

Neurovascular

Síndrome de Sturge Weber

Una revisión

Cristian Gutiérrez Álvarez.

Juan Carlos Arango. Neuropatólogo, Ph.D, Universidad de Antioquia.

Correo: jucav47@hotmail.com

Hans Carmona Villada. MD, Neurocirujano

Resumen: El síndrome de Sturge Weber (SSW), también conocido como angiomatosis encefalofacial o encefalotrigeminal, se define por la presencia de un nevus facial con coloración vino de oporto en territorio del nervio trigémino, asociado a una malformación del ojo y/o malformación vascular cerebral ipsilateral. Es un trastorno congénito poco común, que hace parte de los síndromes neurocutáneos conocidos como facomatosis. El SSW tiene un curso variable, pero generalmente progresivo, que se manifiesta con convulsiones, episodios similares a un evento cerebrovascular, cefalea, deterioro neurológico y cognitivo, hemiparesia, glaucoma y defectos en el campo visual. Recientemente se confirmó la mutación del gen GNAQ en pacientes con SSW y con lesiones en vino de oporto no sindrómico. El tratamiento se basa en el manejo sintomático, enfocado al control de las crisis epilépticas con anticonvulsivantes o cirugía de epilepsia.

Definición: El SSW, también conocido como angiomatosis encefalofacial o encefalotrigeminal, se define por la presencia de un nevus facial con coloración en vino de oporto en territorio del nervio trigémino, asociado a una malformación vascular del ojo y/o malformación vascular cerebral ipsilateral (angioma leptomeníngeo)¹. Es un trastorno congénito poco común, que hace parte de los síndromes neurocutáneos conocidos como facomatosis.

EPIDEMIOLOGÍA

Es un trastorno relativamente raro, con una frecuencia estimada de 1 caso en 20.000 a 50.000 personas y afecta por igual a ambos sexos sin predilección de raza². Un niño nacido con una mancha facial en vino de oporto tiene 6% de probabilidad de tener un SSW y el riesgo aumenta a un 26% si la mancha en vino de oporto se encuentra en el territorio de la rama oftálmica del nervio trigémino³.

ETIOPATOGENIA

La mayoría de los casos aparecen de forma congénita y esporádica. La presencia de lesiones en la piel al nacimiento sugiere una lesión de origen embrionario que se manifiesta como una malformación vascular en el rostro, ojo y cerebro, producto de una falla en la regresión del plexo venoso cefálico primitivo. El SSW ocurre durante el desarrollo embrionario en el primer trimestre de la gestación y constituye los hallazgos angiomasos característicos, descritos en esas estructuras⁴. La cercanía del neuroectodermo que forma la piel de la región facial superior con el segmento parieto-occipital del tubo neural, durante los estadios tempranos del desarrollo embrionario, explican los hallazgos distintivos en piel y región parieto-occipital⁵.

Recientemente se confirmó la presencia de una mutación activadora de un mosaicismo somático en el gen GNAQ en el cromosoma 9 (9q21.2) tanto en los casos de SSW como en las lesiones en vino de oporto no sindrómicas. Este gen codifica para la proteína Gαq, implicada en la señalización intracelular de receptores acoplados a proteína G, importantes para la función de varios factores de crecimiento, péptidos vasoactivos y neurotransmisores⁶. También se ha reportado la expresión anormal del gen de fibronectina y otros genes de la matriz extracelular (MEC) dentro del tejido cerebral y la piel de los pacientes afectados con el SSW, que indica la presencia de mutaciones somáticas⁷. La MEC tiene funciones críticas en el proceso de neovascularización durante el desarrollo embrionario, puesto que la fibronectina es la molécula de la MEC prototípica, que cumple un papel clave en la regulación de la angiogénesis, así como en las respuestas del tejido cerebral a la isquemia y a las convulsiones. Se cree que los vasos corticales malformados en el SSW sólo reciben inervación por fibras simpáticas noradrenérgicas y presentan mayor expresión de la endotelina-1, lo que sugiere una mayor vasoconstricción en estos vasos malformados que resulta en

trombosis recurrentes y drenaje venoso anormal, manifiesto por escasas venas de drenaje superficial, oclusiones venosas y descarga venosa a través de canales subependimales profundos^{8,9}. Se supone que esta vasculatura anormal produce isquemia crónica por insuficiencia de flujo venoso agravada por las crisis epilépticas recurrentes, asociadas a la incapacidad de un adecuado aporte de oxígeno en el área donde ocurren las descargas epileptogénicas, empeorando así, los cambios isquémicos crónicos.

CLÍNICA

Clásicamente se presenta con un nevus cutáneo unilateral en la región facial con coloración en vino de oporto en la distribución de la rama oftálmica del nervio trigémino, pero pueden extenderse a la rama maxilar y mandibular, y ser bilateral hasta en el 40% de los casos¹⁰. El SSW tiene un curso variable, pero generalmente progresivo¹¹, que se manifiesta con convulsiones, episodios similares a un evento cerebrovascular, cefalea, deterioro neurológico, discapacidad cognitiva, hemiparesia, glaucoma y defectos en el campo visual¹¹. En la tabla 1 se describe la frecuencia de los síntomas en el SSW.

Síntomas o signos	Descripción
Crisis epilépticas	Ocurren hasta en el 80% - 90% de los casos si la lesión angiomasiosa cerebral es unilateral o bilateral respectivamente. Las crisis convulsivas pueden aparecer hasta en el 95% de los casos antes de los 5 años y hasta el 75% en el primer año.
Cambios en el comportamiento/afecto	Ocurre en el 85% de los pacientes con epilepsia.
Retraso en el desarrollo	Ocurre hasta en el 75% de los casos.
Cefalea y migraña	Ocurre hasta en el 62% de los casos.
Glaucoma	Se diagnostica hasta en la mitad de los pacientes, cuando el hemangioma está en la rama oftálmica del nervio trigémino.
Hemiparesia/parálisis	Entre el 25 a 56% de los casos tienen compromiso motor contralateral al nevus facial.
Alteraciones hormonales	Hay mayor riesgo de disfunción hipotálamo – hipofisiaria, principalmente de hipotiroidismo central y déficit de hormona de crecimiento.

Tabla 1. Frecuencia de síntomas en pacientes con síndrome de Sturge – Weber¹².

CLASIFICACIÓN

Según Roach, el SSW se clasifica en tres tipos de acuerdo a la presencia o no de angioma facial, angioma leptomeníngeo y glaucoma¹³.

HISTOPATOLOGÍA

En el estudio histopatológico del tejido cerebral hay pérdida neuronal con astrogliosis, calcificación en las capas corticales y disgenesia cortical focal²¹⁵. Las calcificaciones, pérdida neuronal y la gliosis son secundarias a la lesión cerebral producto de la

estasis venosa y alteración de la perfusión cerebral. Los vasos leptomeníngeos están dilatados y aumentados en número¹⁶. Los vasos corticales subyacentes al angioma meníngeo son de paredes delgadas, están disminuidos en número y algunos presentan menor diámetro de la luz vascular por la hialinización y proliferación subendotelial¹⁷. También se observa aumento de los depósitos de MEC compuesta por colágeno tipo IV, fibronectina, laminina y tenascinas en la lámina basal que separa las células del endotelio vascular del tejido conectivo circundante¹⁸.

Tipo	Angioma facial	Angioma leptomeníngeo	Glaucoma
I †	✓	✓	✓/✗
II	✓	✗	✓/✗
III	✗	✓	✗/✓ ‡

Tabla 2. Clasificación de la angiomatosis encefalofacial¹⁴.

† Síndrome de Sturge-Weber clásico. ‡ Usualmente no está presente. También conocido como forma frustra.

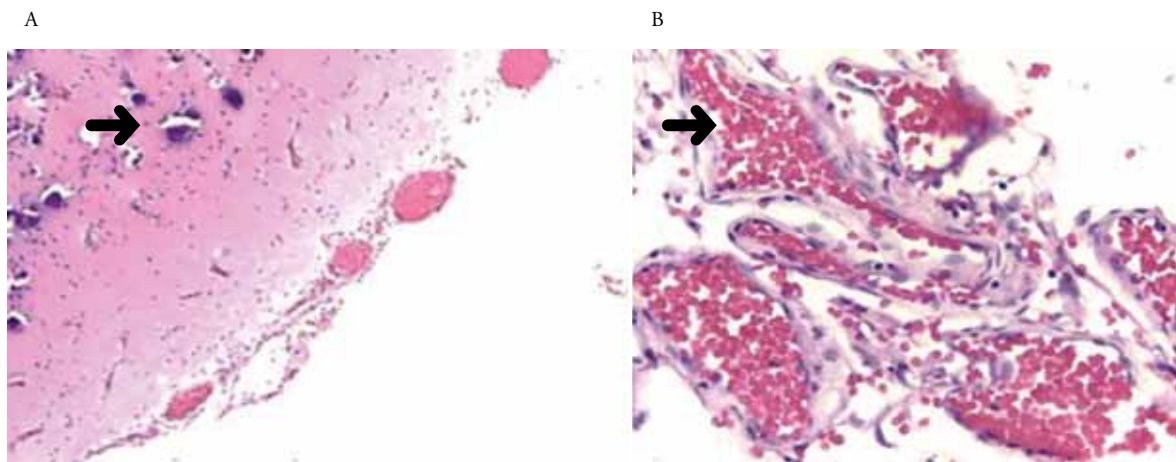


Figura 1. Note (A) las calcificaciones corticales →, gliosis, pérdida de la laminación normal y la angiomatosis leptomeníngea HIE 10X y (B) acercamiento de la angiomatosis leptomeníngea, note el espesor de la pared de los vasos y la congestión HIE 40X.

NEUROIMAGEN

Para el diagnóstico del SSW se requiere de la resonancia magnética cerebral contrastada. Las características imagenológicas son la presencia de angioma

leptomeníngeo (unilateral 80%, bilateral 20%) en región parieto-occipital, que puede extenderse a al lóbulo frontal o temporal, con secuelas de isquemia venosa crónica, depósitos de calcio, atrofia cerebral

y glomus del plexo coroideo ipsilateral¹⁹. Las calcificaciones y la gliosis se pueden observar tanto en la sustancia gris y blanca adyacente al angioma. Las calcificaciones corticales lineales, paralelas a la superficie giral, da la apariencia de imagen en carrilera, que se observan mejor en la tomografía computarizada cerebral (TC) que en la RM²⁰. En SWI hay ausencia de señal por la presencia de las calcificaciones además se puede ver vasos venosos intramedulares profundos dilatados. En ADC hay

aumento en la difusión en el parénquima cerebral afectado. En la espectroscopia, hay disminución del pico de N-acetil cisteína y elevación del pico de colina²¹. En el PET FDG (tomografía por emisión de positrones con fluoro-deoxiglucosa) hay disminución en la captación de glucosa. En la angiografía hay ausencia de venas corticales superficiales, ausencia de flujo en senos venosos y tortuosidad de las venas que drenan a la vena de Galeno¹⁴.

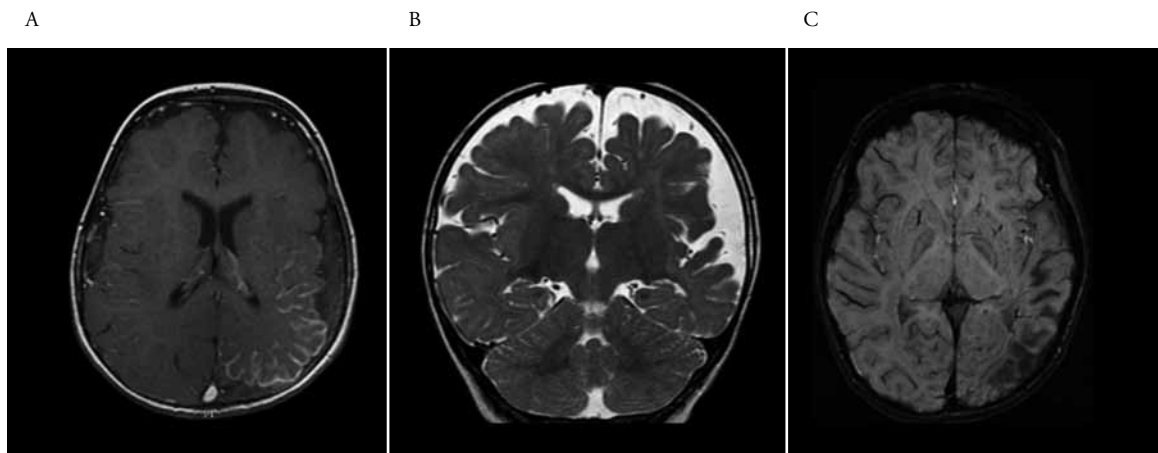


Figura 2. Note (A) el realce leptomenígeo por la malformación angiomatosa (T1 → C+Gd), (B) atrofia cortical ipsilateral (T2), → (C) áreas de pérdida de señal por presencia de calcificaciones (SWI).

ELECTROENCEFALOGRAMA

Los hallazgos característicos son un patrón asimétrico, por disminución en el voltaje y la presencia de descargas focales en el hemisferio afectado (también puede aparecer en el contralateral), con enlentecimiento del ritmo de fondo. Se ha dicho que los cambios electroencefalográficos, no se correlacionan con la función neurológica ni con la frecuencia de las crisis^{22, 23}.

TRATAMIENTO

El aspecto más importante del tratamiento es el manejo anticonvulsivante para controlar las crisis epilépticas²⁴. No obstante, a pesar de que se puede hacer un diagnóstico temprano del SSW antes del

inicio de las crisis, no hay evidencia suficiente para recomendar el manejo profiláctico de las mismas. En pacientes sintomáticos, la epilepsia puede ser de difícil control, en especial en aquellos pacientes que presentan patrón en “clúster”²⁵. Los anticonvulsivantes recomendados son: fenobarbital, levetiracetam y oxcarbazepina. Un pequeño grupo cuando reciben carbamazepina, oxcarbazepina o lamotrigina pueden desarrollar un patrón de onda - punta generalizada en el EEG, por lo que se recomienda cambiar a valproato, levetiracetam o topiramato para el control de las crisis²⁶. La mayoría de los pacientes alcanzan un control aceptable de las crisis con uno o dos anticonvulsivantes más dosis bajas de ácido acetilsalicílico (ASA). El ASA en dosis de 3-5mg/kg/día, ha mostrado dis-

minuir la frecuencia y la severidad de los episodios similares a una ACV y las convulsiones^{24, 27, 28}. Las crisis epilépticas prolongadas pueden terminar en eventos cerebrovasculares por lo que se debe garantizar un manejo anticonvulsivante adecuado. Los pacientes que no logran un control adecuado de las crisis, presentan con mayor frecuencia, epilepsia refractaria, hemiparesia, defectos en los campos visuales y mayor compromiso cognitivo, por lo que usualmente se considera la cirugía o hemisferectomía como el tratamiento más efectivo. Aunque aún hay controversia con respecto a la efectividad y al momento adecuado para el tratamiento quirúrgico, algunos autores consideran que la cirugía temprana puede prevenir la morbilidad a largo plazo asociada al SSW. El compromiso cerebral bilateral se asocia con un peor pronóstico, por lo que se recomienda manejo presintomático con anticonvulsivante y dosis baja de ASA, ya que presentan peores resultados y mayor riesgo de eventos cerebrales isquémicos. Estos pacientes no son buenos candidatos para el manejo quirúrgico²⁰.

PRONÓSTICO

El pronóstico depende de la extensión leptomeníngea y su impacto en la perfusión cortical. Se han establecido varios factores clínicos y de neuroimagen asociados con pobre pronóstico cognitivo, dentro de los que se destacan las crisis epilépticas de inicio temprano, alta frecuencia de crisis, alteración del trazado en el EEG, compromiso del lóbulo frontal^{29, 30}, severidad del hipometabolismo de la glucosa en el PET PDF9 y la presencia de grandes calcificaciones en la neuroimagen³¹.

CONCLUSIÓN

Todos los pacientes con lesiones con coloración en vino de oporto en la región facial, especialmente en el área de la rama oftálmica del nervio trigémino, deben ser evaluados clínica y radiológicamente para descartar el SSW, ya que el diagnóstico precoz y al parecer el tratamiento oportuno puede impactar en las secuelas neurológicas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Roach ES, Bodensteiner JB. Sturge-Weber Syndrome: Introduction and Overview, in Bodensteiner JB, Roach ES (Eds). Mt. Freedom, NJ: Sturge-Weber Foundation; 1999.
2. Comi AM. Update on Sturge-Weber syndrome: diagnosis, treatment, quantitative measures, and controversies. *Lymphat Res Biol.* 2007;5(4):257-264. doi:10.1089/lrb.2007.1016.
3. Ch'ng S, Tan ST. Facial port-wine stains - clinical stratification and risks of neuro-ocular involvement. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2008;61(8):889-893. doi:10.1016/j.bjps.2007.05.011.
4. Comi a M. Pathophysiology of Sturge-Weber syndrome. *J Child Neurol.* 2003;18(8):509-516. doi:10.1177/08830738030180080701.
5. Maiuri F, Gangemi M, Iaconetta G, Maiuri L. Sturge-Weber disease without facial nevus. *J Neurosurg Sci.* 1989;33(2):215-218. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2795196>.
6. Shirley MD, Tang H, Gallione CJ, et al. Sturge-Weber Syndrome and Port-Wine Stains Caused by Somatic Mutation in GNAQ. *N Engl J Med.* 2013;368:1971-1979. doi:10.1056/NEJMoa1213507.
7. Comi AM, Hunt P, Vawter MP, Pardo CA, Becker KG, Pevsner J. Increased Fibronectin Expression in Sturge-Weber Syndrome Fibroblasts and Brain Tissue. *Pediatr Res.* 2003;53(5):762-769. <http://dx.doi.org/10.1203/01.PDR.0000058921.54071.19>.
8. Rhoten RL, Comair YG, Shedid D, Chyatte D, Simonson MS. Specific repression of the preproendothelin-1 gene in intracranial arteriovenous malformations. *J Neurosurg.* 1997;86(1):101-108. doi:10.3171/jns.1997.86.1.0101.
9. Lee JS, Asano E, Muzik O, et al. Sturge-Weber syndrome: correlation between clinical course and FDG PET findings. *Neurology.* 2001;57(2):189-195. doi:10.1212/WNL.57.2.189.
10. Píram M, Lorette G, Sirinelli D, Herbretreau D, Giraudeau B, Maruani A. Sturge-Weber syndrome in patients with facial port-wine stain. *Pediatr Dermatol.* 2012;29(1):32-37. doi:10.1111/j.1525-1470.2011.01485.x.
11. AF P, AB H, MB D, J L. Encephalotrigeminal angiomatosis (sturge-weber disease): Clinical study of thirty-five cases. *J Am Med Assoc.* 1958;167(18):2169-2176. doi:10.1001/jama.1958.02990350007002.
12. Foundation TSW. Sturge-Weber Syndrome Fact Sheet.; 2014. http://www.sturge-weber.es/gallery/smithsolve_swf_fact_sheet_071614_v3.pdf.
13. Roach ES. Neurocutaneous Syndromes. *Pediatr Clin North Am.* 1992;39(4):591-620. doi:http://dx.doi.org/10.1016/S0031-3955(16)38367-5.

14. Sudarsanam A, Ardern-Holmes SL. Sturge - Weber syndrome: from the past to the present. *Eur J Paediatr Neurol.* 2014;18(3):257-266. doi:10.1016/j.ejpn.2013.10.003.
15. Simonati A, Colamaria V, Bricolo A, Bernardina BD, Rizzuto N. Microgyria associated with Sturge-Weber angiomas. *Child's Nerv Syst.* 1994;10(6):392-395. doi:10.1007/BF00335129.
16. Prayson RA, Grewal ID, McMahon JT, Barna BP, Estes ML. Leukocyte adhesion molecules and x-ray energy dispersive spectroscopy in Sturge-Weber disease. *Pediatr Neurol.* 2017;15(4):332-336. doi:10.1016/S0887-8994(96)00176-2.
17. Di Trapani G, Di Rocco C, Abbamondi AL, Caldarelli M, Pocchiari M. Light microscopy and ultrastructural studies of Sturge-Weber disease. *Pediatr Neurosurg.* 1982;9(1):23-36.
18. Mitsuhashi Y, Odermatt BF, Schneider B V, Schnyder UW. Immunohistological Evaluation of Endothelial Markers and Basement Membrane Components in Port-Wine Stains. *Dermatology.* 1988;176(5):243-250. <http://www.karger.com/DOI/10.1159/000248712>.
19. Osborn AG, Digre KB. *Imaging in Neurology E-Book.* Elsevier Health Sciences; 2016. <https://books.google.com/books?id=DNgEDAAAQBAJ>.
20. Klar N, Cohen B, Lin DDM. Neurocutaneous syndromes. *Handb Clin Neurol.* 2016;135:565-589. doi:10.1016/B978-0-444-53485-9.00027-1.
21. Cakirer S, Yagmurlu B, Savas MR. Sturge-weber syndrome: diffusion magnetic resonance imaging and proton magnetic resonance spectroscopy findings. *Acta radiol.* 2005;46(4):407-410. doi:10.1080/02841850510021274.
22. Fukuyama Y, Tsuchiya S. A study on Sturge-Weber syndrome. Report of a case associated with infantile spasms and electroencephalographic evolution in five cases. *Eur Neurol.* 1979;18(3):194-204.
23. Kossoff EH, Bachur CD, Quain AM, Ewen JB, Comi AM. EEG evolution in Sturge-Weber syndrome. *Epilepsy Res.* 2014;108(4):816-819. doi:10.1016/j.eplepsyres.2014.01.023.
24. Comi A. Current Therapeutic Options in Sturge-Weber Syndrome. *Semin Pediatr Neurol.* 2015;22(4):295-301. doi:10.1016/j.spen.2015.10.005.
25. Kossoff EH, Ferenc L, Comi AM. An infantile-onset, severe, yet sporadic seizure pattern is common in Sturge-Weber syndrome. *Epilepsia.* 2009;50(9):2154-2157. doi:10.1111/j.1528-1167.2009.02072.x.
26. Ewen JB, Comi AM, Kossoff EH. Myoclonic-astatic epilepsy in a child with Sturge-Weber syndrome. *Pediatr Neurol.* 2007;36(2):115-117. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2006.08.006.
27. Maria BL, Neufeld JA, Rosainz LC, et al. Central nervous system structure and function in Sturge-Weber syndrome: evidence of neurologic and radiologic progression. *J Child Neurol.* 1998;13(12):606-618. doi:10.1177/088307389801301204.
28. Udani V, Pujar S, Munot P, Maheshwari S, Mehta N. Natural history and magnetic resonance imaging follow-up in 9 Sturge-Weber Syndrome patients and clinical correlation. *J Child Neurol.* 2007;22(4):479-483. doi:22/4/479 [pii]10.1177/0883073807300526.
29. Bosnyák E, Behen ME, Guy WC, Asano E, Chugani HT, Juhász C. Predictors of Cognitive Functions in Children With Sturge-Weber Syndrome: A Longitudinal Study. *Pediatr Neurol.* 2016;61:38-45. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2016.05.012.
30. Comi AM. Sturge-Weber syndrome. *Handb Clin Neurol.* 2015;132:157-168. doi:10.1016/B978-0-444-62702-5.00011-1.
31. Pilli VK, Behen ME, Hu J, et al. Clinical and metabolic correlates of cerebral calcifications in Sturge-Weber syndrome. *Dev Med Child Neurol.* April 2017. doi:10.1111/dmcn.13433.