

# Síndrome de Aicardi: revisión bibliográfica

## *Aicardi syndrome: a bibliographic review*

Cristina Toledo-Gotor<sup>1</sup>, Cristina García-Muro<sup>2</sup>, María de Pablo-de las Heras<sup>2</sup>, Sara Pasamón-García<sup>2</sup>, Myriam Salvá-Artega<sup>2</sup>, Alberto García-Oguiza<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup> Centro de Salud Puerta de Arnedo, Pediatría. Arnedo (La Rioja), España.

<sup>2</sup> Hospital San Pedro, Servicio de Pediatría. Logroño (La Rioja), España.

<sup>3</sup> Osakidetza, Hospital Universitario Araba, Neuropediatría, Servicio de Pediatría. Vitoria-Gasteiz, España.

<sup>4</sup> Bioaraba, Grupo Transversal de Investigación en Pediatría. Vitoria-Gasteiz, España.

### RESUMEN

**Introducción:** el síndrome de Aicardi (SA; OMIM #304050) es un trastorno genético raro, cuya incidencia es de aproximadamente 1/100.000. Fue descrito en 1965 como una triada consistente en agenesia del cuerpo caloso, lagunas coriorretinianas y espasmos infantiles. Asocia discapacidad intelectual severa y epilepsia de difícil control. Aunque su espectro clínico es variable, tiene por lo general un pronóstico infausto debido a la elevada morbimortalidad asociada. Se considera un trastorno esporádico causado por variantes patogénicas en heterocigosis de un gen ligado al cromosoma X, que causa mortalidad embrionaria en varones hemizigotos. **Objetivo:** este trabajo pretende llevar a cabo una revisión bibliográfica acerca de la literatura científica disponible del síndrome de Aicardi. De esta manera se hará una actualización sobre esta entidad en cuanto a definiciones, prevalencia e incidencia, etiología, espectro clínico y pronóstico de los pacientes afectados. **Materiales y métodos:** se lleva a cabo una búsqueda bibliográfica retrospectiva en las principales bases de datos científicas. Para ello, se utilizan las palabras clave "Aicardi", "agenesia del cuerpo caloso", "espasmos infantiles" y "encefalopatía epiléptica". **Conclusiones:** desde su descripción se ha ido ampliando el espectro de manifestaciones clínicas del síndrome. Actualmente no se conoce la existencia de un biomarcador que posibilite el diagnóstico, por lo que éste continúa siendo eminentemente clínico. Se debe tener un alto nivel de sospecha en espasmos infantiles de debut precoz en mujeres con alteraciones en neuroimagen.

**Palabras clave:** Síndrome de Aicardi, trastorno del neurodesarrollo, agenesia de cuerpo caloso, lagunas coriorretinianas, espasmos infantiles.

### ABSTRACT

**Introduction:** Aicardi syndrome (AS; OMIM #304050) is a rare genetic disorder, with an incidence of approximately 1/100,000. It was described in 1965 as a triad consisting of agenesis of the corpus callosum, chorioretinal lacunae, and infantile spasms. It is associated with severe intellectual disability and difficult-to-control epilepsy. Although its clinical spectrum is variable, it generally has a poor prognosis due to the associated morbidity and mortality. It is considered a sporadic disorder caused by heterozygous pathogenic variants of a gene linked to the X chromosome, which causes embryonic mortality in hemizygous males. **Objective:** this article performs a bibliographic review of the available scientific literature on Aicardi syndrome. In doing so, we hope to update the disorder's definitions, prevalence and incidence, etiology, clinical spectrum and prognosis of affected patients. **Materials and methods:** we performed a retrospective bibliographic search in the main scientific databases. For this, we searched for the keywords "Aicardi", "agenesis of the corpus callosum", "infantile spasms" and "epileptic encephalopathy". **Conclusions:** since it was first described, the spectrum of clinical manifestations of the syndrome has been expanding. Currently, there is no known biomarker that makes diagnosis possible, so it continues to be eminently clinical diagnosis. A high level of suspicion should be present in cases of early-onset infantile spasms in women with neuroimaging abnormalities.

**Keywords:** Aicardi syndrome, neurodevelopmental disorder, agenesis of the corpus callosum, chorioretinal lacunae, infantile spasms.

**Correspondencia:** Cristina Toledo-Gotor **Correo:** ctoledo@riojasalud.es

**Conflictos de interés:** Los autores declaran no tener conflictos de interés.

**Financiamiento:** Los autores declaran que no tienen intereses financieros específicos, relaciones ni afiliaciones relevantes para el tema del manuscrito.

**Recibido:** 11/12/2022 **Aceptado:** 15/03/2023

DOI: <https://doi.org/10.31698/ped.50012023011>



Este es un artículo publicado en acceso abierto bajo una Licencia Creative Commons CC-BY 4.0

## INTRODUCCIÓN

El síndrome de Aicardi (SA; OMIM #304050) es un trastorno genético poco frecuente, cuya incidencia es de aproximadamente 1/100.000. Fue descrito en 1965 como una triada consistente en agenesia del cuerpo caloso, lagunas coriorretinianas y espasmos infantiles.<sup>(1)</sup> Después de ese primer reporte de 15 pacientes, otros han sido descritos, lo que ha permitido ir ampliando la variabilidad fenotípica y el espectro clínico de esta entidad.

Este síndrome suele asociar discapacidad intelectual severa y epilepsia de difícil control, por lo que tiene por lo general un pronóstico infausto debido a la elevada morbimortalidad asociada.<sup>(2)</sup>

Conforme se ha ido consiguiendo una mejor caracterización del trastorno se ha ido llevando a cabo un enfoque más interdisciplinar, brindando una mejor atención a los pacientes afectados y también a sus familias. No obstante, quedan aspectos todavía sin esclarecer acerca de esta entidad, que podrían contribuir a un mejor conocimiento y manejo de la misma.

Pese a los esfuerzos que se han invertido en las investigaciones llevadas a cabo desde la descripción inicial, han sido pocos los avances en el conocimiento de su etiología exacta. A día de hoy se considera un trastorno esporádico causado por variantes patogénicas en heterocigosis de un gen ligado al cromosoma X, que causa mortalidad embrionaria en varones hemicigotos. Aunque el gen o genes causantes no han sido identificados plenamente, se ha postulado que el locus posiblemente causante sea Xp22.3.<sup>(3)</sup>

Un mejor conocimiento desde el punto de vista etiológico posibilitará en el futuro la detección de nuevos biomarcadores que faciliten el diagnóstico de certeza, así como también permitirá explorar nuevas dianas terapéuticas.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Este trabajo lleva a cabo una revisión bibliográfica de la literatura científica disponible del síndrome de

Aicardi. De esta manera se pretende hacer una actualización sobre esta entidad en cuanto a definiciones, prevalencia e incidencia, etiología y patrón de herencia, espectro clínico, tratamiento y pronóstico de los pacientes afectados.

Mediante la revisión de la bibliografía publicada más recientemente se amplía el conocimiento de un síndrome que, aunque poco prevalente, debe ser sospechado en pacientes que debutan con espasmos epilépticos a una edad temprana, para establecer un diagnóstico y tratamiento de manera precoz, ya que ello puede condicionar el pronóstico y la morbimortalidad a medio plazo.

Se lleva a cabo una búsqueda bibliográfica retrospectiva entre los meses de noviembre y diciembre de 2021. Para ello se recurrió a las principales bases de datos científicas como PUBMED, DIALNET, SCIELO, COCHRANE, ELSEVIER, MEDLINE y TESEO.

En la búsqueda se utilizaron las palabras clave "Aicardi", "agenesia del cuerpo caloso", "espasmos infantiles" y "encefalopatía epiléptica". La búsqueda se realizó en los idiomas inglés y español, seleccionándose por tanto solo artículos publicados en estos idiomas y excluyendo otros que pudieran estar publicados en otras lenguas.

Se encontraron un total de 33 artículos bajo estos criterios de búsqueda, desde el año 1965 (momento en el que se describe por primera vez la entidad) hasta la actualidad. Se desestimaron para esta revisión aquellas "notas clínicas" o "imágenes clínicas" en las que no se hacía una amplia descripción del síndrome, pero todos los demás artículos fueron tenidos en cuenta para este trabajo.

Se trata de una búsqueda retrospectiva de lo publicado hasta la fecha del inicio de la investigación en exclusivamente dos idiomas, español e inglés, por lo que cabe la posibilidad de que algunos estudios relevantes puedan no haber sido incluidos por este motivo.

## RESULTADOS

### Generalidades

El síndrome de Aicardi (SA; OMIM #304050) es un trastorno genético raro que da lugar a múltiples trastornos del neurodesarrollo y malformaciones a nivel del sistema nervioso. Fue descrito por primera vez en 1965 por el neurólogo francés Dr. Jean Aicardi basado en la observación de ocho pacientes que presentaban espasmos infantiles en flexión. En estas pacientes describió además una serie de anomalías oculares (microftalmia, anomalías del nervio óptico y coroiditis atrófica) y agenesia del cuerpo calloso<sup>(1)</sup>. Algunos años antes, en 1946, Krause había descrito los hallazgos oculares característicos de este síndrome en una niña con crisis epilépticas y retraso del desarrollo psicomotor<sup>(4)</sup>. Finalmente, unos años más tarde Aicardi junto con un grupo de colaboradores ampliaron la descripción de este nuevo síndrome con la publicación de quince pacientes más con hallazgos clínicos similares y postularon como criterios diagnósticos del SA la triada clásica consistente en espasmos infantiles, agenesia (o hipogenesia) del cuerpo calloso y lagunas coriorretinianas. De las observaciones derivadas de su estudio destacaban que todas las pacientes reportadas eran mujeres y que, aunque podían presentar otros tipos de crisis, mayoritariamente se describían espasmos infantiles con patrón electroencefalográfico de hipsarritmia atípica<sup>(5)</sup>.

A día de hoy es todavía desconocida la causa exacta de este trastorno, aunque se cree que puede estar causado por mutaciones de novo en el cromosoma X. Éste es el motivo por el cual la gran mayoría de sujetos afectados son mujeres, siendo letal intraútero en el caso de fetos varones, salvo algunas excepciones descritas en pacientes varones con síndrome de Klinefelter (47 XXY)<sup>(2,3)</sup>.

Aunque el espectro clínico de este síndrome es muy amplio, la mayor parte de los casos asocian epilepsia de difícil control, distintos grados de discapacidad intelectual y una esperanza de vida reducida. En estos pacientes es frecuente encontrar también diferentes combinaciones de trastornos del neurodesarrollo, anomalías a nivel ocular o craneal,

trastornos digestivos y músculo-esqueléticos. El creciente número de pacientes reportados en la literatura está permitiendo en los últimos años llevar a cabo una mejor caracterización del espectro clínico<sup>(6)</sup>.

El diagnóstico se basa en las manifestaciones clínicas, exploración oftalmológica y los hallazgos en neuroimagen<sup>(2,6)</sup>.

El pronóstico de este síndrome varía en función de las anomalías a nivel del sistema nervioso central, así como en función del resto de anomalías asociadas. La esperanza de vida puede variar desde meses a años en función de los hallazgos encontrados<sup>(2,6)</sup>.

### Datos epidemiológicos

Según un estudio llevado a cabo en 2008 en Estados Unidos, se estima que la prevalencia de esta entidad a nivel mundial sería de aproximadamente 4000 casos. Respecto a las tasas de incidencia, otros estudios estimaron una incidencia de 1 por cada 100.000 nacidos vivos en Estados Unidos y 1 por cada 93.000 en Países Bajos. Estudios más recientes en Noruega e Irlanda del Norte estiman una tasa de incidencia similar, de en torno a 0,63-1 por cada 110.000 nacidos vivos respectivamente<sup>(7-9)</sup>.

### Criterios diagnósticos

A día de hoy la etiología del SA no se conoce de forma exacta, motivo por el cual no existen marcadores biológicos que puedan ser utilizados para su diagnóstico. Es por esto que el diagnóstico se basa en criterios clínicos.

Tras la descripción inicial del síndrome por parte de Aicardi en el año 1965 mediante la triada clásica (agenesia del cuerpo calloso, lagunas coriorretinianas y espasmos infantiles), Sutton et al. ampliaron el espectro clínico y propusieron nuevos criterios diagnósticos<sup>(10)</sup>:

- Presencia de la triada clásica diagnóstica de SA.
- Presencia de dos características clásicas y al menos dos de las denominadas “*características fuertemente sugestivas de SA*”:
- Malformaciones corticales (principalmente

polimicrogiria).

- Heterotopia periventricular y subcortical.
- Quistes intracraneales (alrededor de ventrículos o plexos coroideos).
- Coloboma/hipoplasia del nervio óptico.

## Manifestaciones clínicas

Desde la primera descripción del síndrome, gracias a la notificación de nuevos casos y a la mejora de las técnicas de neuroimagen se han ido conociendo más características clínicas, lo que ha permitido ampliar el conocimiento acerca del SA y ha posibilitado a su vez un mayor nivel de sospecha clínica, ampliando el número total de diagnósticos<sup>(2)</sup>.

## Manifestaciones neurológicas

Además de la agenesia de cuerpo calloso y los espasmos infantiles, que forman parte de la triada clásica del síndrome, el espectro clínico de signos y síntomas neurológicos se ha ido ampliando conforme se conocía y delimitaba más esta entidad, en parte gracias a la mejora de las técnicas de neuroimagen.

Las ecografías prenatales de rutina permiten detectar muchas de las anomalías congénitas del cuerpo calloso, que se forma entre la octava y vigésima semana de gestación junto con otras estructuras cerebrales de gran importancia. Las técnicas de neuroimagen actuales detectan la mayor parte de los casos la agenesia del cuerpo calloso, que además rara vez es una malformación aislada, sino que suele asociar otras malformaciones como ventriculomegalia, heterotopias corticales y periventriculares, paquipolimicrogiria, formaciones quísticas intracraneales y papilomas de los plexos coroideos. De hecho, estas anomalías asociadas pueden condicionar tanto o más el pronóstico funcional del paciente que la propia agenesia del cuerpo calloso<sup>(2,11)</sup>.

El perímetro craneal de estos pacientes suele ser acorde al resto de la somatometría al nacer, pero frecuentemente desarrollan una microcefalia adquirida durante los primeros años de vida<sup>(10,12)</sup>.

El registro electroencefalográfico muestra característicamente en vigilia un trazado con una

actividad de base desorganizada con patrón de brote-supresión y asimetría entre ambos hemisferios ("split-brain"). Estas alteraciones descritas suelen ser menos patentes durante el sueño<sup>(11)</sup>.

Las convulsiones son comunes, siendo los espasmos infantiles los más característicos del SA. La mayor parte de las crisis epilépticas aparecen entre los 3-4 meses de edad y son característicamente asimétricas o incluso unilaterales (hallazgo muy infrecuente en otras etiologías). El patrón de convulsiones evoluciona con la edad y puede incluir otros tipos de epilepsia, siendo las convulsiones focales las más frecuentes<sup>(2,9)</sup>.

## Manifestaciones oftalmológicas

Tradicionalmente las lagunas coriorretinianas han sido consideradas como patognomónicas del SA. No obstante, es posible que una vez se conozca la causa genética exacta de este síndrome se amplíe el espectro fenotípico de pacientes y se describan pacientes afectados (con confirmación genética) que no presenten lagunas coriorretinianas. Además, también se ha descrito este hallazgo en pacientes afectados del síndrome orofaciodigital tipo IX (OMIM #258865), por lo que no puede ser considerado exclusivo del SA<sup>(2,9)</sup>.

Las lagunas coriorretinianas se localizan en la zona de alrededor de la papila y tienen una apariencia hipopigmentada de tonalidad amarillenta-pálida. Esta ausencia de pigmento permite distinguir las de otras lesiones similares de causa infecciosa. Tienen forma redondeada y un tamaño variable, aunque en general, su tamaño es estático y no cambian ni evolucionan con la progresión de la enfermedad. Se estima que son debidas a una falta de pigmento en las células epiteliales coroideas, sin afectación retiniana y sin comprometer por tanto la agudeza visual salvo que estén situadas en la región central de la fóvea. Actualmente, se consideran muy específicas de este trastorno, motivo por el cual en numerosas ocasiones el examen oftalmológico es el que resulta clave para el diagnóstico clínico<sup>(13)</sup>.

Han sido descritas afecciones oftalmológicas a otros niveles, como anomalías del nervio óptico (siendo el coloboma la afección más frecuente, pudiendo

afectar en este caso a la agudeza visual) o a nivel del disco óptico, con una excavación en forma de embudo en su polo posterior (“morning glory” en inglés por su semejanza con la apariencia de la flor de la enredadera). Menos frecuentemente, pero también descritos en estos pacientes son hallazgos como cataratas, sinequias del iris o desprendimientos de retina.

Por último, también se ha descrito una proporción de pacientes afectados de SA que presentan anomalías en la vascularización retiniana o microftalmia, que suele ser asimétrica, con mayor afectación del ojo derecho. Ninguno de estos hallazgos por lo general suele suponer una disminución en la agudeza visual, aunque debido a la discapacidad cognitiva frecuentemente asociada en estos pacientes a veces es difícil de evaluar<sup>(8,11,12)</sup>.

### Manifestaciones somáticas

Algunos rasgos fenotípicos fueron ampliamente descritos en el estudio en el que Sutton proponía nuevos criterios diagnósticos. Se describían como típicos el hueso premaxilar prominente, las narinas antevertidas, el puente nasal deprimido o cejas despobladas en su porción lateral. También se describía en este trabajo la mayor prevalencia de lesiones cutáneas como nevus múltiples y hemangiomas en estos pacientes. Un reciente trabajo trató de delimitar las características morfológicas faciales de pacientes afectados de SA mediante mediciones con escáneres 3D, encontrándose coincidencias con lo descrito por Sutton en características como la morfología de las cejas, pero difiriendo en otras como en la prominencia de hueso premaxilar. Hay que tener en cuenta que, aunque prometedor, el tamaño muestral de este estudio era reducido (11 pacientes), por lo que debe ser interpretado con cautela. También se reportó un caso de un paciente afecto de SA que presentaba la secuencia fenotípica de Pierre Robin<sup>(10,14,15)</sup>.

Más del 90% de los pacientes reportados asocian síntomas gastrointestinales como estreñimiento (94%), reflujo gastroesofágico (56%), dolor abdominal (42%) o diarrea (38%)<sup>(11,16)</sup>.

A nivel osteoarticular cabe destacar las anomalías

costovertebrales como hemivértebra, vértebras fusionadas (“*vértebras en mariposa*”) o costillas flotantes, que han sido descritas en aproximadamente el 50% de los pacientes descritos hasta la fecha. Estas anomalías pueden condicionar escoliosis, que era considerada anecdótica cuando se describió inicialmente el síndrome pero que años después se ha definido como un hallazgo muy frecuente, con tasas de más del 50% de pacientes afectados<sup>(16,17)</sup>.

También se han descrito anomalías en las manos como camptodactilia, hipoplasia del quinto dedo o localización más proximal del pulgar, que no suelen condicionar impotencia funcional<sup>(10)</sup>.

Cabe destacar además la aumentada incidencia de tumores en pacientes afectados de SA, siendo el más común de todos ellos el papiloma de plexos coroideos, aunque han sido descritos otros tipos como lipomas, angiosarcomas, hepatoblastomas o poliposis intestinal<sup>(2,10)</sup>.

### Patrón de herencia

A pesar de su origen genético, solo se han descrito hasta la fecha dos casos de transmisión intrafamiliar (unas hermanas y dos gemelas monocigóticas). El resto de casos reportados hasta la fecha han sido esporádicos, motivo por el cual la principal hipótesis es la de que el SA es debido a una mutación de novo en el cromosoma X, causando enfermedad solo en mujeres y varones 47XXY, siendo incompatible con la vida en el caso de fetos varones 46 XY. Tampoco han sido descritos hasta la fecha posibles factores de riesgo pre o perinatales que puedan estar relacionados con el desarrollo del SA<sup>(17)</sup>.

Pese a los esfuerzos que se han invertido en múltiples investigaciones llevadas a cabo desde la descripción inicial de este síndrome, han sido pocos los avances en conocer la causa última del SA. El enfoque tradicional de la investigación del SA ha sido tratar de identificar variantes en el número de copias (CNVs) de novo y anomalías cromosómicas grandes que puedan ser detectadas mediante técnicas relativamente sencillas como el array CGH. Otras variantes estructurales como reordenamientos o translocaciones balanceadas, son difíciles de detectar mediante este tipo de técnicas y no han sido

evaluadas en pacientes afectos de SA.

Aunque el gen o genes causantes no han sido identificados plenamente, se ha postulado que el locus posiblemente causante sea Xp22.3, sin que esto haya podido ser confirmado a día de hoy<sup>(10)</sup>.

Además de las posibles mutaciones germinales, las variantes somáticas también deben ser consideradas como mecanismo causal plausible en el SA. Se sabe que el mosaicismo somático es un mecanismo que contribuye a la diversidad funcional de las neuronas en el sistema nervioso central y desempeña un papel fundamental en los trastornos del neurodesarrollo. El grupo de investigación de Schrauwens et al. llevó a cabo un estudio que incluyó a 10 pacientes afectas y sus padres a los que se les realizó exoma o genoma en trío. En uno de los casos, se identificó una mutación de novo en el gen autosómico *TEAD1*, que previamente se había relacionado con la atrofia coriorretiniana, lo que sugiere que el SA puede ser una enfermedad genéticamente heterogénea y no estar restringida exclusivamente al cromosoma X<sup>(18)</sup>.

El futuro en el conocimiento del SA se basa en los trabajos colaborativos que involucren a diferentes profesionales e investigadores, así como a grupos de familias de pacientes afectos para poder reclutar al máximo número de pacientes, debido a la baja frecuencia del trastorno. Este avance permitirá realizar un asesoramiento genético más preciso y permitirá orientar e informar a los pacientes afectos y a sus familias con mayor exactitud<sup>(2,9,19)</sup>.

## Tratamiento

Habitualmente la epilepsia asociada al SA es de difícil control farmacológico. Se han testado diferentes tratamientos como vigabatrina o corticoesteroides, así como cirugía de la epilepsia en casos seleccionados, con resultados dispares según lo publicado hasta la fecha.

En los últimos años se postula una nueva posibilidad de tratamiento, la terapia con dieta cetogénica. Tradicionalmente se ha reservado esta terapia para aquellos pacientes afectos de epilepsias refractarias al tratamiento farmacológico habitual que no son buenos candidatos para cirugía de la epilepsia. Son

pocos los ensayos llevados a cabo hasta la fecha en el SA, aunque los resultados parecen prometedores, especialmente en los pacientes de mayor edad sin espasmos epilépticos<sup>(20)</sup>.

## Pronóstico

El SA se considera un trastorno grave, ya que es frecuente su presentación como epilepsia refractaria y discapacidad intelectual severa. Su mortalidad es elevada en la edad pediátrica.

La supervivencia del SA es muy variable y depende entre otros factores de la severidad y grado de manejo de las crisis epilépticas. En el estudio llevado a cabo por Glasmacher et al, la edad promedio de muerte fue de 8,3 años, aunque la mediana de edad al fallecer fue de 18,5 años. El individuo de mayor edad en esta muestra tenía 32 años de edad. Otro estudio sitúa la edad de mayor riesgo de fallecimiento a los 16 años, siendo la probabilidad de supervivencia a los 27 años de 0,62. Hasta la fecha, una mujer de 49 años, afecta de una forma leve de SA ha sido el paciente de mayor edad reportado<sup>(7,16,19)</sup>.

Las principales complicaciones médicas que condicionan la gravedad del cuadro son la grave afectación neurológica y la epilepsia refractaria. Y se considera que la principal causa de muerte directa son las infecciones respiratorias<sup>(11)</sup>.

No obstante, se han descrito algunos casos en la literatura con un pronóstico aceptable, sin discapacidad intelectual o siendo esta leve y con buen control de las crisis epilépticas<sup>(21-23)</sup>.

Una vez establecido el diagnóstico definitivo, es importante establecer un plan terapéutico individualizado, implementado por los terapeutas y cuidadores, que incluya fisioterapia, terapia ocupacional, logopedia y terapia visual. Además, un estudio neuropsicológico amplio podrá ayudar a brindar los apoyos más oportunos en cada caso. El comienzo precoz de este tipo de estimulación garantizará una mejor funcionalidad neurocognitiva<sup>(24)</sup>.

Así mismo, se deben llevar a cabo una serie de revisiones periódicas en función de las comorbilidades presentes, que incluyan valoración

dermatológica rutinaria y tratamiento de las posibles complicaciones gastrointestinales asociadas. También es necesaria una exploración sistemática del raquis para un diagnóstico de escoliosis precoz junto con la vigilancia estrecha del desarrollo de la epilepsia y de la aparición de tumores<sup>(12,17,19)</sup>.

## CONCLUSIONES

Desde la primera descripción del SA en 1965, se ha ido ampliando el espectro de clínico, a medida en que se iba conociendo mejor la entidad con un mayor número de pacientes reportados y una mayor variedad de manifestaciones clínicas descritas a nivel neurológico y a otros niveles.

Actualmente, los criterios diagnósticos basados en esta variabilidad clínica son los que posibilitan un alto nivel de sospecha y hacen posible un diagnóstico, ya que no se dispone a día de hoy de ningún biomarcador que posibilite un diagnóstico directo.

Un mejor conocimiento del espectro clínico nos permitirá tener en cuenta esta entidad en el

diagnóstico diferencial de los espasmos epilépticos infantiles de debut precoz, pese a ser un trastorno poco frecuente, especialmente en aquellos casos que se presenten en torno a los 3-4 meses en pacientes mujeres con alteraciones morfológicas sugestivas en las pruebas de neuroimagen.

## CONTRIBUCIÓN DE AUTORES

**Cristina Toledo-Gotor:** 1. Diseño del estudio. 2. Recolección de datos 3. Análisis de Resultados. 4. Redacción del manuscrito.

**Cristina García-Muro:** 3. Análisis de Resultados. 4. Redacción del manuscrito. 5. Evaluación estadística.

**María de Pablo-de las Heras:** 2. Recolección de datos.

**Sara Pasamón-García:** 2. Recolección de datos.

**Myriam Salvá-Arteaga:** 2. Recolección de datos.

**Alberto García-Oguiza:** 6. Otros: concibió y diseñó el análisis, revisó el borrador, aprobó la versión para ser publicada.

## REFERENCIAS

1. Aicardi J, Lefebvre J, Leriche-Koechlin A. A new syndrome: spasm in flexion, callosal agenesis, ocular abnormalities. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1965; 19:609-10.
2. 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 C Semin Med Genet* 2018; 178:423-31. doi: 10.1002/AJMG.C.31658
3. Shetty J, Fraser J, Goudie D, Kirkpatrick M. Aicardi syndrome in a 47 XXY male - a variable developmental phenotype? *Eur J Paediatr Neurol* 2014; 18:529-31. doi: 10.1016/j.ejpn.2014.03.004
4. Krause AC. Congenital encephalo-ophthalmic dysplasia. *Archives of Ophthalmology* 1946; 36:387-444.
5. Aicardi J, Chevrie J, Rousselie F. Le syndrome spasms en flexion, agenesie calleuse, anomalies chorio-retiniennes. *Arch Fr Pediatr* 1969; 26:1103-20.
6. Saado S, Bara A, Abdallah Y. Aicardi syndrome in a 7-month-old girl with tonic seizures and skeletal defects: A case report. *Annals of Medicine and Surgery* 2021; 66:102447. doi: 10.1016/j.amsu.2021.102447.
7. Kroner BL, Preiss LR, Ardini MA, Gaillard WD. New incidence, prevalence, and survival of Aicardi syndrome from 408 cases. *J Child Neurol* 2008; 23:531-5. doi: 10.1177/0883073807309782
8. Lund C, Bjørnvold M, Tuft M, Kostov H, Røsby O, Selmer KK. Aicardi Syndrome: An Epidemiologic and Clinical Study in Norway. *Pediatr Neurol* 2015; 52:182-186.e3. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2014.10.022.
9. Shirley K, O'Keefe M, McKee S, McLoone E. A clinical study of Aicardi syndrome in Northern Ireland: the spectrum of ophthalmic findings. *Eye (Lond)* 2016; 30:1011-6. doi: 10.1038/EYE.2016.81

10. Sutton VR, Hopkins BJ, Eble TN, Gambhir N, Lewis RA, van den Veyver IB. Facial and physical features of Aicardi syndrome: infants to teenagers. *Am J Med Genet A* 2005; 138A:254-8. doi: 10.1002/AJMG.A.30963
11. Villarreal-Ybazeta MA, Tirado-Chavarría FA, Calderón-Alarcón NE. Síndrome de Aicardi: Presentación de un caso clínico y revisión de la literatura. *Rev Neuropsiquiatr* 2016; 79:59. doi: 10.20453/RNP.V79I1.2769
12. Fernández-Ramos JA, López-Laso E, Simón-De las Heras R, Camino-León R, Guerra-García P, Camacho-Salas A, et al. Aicardi syndrome: Retrospective study of a series of seven case reports. *Rev Neurol* 2013; 57:481-8. doi: 10.33588/rn.5711.2013341
13. de Leeuw C, Kurver A, Verrips A. Chorioretinal Lacunae in Aicardi's Syndrome: Key for the Diagnosis. *Neuropediatrics* 2020; 51:311-2. doi: 10.1055/s-0040-1709454
14. Masnada S, Gibelli D, Dolci C, de Giorgis V, Cappella A, Veggiotti P, et al. 3D facial morphometry in Italian patients affected by Aicardi syndrome. *Am J Med Genet A* 2020; 182:2325-32. doi: 10.1002/ajmg.a.61791
15. Jensen AA, Christiansen SP. Aicardi syndrome with Pierre Robin sequence. *J AAPOS* 2004; 8:187-9. doi: 10.1016/j.jaapos.2003.12.010
16. Glasmacher MAK, Sutton VR, Hopkins B, Eble T, Lewis RA, Parsons DP, et al. Phenotype and management of Aicardi syndrome: new findings from a survey of 69 children. *J Child Neurol* 2007; 22:176-84. doi: 10.1177/0883073807300298
17. Grigoriou E, DeSabato JJ, Colo D, Dormans JP. Scoliosis in Children With Aicardi Syndrome. *J Pediatr Orthop* 2015; 35:e38-41. doi: 10.1097/BPO.0000000000000368
18. Schrauwen I, Szelinger S, Siniard AL, Corneveaux JJ, Kurdoglu A, Richholt R, et al. A De Novo Mutation in TEAD1 Causes Non-X-Linked Aicardi Syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015; 56:3896-904. doi: 10.1167/iovs.14-16261
19. Bakkali O, Radi A, Kmari M, Ourrai A, Hassani A, Abilkassem R, et al. The Aicardi Syndrome: Case Report about a 3-month-old Infant. *Asian Journal of Case Reports in Medicine and Health* 2020:1-7.
20. Ramirez Sanchez MA, Cervenka MC, Bessone SK, Kossoff EH. Ketogenic Diet Therapy for Epilepsy Associated With Aicardi Syndrome n.d. doi: 10.1177/08830738211023335
21. Masnada S, Pichiecchio A, Formica M, Arrigoni F, Borrelli P, Accorsi P, et al. Basal Ganglia Dismorphism in Patients With Aicardi Syndrome. *Neurology* 2021; 96:e1319-33. doi: 10.1212/WNL.0000000000011237
22. Lee SW, Kim KS, Cho SM, Lee SJ. An atypical case of Aicardi syndrome with favorable outcome. *Korean J Ophthalmol* 2004; 18:79-83. doi: 10.3341/KJO.2004.18.1.79
23. Abe K, Mitsudome A, Ogata H, Ohfu M, Takakusaki M. A case of Aicardi syndrome with moderate psychomotor retardation. *No To Hattatsu* 1990; 22:376-80.