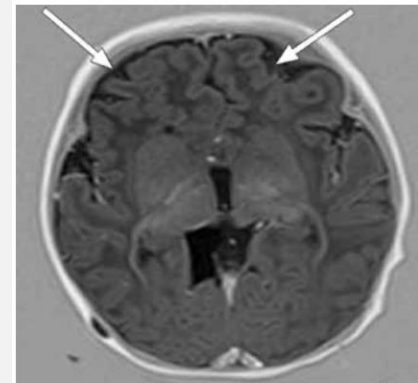


Fig. 2 Axial inversion recovery MR image shows multiple small gyri (polymicrogiria) in the bilateral frontal lobes (arrows).

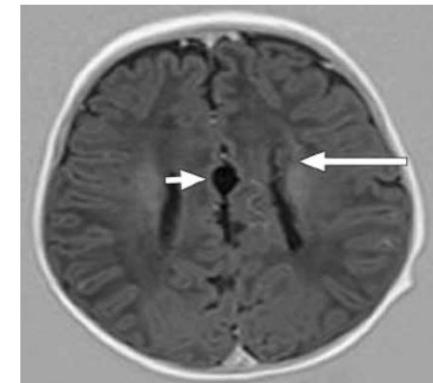


Fig. 3 Axial inversion recovery MR image shows widely separated bodies of lateral ventricles with an interhemispheric cyst (arrowhead) and periventricular nodular subependymal grey matter heterotopia (arrow) along the body of the left lateral ventricle.

1. Paramdeep Singh¹, MD, Jatinder Singh Goraya², MD, Kavita Saggari¹, MD, Archana Ahluwalia¹, MD. (2012). Aicardi syndrome. Singapore Med J 2012; 53(7): e153–e155
2. Sutton VR, Van den Veyver IB. Aicardi Syndrome. 2006 Jun 30 [updated 2020 Nov 12]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Mirzazadeh G, Amemiya A, editors. GeneReviews[®] [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2021.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS



EEG:

- Anomalías eliptiformes multifocales asincrónicas, con supresión de estallidos y disociación entre los 2 hemisferios.
- Hipsarritmia

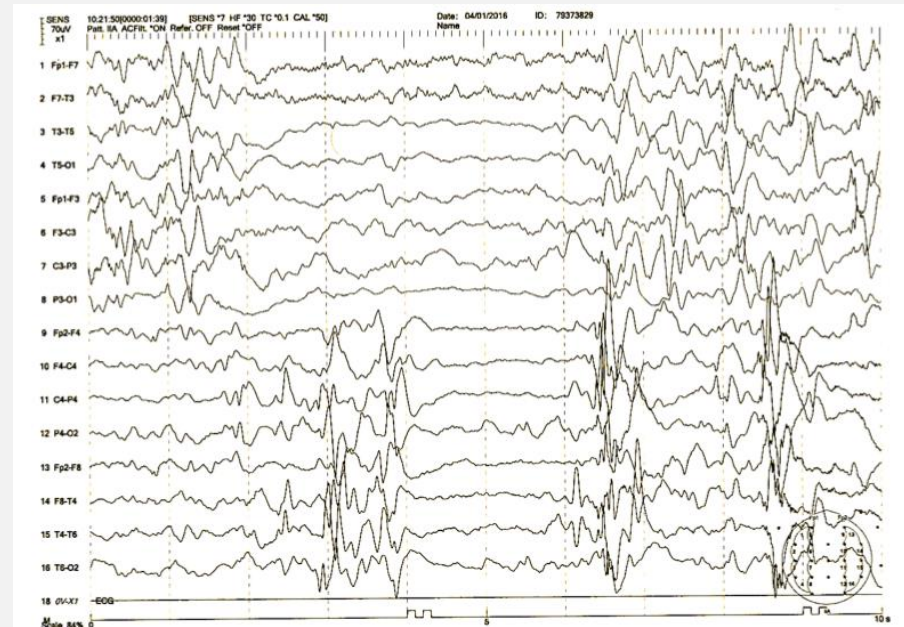


Figura 4. EEG intercrítico, en sueño fisiológico. Se observa actividad theta, con ondas agudas hipervoltadas, asincrónicas, a predominio de hemisferio derecho, que se alternan con intervalos de supresión de la actividad de base.

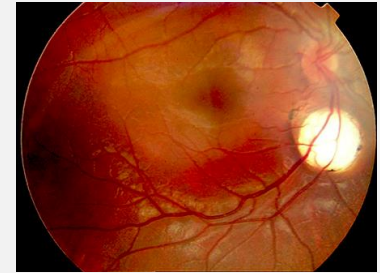
Villarreal-Ybazeta, Miguel A, Tirado-Chavarría, Felicitas A, & Calderón-Alarcón, Nila E. (2016). Síndrome de Aicardi: Presentación de un caso clínico y revisión de la literatura. *Revista de Neuro-Psiquiatría*, 79(1), 59-65.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS



OFTALMOLÓGICAS:

1. **Lagunas coriorretinanas (100%). Patognomónicas***
2. **Coloboma N. óptico**
3. **Quistes retinianos**
4. Membrana pupilar persistente
5. Hiperplasia persistente del vítreo
6. Sinequias de iris
7. Cataratas
8. Desprendimiento de retina
9. Estafilomas posteriores de iris o coroides
10. Disco óptico en “gloria de la mañana”



CRITERIOS DIAGNÓSTICOS



Diagnóstico clínico + Neuroimágenes + EEG + fondo de ojo.

Cuadro 1. Criterios diagnósticos del síndrome de Aicardi

<i>Triada clásica</i>	<i>Hallazgos mayores</i>	<i>Hallazgos de soporte</i>
Agenesia de cuerpo caloso.	Malformaciones corticales (polimicrogiria más común).	Anormalidades en vértebras o costillas.
Lagunas coriorretinales.	Heterotopia periventricular y subcortical.	Microftalmia.
Espasmos infantiles.	Quistes alrededor del tercer ventrículo cerebral o los plexos coroideos. Coloboma o hipoplasia del nervio o disco óptico.	EEG mostrando "cerebro dividido". Asimetría del grosor del hemisferio cerebral. Malformaciones vasculares y malignidad vascular.

DIAGNÓSTICO: TRIADA CLÁSICA

ALTAMENTE SUGERENTE: 2 TRIADA + \geq 2 CARACTERÍSTICAS PRINCIPALES O DE SOPORTE

1. González TKE, Rodríguez BR, Ochoa CEC, et al. Síndrome de Aicardi en un neonato: reporte de un caso. Med Univer. 2007;9(36):146-150.
2. Blanco H., Baez M. Síndrome De Aicardi Presentación de un caso y Revisión de la Literatura. Revista Médica, Clínica Country 2012-NÚMERO:2.

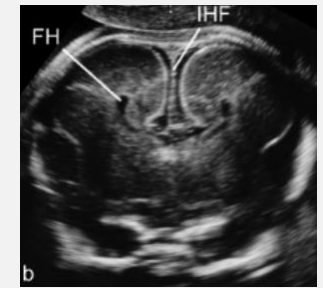
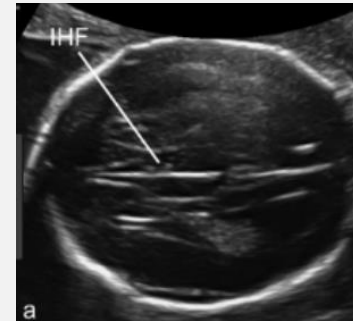
EVALUACIÓN PRENATAL



Imágenes: No existe diagnóstico prenatal definitivo de Sd. de Aicardi, sospechar en feto sexo femenino:

- Ecografía: Agenesia del cuerpo calloso, quistes intracraneales, anomalías corticales, coloboma N. óptico/Retina
- RNM: Agenesia del cuerpo calloso, alteraciones corticales y anomalías de la migración.

Defectos costovertebrales y microftalmia, son más difíciles de detectar prenatalmente y no están presentes en todos los casos.



1. OC14.05 Prenatal diagnosis of Aicardi syndrome L. Pomar et al. Ultrasound in Obstetrics & Gynecology 2019; 54 (Suppl. 1): 1–83.
2. Sutton VR, Van den Veyver IB. Aicardi Syndrome. 2006 Jun 30 [Updated 2020 Nov 12]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2021.
3. EP06.09 Prenatal diagnosis of Aicardi syndrome J. Miguez et al. Ultrasound in Obstetrics & Gynecology 2019; 54 (Suppl. 1): 224–462.



Aicardi Syndrome: Key Fetal MRI Features and Prenatal Differential Diagnosis

Masnada Silvia^{1,*} Doneda Chiara^{2,*} Izzo Giana^{2,*} Formica Manuela³ Scarabello Marco⁴
Accogli Andrea⁵ Accorsi Patrizia⁶ Bahi-Buisson Nadia^{7,8,9} Capra Valeria⁵ Cavallin Mara¹⁰
Dalla Bernardina Bernardo¹¹ Darra Francesca¹¹ De Giorgis Valentina¹² Fazzi Elisa⁶
Fontanillas R. L. Miguel¹³ Fusco Carlo¹⁴ Giordano Lucio⁶ Orcesi Simona^{1,12} Pinelli Lorenzo¹⁵
Rebessi Erika¹⁶ Romeo Antonino¹⁶ Severino Mariasavina¹⁷ Spagnoli Carlotta¹⁴
Veggiotti Pierangelo^{18,19} Pichiecchio Anna^{1,20} Righini Andrea² Parazzini Cecilia²

Estudio Retrospectivo multicéntrico

1º parte: Comparación iuRNM y RNM post natal en AIC confirmado.

→ Rendimiento iuRNM para diagnóstico de coloboma.

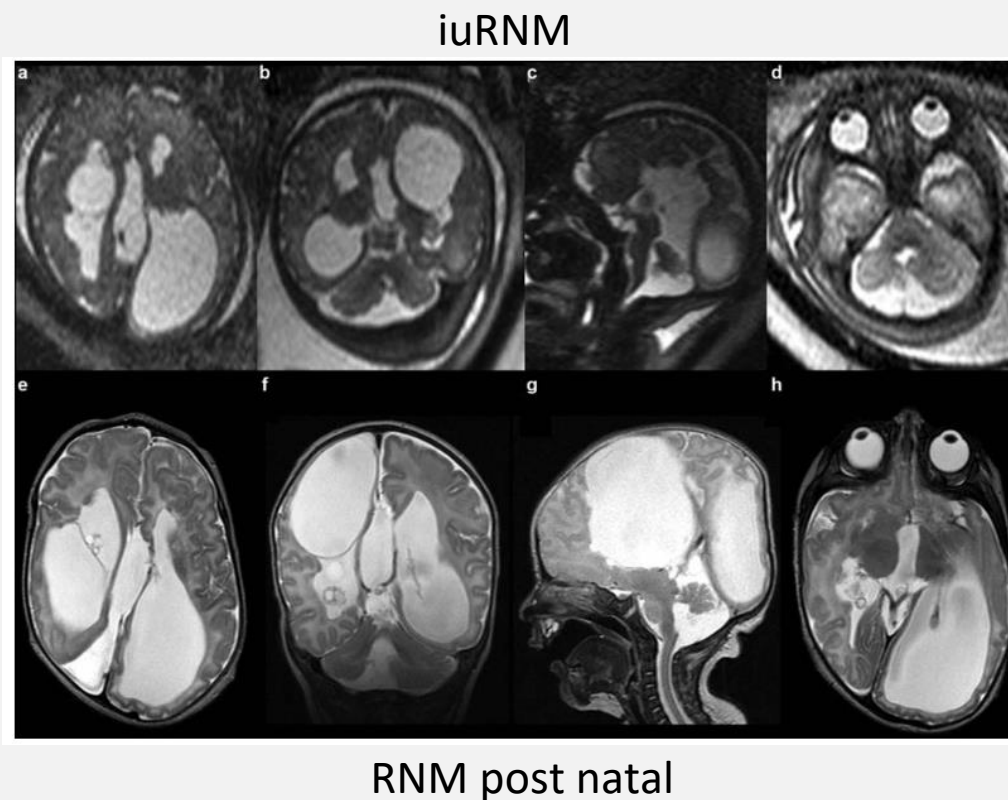
9 casos Sd Aicardi, 100% sexo femenino

- Coloboma: iuRNM S 77%, E 60%, VPP 83% y VPN 50%
- En todos los casos iuRNM detectó ACC y anomalías corticales.
- RNM post natal: mejor en detección de coloboma y clasificación de lesiones quísticas.

Aicardi Syndrome: Key Fetal MRI Features and Prenatal Differential Diagnosis

Masnada Silvia^{1,*} Doneda Chiara^{2,*} Izzo Giana^{2,*} Formica Manuela³ Scarabello Marco⁴
 Accogli Andrea⁵ Accorsi Patrizia⁶ Bahi-Buisson Nadia^{7,8,9} Capra Valeria⁵ Cavallin Mara¹⁰
 Dalla Bernardina Bernardo¹¹ Darra Francesca¹¹ De Giorgis Valentina¹² Fazzi Elisa⁶
 Fontanillas R. L. Miguel¹³ Fusco Carlo¹⁴ Giordano Lucio⁶ Orcesi Simona^{1,12} Pinelli Lorenzo¹⁵
 Rebessi Erika¹⁶ Romeo Antonino¹⁶ Severino Mariasavina¹⁷ Spagnoli Carlotta¹⁴
 Veggjotti Pierangelo^{18,19} Pichiecchio Anna^{1,20} Righini Andrea² Parazzini Cecilia²

HALLAZGO	iuRNM (28+3 sem)	RNM post natal
Anomalías Fosa posterior	5/9	7/9
Dismorfismo ganglios basales	2/9	7/9
Ventriculomegalia/dismorfismo ventricular	6/9	7/9
Coloboma	5/9	8/9
Quistes intracraneales	8/9	9/9
ACC	9/9	9/9
Heterotopías	9/9	9/9
Anomalías corticales	9/9	9/9





Aicardi Syndrome: Key Fetal MRI Features and Prenatal Differential Diagnosis

Masnada Silvia^{1,*} Doneda Chiara^{2,*} Izzo Giana^{2,*} Formica Manuela³ Scarabello Marco⁴
Accogli Andrea⁵ Accorsi Patrizia⁶ Bahi-Buisson Nadia^{7,8,9} Capra Valeria⁵ Cavallin Mara¹⁰
Dalla Bernardina Bernardo¹¹ Darra Francesca¹¹ De Giorgis Valentina¹² Fazzi Elisa⁶
Fontanillas R. L. Miguel¹³ Fusco Carlo¹⁴ Giordano Lucio⁶ Orcesi Simona^{1,12} Pinelli Lorenzo¹⁵
Rebessi Erika¹⁶ Romeo Antonino¹⁶ Severino Mariasavina¹⁷ Spagnoli Carlotta¹⁴
Veggiotti Pierangelo^{18,19} Pichiecchio Anna^{1,20} Righini Andrea² Parazzini Cecilia²

2º parte: Predictores neurorradiológicos de Sd. Aicardi

Análisis 4015 iuRNM (2004-2019)

- 122 “Imitadores AIC”: (ACC, anomalías del giro cortical, quistes plexo coroideo), 48 cumplieron criterios inclusión y exclusión
→ 12 seguimiento post natal.
- Compararon iuRNM Imitadores AIC vs AIC confirmado
- **Las variables más predictivas en el modelo de regresión logística fueron anomalías de giro cortical, coloboma y sexo.**

Table 2 iuMRI findings of AIC and non-AIC cases (AIC mimickers)

	G	GA	CC dysgenesis	Ventricular anomalies	Cerebral asymmetry	Cysts/papilloma of choroid plexus	Heterotopias	Gyration anomalies	Other	MRI follow-up	Clinical follow-up
Case 1	25	F	C	Y	N	N	Bilat, >4, single	Sawtooth irregularity mesial bilat, no gradient	N	Confirm	No-AIC
Case 2	22	M	C	Y	N	N	Bilat, 2, single	Sawtooth irregularity focal, no gradient	N	Confirm	No-AIC
Case 3	33	M	C	Y	Y	N	Monolat, 1, single	Polymicro mesial unilateral, no gradient	N	Confirm	No-AIC
Case 4	26	M	C	Y	Y	N	Irregularity of ependymal edge	Polymicro, focal unilateral, A-P	N	Confirm	No-AIC
Case 5	27	M	C	Y	N	N	Occipital horn, atria, >4, single	Polymicro, mesial unilateral, A-P	N	Confirm	Chromosome 7p del
Case 6	26	F	P	Y	Y	N	Monolat, >4, confluent	Polymicro focal unilateral, A-P	Doubt coloboma	posterior fossa cyst	AIC
Case 7	27	F	P	Y	Y	IT 2d, R, >4 multiloc	N	Anomalous sulcus focal, next to cyst	N	Confirm	No-AIC
Case 8	23	M	P	Y	N	IT, 2d, 1, uniloc	N	Focal sawtooth irregularity, next to cyst	N	Confirm	No-AIC
Case 9	34	M	P	Y	Y	IT, 2d, 1, uniloc	N	Focal polymicro, next to cysts, A-P	N	Confirm	No-AIC
Case 10	23	F	P	Y	Y	IT, 2d, 1, uniloc	N	Focal polymicro, next to cysts	BG dysmorphisms	Confirm	No-AIC
Case 11	35	M	C	Y	Y	IT, 2d, 1, uniloc	N	Focal polymicro, next to cysts	N	Confirm	No-AIC
Case 12	34	F	C	Y	Y	IV uniloc	Bilat, >4, confluent	Dysgyria, diffuse bilat, A-P	BG and cerebellar dysmorphisms, coloboma	Confirm	AIC
Case 13	31	F	C	Y	Y	IT, 2d, 1, uniloc	Bilat, <4, single	Dysgyria, diffuse, no gradient	N	Confirm	No-AIC
Case 14	30	M	D	Y	Y	PV 1, uniloc	Posterior, 1, single	Dysgyria diffuse, no gradient	BG dysmorphisms	Confirm	TUBA1A mutation
Case 15	28	F	C	Y	N	IT, 2d, 1, uniloc	Bilat, >4, mixed	Dysgyria diffuse, no gradient	Coloboma microphthalmos, butterfly sign	Confirm	AIC
Case 16	29	F	C	Y	N	IT, 2d, multiple, multiloc, choroid	Frontal, occipital, <4, single	Dysgyria diffuse, no gradient	Coloboma bilat	Confirm	AIC
Case 17	30	F	P	Y	N	IT, 2d, 2, uniloc, choroid	Mono, 1, single	Occipital bilat dysgyria P-A	Doubt R coloboma	Confirm	AIC
Case 18	31	F	P	Y	Y	CPF cyst,1, uniloc	Mono, >4, single	Dysgyria, bilat, A-P	Cyst, cerebellar asymmetry	Coloboma bilat	AIC
Case 19	33	F	C	Y	Y	IT, 2d, 1, uniloc	Bilat, >4, confluent	Dysgyria polymicro like, bilat, A-P	Coloboma bilat	Confirm	AIC
Case 20	28	F	C	Y	Y	IT 1, 2d, uniloc	Bilat, >4, mixed	Dysgyria diffuse, A-P	GB dysmorphisms	Coloboma	AIC
Case 21	21	F	P	Y	Y	IT, 2d, 1, uniloc, choroid	Mono, >4, confluent	Dysgyria, diffuse, A-P	Cerebellar malformation	Coloboma	AIC

Diferencia estadísticamente significativa: sexo ($p=0,005$), heterotopias nodulares ($p=0,045$), anomalías del giro cortical ($p=0,004$), anomalías de la fosa posterior ($p=0,021$) y coloboma del nervio óptico ($p=0,002$).

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL



Sd. Dandy Walker

Síndrome de West

Agenesia del cuerpo calloso

Trastornos de migración neuronal

Síndrome de Lennox-Gastaut (LGS)

Lisencefalia

Toxoplasmosis
→ lagunas pequeñas o periféricas

CMV (ACC)

RELEVANCIA CLÍNICA



- Epilepsia refractaria
 - Retraso desarrollo psicomotor
 - Discapacidad intelectual
 - Dificultad en el lenguaje y aprendizaje
 - Compromiso visual *
 - Talla baja y bajo peso
 - Muerte temprana
- * Principal causa de muerte: Enfermedades respiratorias, infecciones, crisis convulsivas

Agnesis of the Corpus Callosum and Aicardi Syndrome: A Neuroimaging and Clinical Comparison

T. Govil-Dalela, MD • A. Kumar, MD, PhD, DNB • R. Agarwal, MD • H.T. Chugani, MD

Published: January 04, 2017 • DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2016.12.002> • [Check for updates](#)



Estudio cohorte retrospectivo, Children’s Hospital of Michigan, Detroit (2017)

31 casos, epilepsia y ACC (1992 – 2014)

- **Sd Aicardi: inicio más temprano de convulsiones, peor neurodesarrollo. Neuroimágenes con mayor área cerebral anormal.**

Table 1: Demographic and clinical profile

Features	Aicardi Syndrome (N=14) N (%)	Agnesis of Corpus Callosum (N=17) N (%)	P-value*
Gender: Number of females	14 (100)	6 (35.3)	<0.001
Age at seizure onset (months)			
Median	2	5	0.006
Inter-quartile range	0.2-4	3-27	
Range	10.0	191.2	
Seizure frequency			
->10/day	7 (50)	5 (29.4)	0.38
-1-9/day	6 (42.9)	4 (23.5)	
-weekly but not daily	0 (0)	2 (11.7)	
-monthly	1 (7.1)	3 (17.6)	
-occasional	0 (0)	3 (17.6)	
Prevalent seizure type			
-Infantile spasms	14 (100)	6 (35.3)	0.29
-Focal seizures	7 (50)	12 (70.6)	
-Generalized tonic-clonic	4 (28.6)	5 (29.4)	
-Absence	1 (7.1)	4 (23.5)	
-Atonic seizures	2 (14.3)	2 (11.8)	
-Myoclonic seizures	2 (14.3)	2 (11.8)	
-Gelastic seizures	0	1 (5.9)	
Abnormal muscle tone (hypo and/or hypertonic)	9 (66.7)	5 (29.4)	0.12
Retinal abnormalities	14 (100)	0 (0)	<0.001
Verbalization	3 (21.4)	12 (70.6)	0.01
Ambulation	2 (14.3)	12 (70.6)	0.003

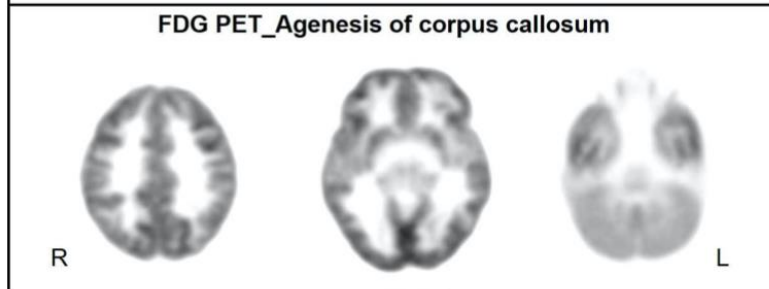
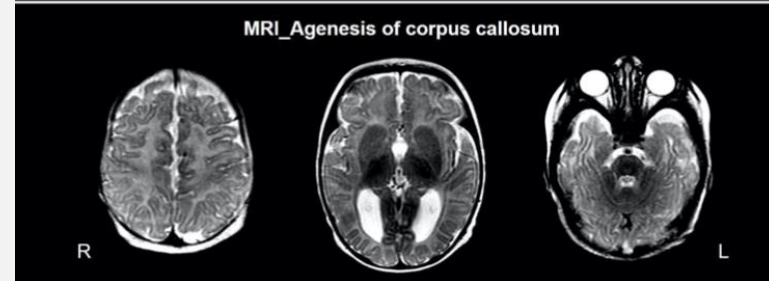
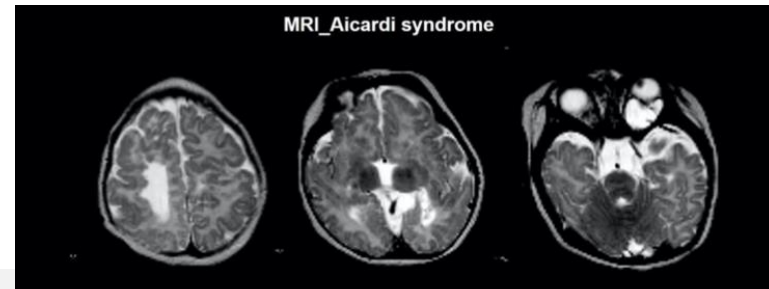
Agenesis of the Corpus Callosum and Aicardi Syndrome: A Neuroimaging and Clinical Comparison

T. Govil-Dalela, MD • A. Kumar, MD, PhD, DNB • R. Agarwal, MD • H.T. Chugani, MD

Published: January 04, 2017 • DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2016.12.002> • Check for updates

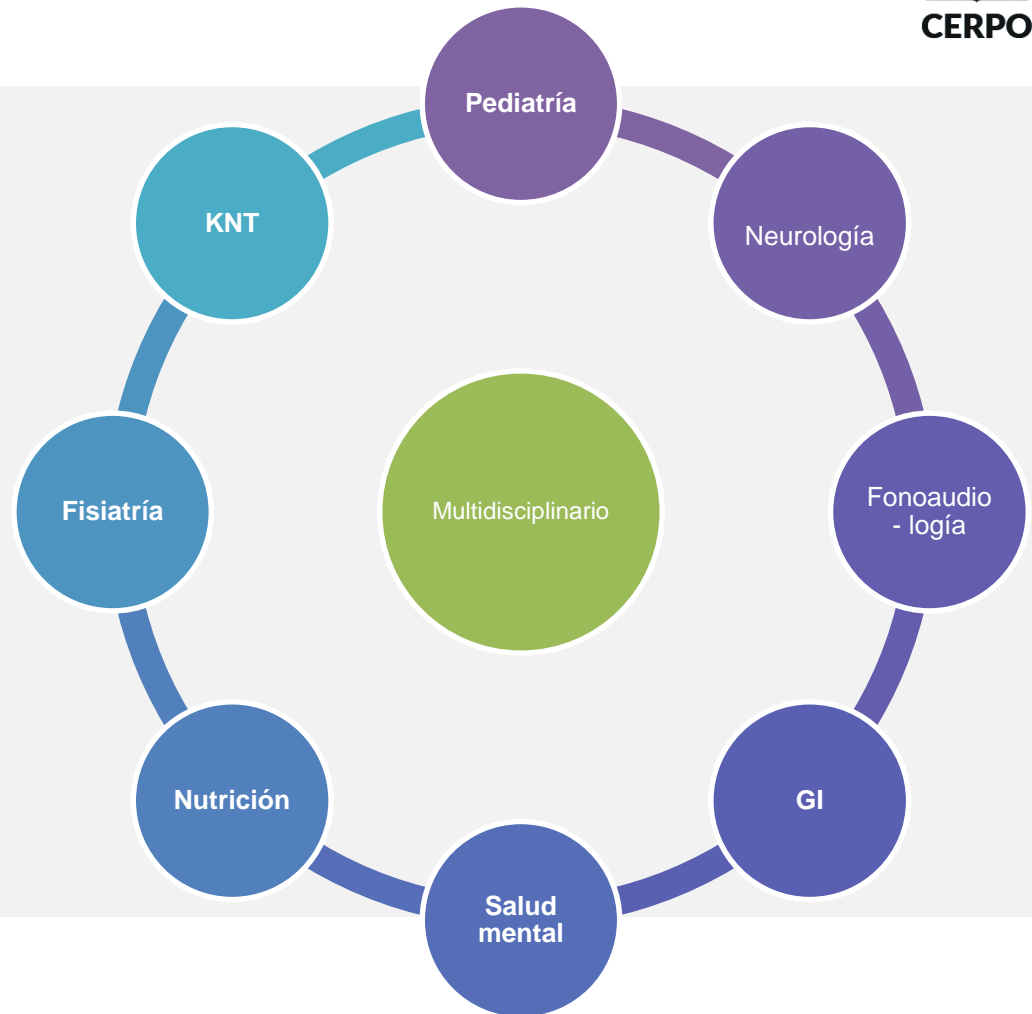
Neuroimágenes:

- RNM: Displasia cortical multifocal bilateral 64% Sd Aicardi vs 18% ACC no sindromático (p 0.02)
- Anomalías corticales 86% Sd. Aicardi vs 29% ACC no sindromático (p 0.003)



TRATAMIENTO

- Multidisciplinario
- Individualizado
- Actualmente sin tratamiento curativo



CONCLUSIONES - PROYECCIONES



- Sd. Aicardi es una condición poco frecuente
- Principales manifestaciones: neurológicas y oftalmológicas
- Mal pronóstico → calidad de vida, cognitivo y sobrevida.
- Importante la sospecha diagnóstica prenatal
- Faltan estudios para definir con exactitud la etiología y fisiopatología del Sd. Aicardi
- Manejo debe ser multidisciplinario

CERPO

Centro de Referencia Perinatal Oriente

Facultad de Medicina, Universidad de Chile



SINDROME AICARDI

Dra. Francisca del Pozo Guerrero
Programa formación Ginecología-
Obstetricia
Universidad de Chile
Enero 2021