



A NEUROCIRURGIA E GENÉTICA DA SÍNDROME DE AICARDI-GOUTIÈRES: UMA REVISÃO DE LITERATURA

DOMINIC DINIZ CARDOSO MOREIRA; ABNER MACIEL PORTO CORREIA; LUCAS PIMENTEL BOECHAT; NATHALIA PEREIRA MAGALHÃES; SAULO MACHADO MOREIRA SOUSA

RESUMO

A síndrome de Aicardi é caracterizada pela tríade clássica de espasmos infantis, agenesia do corpo caloso e lacunas coriorretinianas. As complicações deste distúrbio foram bem documentadas. As complicações incluem atraso no desenvolvimento, epilepsia intratável e vários outros problemas médicos. Este artigo possui como justificativa a importância da abordagem neurocirurgia no tratamento da Síndrome de Aicardi-Goutières (SAG), e devido às poucas publicações acerca desse tema. O presente trabalho foi realizado através de uma revisão de literatura em bases de dados científicos como LILACS, Pubmed, Frontiers, Nature, Scielo, Biblioteca Virtual da Saúde. A SAG é uma síndrome com de incidência de 1:105.000 nascimentos, síndrome rara com 1% de prevalência, os métodos cirúrgicos considerados mais importantes foram hemisferotomia, a estimulação de nervo vago e calosotomia, sendo a calosotomia, concluiu-se que a calosotomia apresenta maior resolutividade entre estes métodos.

Palavras-chave: Síndrome de Aicardi-Goutières; Calosotomia; Hemisferotomia;

1 INTRODUÇÃO

A Síndrome de Aicardi-Goutières (SAG) é uma encefalopatia progressiva de início precoce com etiologia genética. Descrita na literatura pela primeira vez em 1965, por Aicardi, Lefebvre e Lericque-Koecklin, quando descreveram oito casos de crianças com síndrome de espasmos infantis, agenesia de corpo caloso e defeitos lacunares da coróide (JAN *et al.*, 2024). Por conseguinte, esta afecção é um distúrbio do neurodesenvolvimento que afeta principalmente mulheres, no entanto, com a observação de seu desenvolvimento a síndrome demonstrou defeitos neurológicos e sistêmicos como: malformações cerebrais, anomalias do nervo óptico, convulsões, deficiência intelectual de gravidade variável, epilepsia escoliose (HA *et al.*, 2023).

Neste sentido, considera-se a SAG pode também apresentar paralisia cerebral, esta afecção pode ser correlacionada à uma prevalência de 1,5–2,5 por 1.000 nascidos vivos em países de alta renda e uma prevalência estimada de até 3,6 por 1.000 crianças em países de baixa renda (CROW; SHETTY; LIVINGSTON, 2020). A SAG é uma encefalopatia progressiva de início precoce com etiologia genética, caracterizada pela ausência parcial ou total da estrutura de ligação entre os dois hemisférios do cérebro (*corpus callosum*). Possui diversas abordagens na neurocirurgia hemisferotomia, a ressecção multilobar, a estimulação de nervo vago e calosotomia, sendo a calosotomia de melhor prognóstico e resolução para os casos (YAVUZ SARICAY *et al.*, 2023).

O presente artigo possui como objetivo principal a realização de uma revisão bibliográfica acerca do tema proposto e de todo âmbito correlacionado ao tema, no intuito de descrever os principais achados e demonstrar interpretação acerca da neurocirurgia e de

questões genéticas relacionadas.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

O processo de construção deste artigo foi realizado através de uma revisão de literatura extensa acerca da SAG, foi embasada em bibliotecas virtuais, artigos originais, teses, livros através de bases de dados científicos como LILACS, Pubmed, Frontiers, Nature, Scielo, Biblioteca Virtual da Saúde. Os descritores usados na elaboração deste trabalho foram: “Síndrome de Aicardi-Goutières”, “Epilepsia”, “Calosotomia”, “Hemisferotomia”, “Estimulação Elétrica do Nervo Vago”.

Foram selecionados para o desenvolvimento do artigo 49 artigos, sendo utilizado 25 destes artigos. Os critérios de inclusão foram artigos originais publicados em inglês e em português, artigos que descreviam relatos de casos, revisões bibliográficas, revisões sistemáticas de literatura, teses, artigos que incluíssem fatores genéticos e abordagens terapêuticas e neurocirúrgicas atualizadas. Enquanto, os critérios de exclusão foram artigos pagos, artigos que não apresentavam ideias objetivas acerca do tema e incompletos.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A Síndrome de Aicardi-Goutières no Brasil

A SAG possui como sua taxa de incidência de 1:105.000 nascimentos (PEDRI; GUEDES; CASTRO, 2022), de acordo com Menezes *et al.*, (2018) a SAG se manifesta geralmente como caso isolado na família, considerada uma síndrome neuropatológica rara, com incidência de 1%, em relação a irmãs gêmeas dizigóticas, há a afecção de uma irmã somente, enquanto no Brasil foi estimada a probabilidade de sobrevivência até aos 27 anos de 0,62%, enquanto a idade de 49 anos a idade mais longa relatada.

De acordo com o Ministério da Saúde do Brasil (2022), a SAG é caracterizada como uma síndrome genética monogênica associada à microcefalia congênita, sendo importante durante a sua avaliação, observar se a cabeça do paciente é simétrica em relação ao rosto e corpo da criança ou se define como assimétrica, sendo de importância clínica a medição de perímetro cefálico com fita métrica não extensível, à altura de arcada supraorbitária, e registrada em gráficos, a avaliação durante a anamnese deve consistir de história gestacional e familiar, e o exame físico dirigido à presença de outras anomalias externas, teste de STORCH, exames laboratoriais para exclusão de outras causas que possam estar associadas como o vírus Zika e citomegalovírus, além de ultrassonografia obstétrica, testes genéticos e cariótipo.

Aspectos neurogenéticos à Síndrome de Aicardi-Goutières

A SAG é uma encefalopatia familiar e quase 69% demonstram disfunções neurológicas antes de 1 ano de idade, os sintomas associados são heterogêneos e podem incluir atrasos no desenvolvimento, febre, irritabilidade, hipotonia, distonia, dificuldades de alimentação, declínio no crescimento da cabeça e convulsões (MØLLER *et al.*, 2022).

Complementarmente, compreende-se que a SAG demonstre afecções dos ácidos nucleicos, o qual ocasiona uma resposta imune inadequada com sinalização hiperativa de interferon tipo 1, pode-se ainda constatar que o seu envolvimento genético pode implicar genes como: TREX1, RNASEH2A, RNASEH2B, RNASEH2C, SAMHD1, ADAR1 e IFIH1 (BEYSEN *et al.*, 2021). A maioria dos genes AGS está associada a um padrão de herança autossômica recessiva, enquanto alelos patogênicos únicos de novo ou herdados de TREX1, IFIH1, ADAR1 resultam em sintomas (PRATIC; SULLO; RUGGIERI, 2020). AGS é diagnosticada através de apresentações clínicas típicas, exames de sangue, investigação do líquido cefalorraquidiano, neuroimagem e testes genéticos (MØLLER *et al.*, 2022).

Segundo Crow *et al.*, (2020) esta neuropatologia pode se desenvolver com determinados

fenótipos, como a SAG clássica cujo início seria infantil, a sua manifestação clínica se assemelharia à infecção adquirida transplacentária com irritabilidade, microcefalia, distúrbios de marcha, agenesia de corpo caloso, epilepsia, no âmbito clínica pode demonstrar trombocitopenia, anemia ou disfunção hepática, a SAG com início subagudo de regressão neurológica profunda, a qual pode apresentar calcificação intracraniana, a SAG com presença de distonia e características de neuroimagem características de necrose estriatal bilateral devido às mutações em ADAR1, SAG com paraparesia espástica lentamente progressiva confinada aos membros inferiores e SAG intracerebral de grandes vasos, incluindo moyamoya e aneurismas com hemorragia cerebral.

Abordagens cirúrgicas no tratamento da Síndrome de Aicardi-Goutières

A terapia utilizada no tratamento da SAG é multidisciplinar, com a associação de fonoaudiologia e terapias neuropsicológicas sendo amplamente direcionada para melhoramento da incapacidade funcional e controle das convulsões. De forma complementar, a terapia ocupacional, fisioterápica e fonoaudiológica são mais frequentemente necessárias, e a cirurgia tem sido empregado para tratamento de escoliose associada (IIMURA *et al.*, 2021). Os espasmos infantis são o tipo de convulsão mais comumente testemunhado com início de crises aos 2 a 3 meses de idade, embora outras frequentemente surgem tipos de crises, como clônicas, parciais complexas, convulsões mioclônicas e de grande mal. De acordo com Chungani *et al.*, (2015) as técnicas cirúrgicas como hemisferotomia, a ressecção multilobar, a estimulação de nervo vago e calosotomia demonstraram resultados importantes para a redução de convulsões. A epilepsia é uma das doenças neurológicas mais comuns e pode afetar indivíduos de qualquer idade, sexo e etnia (PERUCCA; BAHLO; BERKOVIC, 2020). As convulsões na AS possuem variabilidade em semiologia e frequência, demonstram-se refratárias à terapia farmacológica, nesse sentido, o prognóstico da SAG está relacionado a uma alta taxa de mortalidade precoce, morbidade considerável. Os achados de neuroimagem comumente incluem calcificação cerebral, anormalidades da substância branca e atrofia cerebral (KAROLY *et al.*, 2021).

A hemisferotomia é um tratamento cirúrgico estabelecido para a epilepsia resistente a medicamentos, com convulsões comumente manifestadas na primeira infância. De acordo com Ferreira (2024) a hemisferotomia é uma cirurgia de desconexão, indicada à presença de epilepsia refratária com a presença de lesões em hemisférios cerebrais ou na encefalite de Rasmussen. Enquanto, Daniel (2022) relata o procedimento com principal indicação para pacientes com hemiplegia pré-existente ou déficit de campo visual. A hemisferotomia é um procedimento neurocirúrgico que pode ser relacionado a 50% a 90% de ausência de crises epiléticas no pós-cirúrgico, os pacientes que são submetidos à hemisferotomia geralmente possuem anormalidades neurológicas congênitas, as quais podem ser correlacionadas à hemiparesia basal ou déficits de campo visual (KARAGIANNI *et al.*, 2023). O método neurocirúrgico consiste em desconexão hemisférica, o que resulta em deficiências visuais e motoras unilaterais em indivíduos que ainda não apresentam inicialmente, é portanto, indicado em casos severos, ao qual possui como objetivo a eliminação da atividade convulsiva contínua que pode ter efeitos deletérios no desenvolvimento físico e neurológico do paciente (HARFORD *et al.*, 2023).

De forma complementar, a hemisferotomia pode ser realizada como hemidecorticação, parassagital, trans-silviana e peri-insular. A técnica utilizada na neurocirurgia dependerá do estudo de neuroimagem, e do tipo de apresentação e acometimentos do paciente, enquanto a avaliação de linguagem do paciente de forma pré-cirúrgica foi considerada como um preditor importante para o resultado da linguagem pós-cirúrgica, o que prediz o risco de deterioração no pós-cirúrgico (LIDZBA; BÜRKI; STAUDT, 2021). Esse método cirúrgico possui como realização através da técnica peri-insular a ressecção ocorrerá de maneira opérculo fronto-

parietal, o qual se obterá acesso ao ventrículo lateral do paciente, através da identificação do sulco circular, a corona radiata é portanto, desconectada por sucção e aspirador ultrassônico, realiza-se lobectomia para desconexão frontobasal e pode-se realizar também hipocampectomia (KALBHENN *et al.*, 2023).

Além da hemisferotomia utilizada em pacientes com SAG, há outras técnicas no âmbito neurocirúrgico que possuem acometimentos menos danosos, como a estimulação elétrica do nervo vago, o sistema inclui um gerador de pulsos que geralmente possui como implantação a região abaixo da clavícula esquerda que se conecta a um eletrodo com fio que se propaga até o pescoço e termina com eletrodos ao redor do nervo vago cervical esquerdo. A estimulação elétrica do nervo vago possui como objetivo a ativação de fibras aferentes vagais que se projetam para o núcleo do trato solitário, que propaga sinais para outros núcleos do tronco cerebral, incluindo o núcleo da rafe e o locus coeruleus (TOFFA *et al.*, 2020).

A estimulação elétrica do nervo vago demonstrou prevalência de 50% de ausência de crises epiléticas após a sua execução (JAIN; ARYA, 2021). De acordo com Afra *et al.*, (2021) essa técnica neurocirúrgica é realizada através de determinados componentes como gerador VNS Therapy, que é um dispositivo de titânio biologicamente compatível que utiliza uma bateria de monofluoreto de carbono e lítio, eletrodo possui dois eletrodos helicoidais e uma âncora não ativa utilizados para estabilização do implante, enquanto as suturas são incorporadas no elastômero de silicone de cada hélice para fornecer aos cirurgiões a capacidade de manipular os eletrodos ao redor do nervo do paciente.

O corpo caloso é responsável pela associação entre os hemisférios cerebrais, nesse contexto, a dissecação do corpo caloso é um método eficaz no manejo da epilepsia em pacientes com SAG, a calosotomia tem como principal indicação crises atônicas de *drop attack* (DANIEL, 2022), essa técnica é realizada através de microtesoura, pinça, tubo de sucção ou dispositivo de aspiração ultrassônico (UDA *et al.*, 2021). A dissecação é continuada através do *septum pellucidum*, que é um marco importante para conseguir a desconexão das fibras calosas.

4 CONCLUSÃO

A síndrome de Aicardi é um distúrbio neurológico extremamente raro, caracterizado por condições como convulsões, agenesia do corpo caloso. Observou-se através deste estudo a importância do desenvolvimento deste trabalho devido às poucas publicações acerca deste tema, e da relação deste tema aos âmbitos neurocirúrgicos e associação à epilepsia.

REFERÊNCIAS

- AFRA, P. et al. Evolution of the Vagus Nerve Stimulation (VNS) Therapy System Technology for Drug-Resistant Epilepsy. **Frontiers in Medical Technology**, v. 3, p. 696543, 26 ago. 2021.
- BEYSEN, D. et al. Genetic Testing Contributes to Diagnosis in Cerebral Palsy: Aicardi-Goutières Syndrome as an Example. **Frontiers in Neurology**, v. 12, p. 617813, 22 abr. 2021.
- CHUGANI, H. T. et al. Surgical treatment for refractory epileptic spasms: The Detroit series. **Epilepsia**, v. 56, n. 12, p. 1941–1949, dez. 2015.
- CROW, Y. J.; SHETTY, J.; LIVINGSTON, J. H. Treatments in Aicardi–Goutières syndrome. **Developmental Medicine & Child Neurology**, v. 62, n. 1, p. 42–47, jan. 2020.
- DANIEL, B. F. **Análise pós-cirúrgica da qualidade de vida e sobrecarga do cuidador de crianças e adolescentes submetidos à hemisferotomia para tratamento da epilepsia**

farmacorresistente. Mestrado em Neurologia do Desenvolvimento e Neurofisiologia Clínica—Ribeirão Preto: Universidade de São Paulo, 30 mar. 2022.

FERREIRA, M. L. S. **Hemisferotomia transilviana transopercular peri-central core: aspectos anatômicos, técnica cirúrgica e resultados clínicos.** Doutorado Direto em Neurologia—São Paulo: Universidade de São Paulo, 19 jan. 2024.

FISHER, B. et al. Responsive Vagus Nerve Stimulation for Drug Resistant Epilepsy: A Review of New Features and Practical Guidance for Advanced Practice Providers. **Frontiers in Neurology**, v. 11, p. 610379, 15 jan. 2021.

HA, T. T. et al. Aicardi Syndrome Is a Genetically Heterogeneous Disorder. **Genes**, v. 14, n. 8, p. 1565, 31 jul. 2023.

HARFORD, E. et al. Functional outcomes of pediatric hemispherotomy: Impairment, activity, and medical service utilization. **Epilepsy & Behavior**, v. 140, p. 109099, mar. 2023.

IIMURA, Y. et al. Case Report: Subtotal Hemispherotomy Modulates the Epileptic Spasms in Aicardi Syndrome. **Frontiers in Neurology**, v. 12, p. 683729, 24 jun. 2021.

JAIN, P.; ARYA, R. Vagus Nerve Stimulation and Seizure Outcomes in Pediatric Refractory Epilepsy: Systematic Review and Meta-analysis. **Neurology**, v. 96, n. 22, p. 1041–1051, jun. 2021.

JAN, A. et al. Systemic Complications and Natural History of Aicardi Goutières Syndrome (P6-8.001). **Neurology**, v. 102, n. 17_supplement_1, p. 3990, 9 abr. 2024.

KALBHENN, T. et al. Hemispherotomy in children: A retrospective analysis of 152 surgeries at a single center and predictors for long-term seizure outcome. **Epilepsia**, v. 64, n. 7, p. 1800–1811, jul. 2023.

KARAGIANNI, M. D. et al. Hemispherotomy Revised: A complication overview and a systematic review meta-analysis. **Brain and Spine**, v. 3, p. 101766, 2023.

KAROLY, P. J. et al. Cycles in epilepsy. **Nature Reviews Neurology**, v. 17, n. 5, p. 267–284, maio 2021.

LIDZBA, K.; BÜRKI, S. E.; STAUDT, M. Predicting Language Outcome After Left Hemispherotomy: A Systematic Literature Review. **Neurology Clinical Practice**, v. 11, n. 2, p. 158–166, abr. 2021.

MENEZES, J. C. D. O. et al. Aicardi syndrome: a case report. **Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil**, v. 18, n. 4, p. 835–845, dez. 2018.

MØLLER, R. S. et al. Incidence of Aicardi-Goutières syndrome and KCNT1-related epilepsy in Denmark. **Molecular Genetics and Metabolism Reports**, v. 33, p. 100924, dez. 2022.

PEDRI, A. F.; GUEDES, M. D. S.; CASTRO, C. C. D. Classificação das doenças neurometabólicas hereditárias baseada em aspectos radiológicos: ensaio iconográfico. **Radiologia Brasileira**, v. 55, n. 2, p. 113–119, mar. 2022.

PERUCCA, P.; BAHLO, M.; BERKOVIC, S. F. The Genetics of Epilepsy. **Annual Review of Genomics and Human Genetics**, v. 21, n. 1, p. 205–230, 31 ago. 2020.

PRATIC, A.; SULLO, F.; RUGGIERI, M. **A patient with Aicardi syndrome phenotype and DCHS1 gene variants. A new step in the pursuit of the genetic cause of the disease or an incidental finding?** , 6 maio 2020. Disponível em: <<https://www.authorea.com/users/318354/articles/448287-a-patient-with-aicardi-syndrome-phenotype-and-dchs1-gene-variants-a-new-step-in-the-pursuit-of-the-genetic-cause-of-the-disease-or-an-incidental-finding?commit=c216307209fe4e5490be5ed65381086626505a0d>>. Acesso em: 13 maio. 2024

SAÚDE, M. DA. **Saúde Brasil 2020/2021: anomalias congênitas prioritárias para a vigilância ao nascimento**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2022.

TOFFA, D. H. et al. Learnings from 30 years of reported efficacy and safety of vagus nerve stimulation (VNS) for epilepsy treatment: A critical review. **Seizure**, v. 83, p. 104–123, dez. 2020.

UDA, T. et al. Surgical Aspects of Corpus Callosotomy. **Brain Sciences**, v. 11, n. 12, p. 1608, 5 dez. 2021.

YAVUZ SARICAY, L. et al. A case of Aicardi syndrome associated with duplication event of Xp22 including *SHOX*. **Ophthalmic Genetics**, v. 44, n. 6, p. 591–594, 2 nov. 2023.