

Síndrome de Sturge-Weber

María Luz Ruiz-Falcó Rojas⁽¹⁾, Luis González Gutiérrez Solana⁽¹⁾, Juan José García Peñas⁽¹⁾, Anna Duat Rodríguez⁽¹⁾, Verónica Cantarín Extremera⁽¹⁾, Víctor Soto Insuga⁽¹⁾, Beatriz Bernardino Cuesta⁽¹⁾, María Jiménez Legido⁽¹⁾, Patricia Smeyers Durá⁽²⁾

⁽¹⁾Sección de Neurología. Hospital Infantil Niño Jesús. Madrid.

⁽²⁾Unidad de Neuropediatría. Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia.

Ruiz-Falcó Rojas ML, González Gutiérrez Solana L, García Peñas JJ, Duat Rodríguez A, Cantarín Extremera V, Soto Insuga V, et al. Síndrome de Sturge-Weber. *Protoc diagn ter pediatr.* 2022;1:361-367.



1. INTRODUCCIÓN

El síndrome de Sturge Weber (SSW) es un trastorno neurocutáneo congénito, esporádico **no hereditario** causado por una mutación somática activadora en el gen *GNAQ* (*Protein GQ subunit Alpha G*). Por su escasa prevalencia, pertenece al grupo de las llamadas **enfermedades raras**. Tiene una incidencia estimada de 1/50 000-230 000 recién nacidos (RN) vivos. Se caracteriza por la presencia de una lesión cutánea en la cara asociada a angiomatosis leptomeníngea o en la coroides del ojo. Como consecuencia, se manifiesta con epilepsia precoz y glaucoma.

2. ETIOPATOGENIA

En el SSW se ha encontrado una mutación en el gen *GNAQ* expresado en endotelio que ocasiona la activación de la vía Ras-Raf-MEK-ERK y de la vía Hippo-YAP. Cuanto más precoz sea la mutación en el desarrollo embrionario, mayor será el impacto en las estructuras afectadas de la piel, el ojo y el cerebro.

3. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

3.1. Lesión cutánea

La lesión cutánea característica es la llamada **mancha en vino de Oporto** (MVO) o *nevus flammeus*, que está presente en el momento del nacimiento y persiste a lo largo de la vida. Al nacimiento son generalmente de un color rosa tenue, aunque con el tiempo suelen oscurecerse y engrosarse. La MVO es una lesión muy frecuente en la infancia (1/300 recién nacidos), pero habitualmente es una lesión aislada, sin cumplir criterios del SSW ni de otros síndromes en los que también pudiera aparecer. Si afecta a la primera rama del trigémino, la probabilidad de que se asocie a malformación capilar en las leptomeninges o en el ojo aumenta y oscila entre el 10 y el 20%. Estructuralmente consiste en una malformación vascular que incluye capilares, vénulas y arteriolas y que es debida a una alteración en la diferenciación de las células endoteliales de la piel que da lugar a una dilatación en los vasos. También involucra a otras estructuras de la dermis. Es muy importante ante su presentación en un RN establecer un diagnóstico diferencial (**Tabla 1**).

Tabla 1. Clasificación simplificada de anomalías vasculares

Tumores vasculares	Malformaciones vasculares
<ul style="list-style-type: none"> • Hemangioma infantil • Hemangioma congénito 	<ul style="list-style-type: none"> • Mancha en vino de Oporto aislada • Mancha en vino de Oporto sindrómica • <i>Nevus simplex</i> / Mancha salmón • Telangiectasias

3.2. Lesión ocular

Las manifestaciones oculares son otra piedra angular en el SSW. El 30-70% de los pacientes con SSW tienen **glaucoma**. Se inicia en los primeros meses de vida y es fundamental su identificación precoz, ya que el aumento de la presión intraocular puede dañar el nervio óptico y comprometer la función visual.

Otra manifestación ocular descrita en el SSW es la **heterocromía de iris**.

3.3. Lesión neurológica

La lesión estructural característica del SSW es el **angioma leptomeníngeo**. En el 85% de los casos este es unilateral, en el mismo lado que la lesión facial; solo una minoría de los casos es bilateral.

Los **síntomas neurológicos** más relevantes en el SSW son las crisis epilépticas, hemiparesia, hemianopsia, migraña, episodios *stroke-like* y discapacidad intelectual. Estos síntomas son muy variables en grado e intensidad entre las personas afectadas y varían en las diferentes etapas de la vida.

En los **primeros dos años** es necesario vigilar la aparición de **crisis epilépticas** y **déficits motores**.

En la edad escolar los síntomas más relevantes suelen ser las **cefaleas**, los **episodios *stroke-like***, las **dificultades de aprendizaje** y los **problemas de conducta**.

En la adolescencia son frecuentes los **trastornos psiquiátricos** y la **depresión**.

3.3.1. Epilepsia

La epilepsia es muy común en el SSW. Ocurre aproximadamente en el 70% de los SSW con malformación leptomeníngea unilateral y en el 90% de los que tienen afectación bilateral. Las crisis frecuentemente empiezan en los dos primeros años de vida. Se trata de crisis focales motoras que debutan como clúster de crisis o crisis prolongadas en el contexto de un proceso febril. En la literatura se han comunicado gran variedad de tipos de crisis relacionadas con SSW, entre otras: crisis de apnea por afectación perisilviana, crisis gelásticas, crisis mioclónicas y estatus no convulsivos.

3.3.2. Cefalea

La cefalea es el segundo síntoma neurológico más frecuente en el SSW y afecta al 30-45% de los pacientes en forma de:

- Migraña con auras y hemiplejía (28%).
- Cefaleas tensionales.
- Cefaleas por el glaucoma.

3.3.3. Episodios *stroke-like*

Son episodios transitorios de hemiparesia o alteración del campo visual que son difíciles de distinguir de déficits posictales. Se recupe-

ran en menos de 24 horas o en pocos días. Son más frecuentes en pacientes con hemiparesia previa y se relacionan muy frecuentemente con episodios de reagudización de crisis o con pequeños traumatismos.

3.3.4. Alteraciones neurocognitivas

Los pacientes con SSW suelen presentar un desarrollo psicomotor normal durante los primeros meses de vida, pero este se ve afectado posteriormente, apareciendo diversa sintomatología neuropsicológica.

- **Discapacidad intelectual.** El 60% de los afectados por el SSW tiene discapacidad intelectual y en el 33% de los casos es de afectación grave. El mal pronóstico intelectual se ha puesto en relación con diferentes factores como la afectación cerebral bilateral, las crisis frecuentes y la afectación cerebral frontal, la edad de inicio de las crisis o la extensión de la afectación del cerebro.
- **TDHA.** El 40% de los pacientes con SSW presenta síntomas compatibles, con mucha frecuencia asociados a trastornos de aprendizaje.
- **Trastorno del espectro autista.** Los trastornos de la comunicación y de la sociabilidad son muy frecuentes en niños con SSW (presentes hasta en el 24%).
- **Trastornos de conducta.** Suelen ser motivo de consulta frecuente en el adulto con SSW.
- **Síntomas emocionales.** En el 50% de los SSW hay síntomas de depresión, ansiedad y baja autoestima.

- **Psicopatología.** Algunos autores señalan la frecuencia de trastornos paranoides y seudodemencia.

3.3.5. Alteraciones del sueño

Aunque poco estudiadas, diversos autores demuestran una elevada prevalencia de ellas en pacientes con SSW (26-57%), en forma de **insomnio de conciliación**, de mantenimiento o despertares precoces. Los autores también apuntan a que la presencia de alteraciones de sueño implica un empeoramiento de los trastornos de conducta y la sociabilidad.

4. PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

4.1. Neuroimagen

La resonancia magnética (RM) es la técnica de neuroimagen más sensible para el diagnóstico de SSW. Es recomendable que la RM sea interpretada en centros especializados en Neuropediatría y Neurroradiología. Es preferible utilizar RM 3T, aunque la RM 1,5T interpretada por radiólogos expertos ofrece buenos resultados. No obstante, la realización de la RM en el primer año de vida en niños con MVO ha sido cuestionada por la posible toxicidad del contraste de gadolinio en < 1 año y porque los angiomas leptomeníngeos pueden no visualizarse ni con la administración de contraste hasta los 12-18 meses de edad.

A pesar de estos argumentos, en la actualidad hay grupos de expertos que recomiendan realizar **RM en el primer trimestre de vida** con la idea de iniciar tratamiento profiláctico con fármacos antiepilépticos o aspirina, con el propósito de intentar mejorar el pronóstico cognitivo.

En la RM se debe valorar presencia o ausencia de angioma, realce leptomeníngeo, anomalías en sustancia de blanca, asimetría de plexos coroideos y signos de atrofia cerebral.

Si a los 3 meses la RM es normal, se cree que habría que repetirla a los 2 años de edad. En la actualidad, **las recomendaciones de neuroimagen** según la situación y edad en SSW son:

- Niños con MVO en la frente, pero sin evidencia clínica de afectación cerebral. Es discutible el momento de realizar la RM. En el primer año puede haber falsos negativos, pero en la actualidad se baraja la utilidad de hacer la RM a los 3 meses, ya que cada vez está más extendido el inicio precoz de tratamiento preventivo con aspirina y antiepilépticos en lactantes con afectación cerebral en la neuroimagen, aunque no tengan clínica neurológica.
- Niños que además de la MVO presentan clínica neurológica (crisis, hemiparesia). Se recomienda realizar RM con gadolinio. Si no se encontraran hallazgos patológicos, se debe repetir entre 1 y 2 años de edad.
- Seguimiento en niños con SSW. No se recomienda repetir RM si no hay cambios en la clínica neurológica; en caso de cambio en la semiología de las crisis, episodios de *stroke-like* o migrañas, se recomienda RM sin gadolinio.
- Niños con SSW con epilepsia farmacorresistente. En el contexto de una valoración de cirugía de epilepsia.
- No se recomienda realizar tomografía computarizada (TC) en el diagnóstico y seguimiento de SSW, ya que tiene una sensibilidad limitada y produce radiaciones.

4.2. Ultrasonografía

La insonación de los vasos intracraneales mediante técnica Doppler permite conocer de modo no invasivo la hemodinámica cerebral, que se ve afectada de manera más o menos característica en esta enfermedad. La alteración del drenaje venoso cortical conduce a hipertensión venosa y estasis vascular, lo que da lugar a una alteración del flujo sanguíneo arterial cerebral y, como consecuencia, un descenso en la velocidad de este.

La ultrasonografía Doppler podría ser útil en el SSW, midiendo el compromiso de flujo sanguíneo al diagnóstico y su progresión durante el seguimiento. Además, el predominio de la afectación cerebral unilateral en el SSW permitiría emplear como parámetro guía el grado de asimetría entre los valores hemodinámicos entre ambos hemisferios. Es decir, el hemisferio sano o menos afectado serviría de control para las comparaciones con su hemisferio más afectado.

5. TRATAMIENTO

5.1. Lesión cutánea

La MVO no solo es un problema estético; hay muchos estudios que demuestran que tiene implicaciones psicoemocionales que afectan a la calidad de vida de las personas afectadas.

En la actualidad, el tratamiento de elección es el **láser pulsado (PDL)** para provocar la esclerosis de los vasos dilatados. Tiene el inconveniente de ser doloroso, precisar sesiones repetidas y solo conseguir el blanqueamiento en el 10% de los pacientes. En ocasiones es necesario aña-

dir **terapia fotodinámica** (PDT). Se ha intentado mejorar el resultado añadiendo antiangiogénicos tópicos tras la administración de PDL.

5.2. Lesiones oculares

El seguimiento oftalmológico adecuado es debatido. Por un lado, es necesario realizar una exploración precoz en periodo neonatal en los recién nacidos con MVO, pero no está clara la periodicidad adecuada y hasta cuándo se debe de realizar ya que, por lo general, a los niños hay que sedarles para poder medir la presión intraocular.

Técnicas actuales como la tomografía de coherencia óptica son de gran utilidad para la valoración y seguimiento del angioma coroide, pero para su realización también es necesario que el niño colabore.

En la actualidad se utiliza **tratamiento tópico con diferentes fármacos**, inhibidores de la anhidrasa carbónica, betabloqueantes, análogos de las prostaglandinas o alfa agonistas, con diferentes resultados.

Los niños con SSW deben de ser derivados a unidades específicas de glaucoma infantil para la correcta indicación de posibilidades quirúrgicas, entre las que están la **goniotomía, la trabeculectomía y la introducción de válvulas**.

5.3. Lesiones neurológicas

5.3.1. Epilepsia

En la actualidad se sabe que, sin ningún tipo de intervención, el 75% de los niños con SSW desarrollan crisis en el primer año de vida y que el desarrollo precoz de las crisis se correlaciona

con peor pronóstico intelectual. Se barajan distintas estrategias:

- Estrategia profiláctica presintomática. Dado que la epilepsia suele ser precoz y causar deterioro cognitivo posterior a su inicio, se valora realizar una profilaxis antiepiléptica precoz en los primeros meses de la vida presintomática mediante el uso de **fármacos antiepilépticos** y **antiagregantes** (aspirina a bajas dosis: 3-5 mg/kg/día).
- Estrategia de diagnóstico precoz de crisis. Se debe instruir a los padres sobre el reconocimiento de las crisis, sobre la posibilidad de que se desencadenen con la fiebre y la manera adecuada de proceder en caso de presentar una crisis.
- Tratamiento con fármacos de crisis con antiepilépticos. No está demostrado cuál es el fármaco antiepiléptico de elección en SSW. La mayoría de los pacientes se controla con uno o dos antiepilépticos asociados a aspirina.
- Tratamiento en casos farmacorresistentes. Existen dos tipos de abordajes:
 - Cirugía de epilepsia. La idea más extendida es que la cirugía temprana en pacientes con SSW y epilepsia farmacorresistente mejora el pronóstico intelectual.
 - Resectiva. La lesionectomía es un buen enfoque en los niños sin hemiparesia, siempre que el angioma pial sea unilateral y la resección pueda ser completa. En los casos extensos y con hemiparesia de base puede valorarse la hemisferectomía.

- Paliativa. La técnica más extendida es el estimulador del nervio vago (ENV). Se trata de un sistema formado por un generador de impulsos eléctricos y un electrodo que se conecta en el nervio vago izquierdo. El generador produce un estímulo intermitente con unos parámetros estipulados. No hay estudios específicos de ENV en SSW.
- Otros tratamientos
 - Dieta cetogénica (DC). Es una dieta que contiene alta proporción de grasa y baja proporción de carbohidratos. La eficacia de la DC en las crisis relacionadas con SSW es similar a la eficacia en las crisis dentro de otros diagnósticos, aunque existen publicaciones referidas exclusivamente a la eficacia de la DC en SSW con resultados favorables.
 - Cannabidiol. Es un cannabinoide sin efecto psicoactivo que ha demostrado en estudios preclínicos tener efecto anti-convulsivante, antioxidante y neuroprotector. En la actualidad está admitido su uso en pacientes con crisis resistentes a otros fármacos en el contexto de síndrome de Dravet y de Lennox-Gastaut. Se han publicado casos aislados de pacientes tratados con cannabidiol en SSW con buenos resultados.
 - Inhibidores vía mTor. Estudios recientes sugieren que las mutaciones *GNAQ* activan la vía AKT, asociada con la vía mTor. Con este argumento, se considera la utilización de inhibidores mTOR (sirólimus, everólimus) por vía sistémica en el tratamiento del SSW. En el momento actual

hay ensayos en marcha con inhibidores de la vía mTor (everólimus y sirólimus) pendientes de resultados.

5.3.2. Cefaleas

Migrañas. Durante los episodios de migraña se recomienda favorecer la hidratación y administrar analgésicos. También son útiles los triptanes. Para la profilaxis de los episodios de migraña se han propuesto diferentes opciones como flunaricina, ácido valproico, gabapentina y topiramato, entre otros.

Episodios *stroke-like*. Estos episodios se tratan de forma profiláctica también con aspirina a 3-5 mg/kg/día, que disminuye la frecuencia y la duración.

Alteraciones neurocognitivas. Se recomienda realizar un estudio neuropsicológico a la edad de 3-4 años para identificar a los niños de alto riesgo e implementar las medidas psicoeducativas adecuadas. Después, un seguimiento sistematizado para la detección precoz de los distintos perfiles cognitivo-conductuales.

Alteraciones del sueño. Se recomienda detección precoz mediante agendas de sueño y, si es preciso, valoraciones mediante actimetría. Una vez detectadas, su manejo va desde la implementación de medidas de higiene de sueño hasta la regulación con melatonina del ritmo vigilia-sueño si procede.

6. MANEJO EN ATENCIÓN PRIMARIA

El niño con SSW es un paciente neurológico complejo que, además de la sintomatología nuclear crónica (facial, ocular, neurológica),

puede presentar periodos de reagudización, por lo que el conocimiento de las posibles situaciones urgentes de derivación al hospital o de tratamientos domiciliarios, en casos de sintomatología intercurrente, es muy útil para el pediatra de Atención Primaria. Es necesario estar alerta en caso de:

- Convulsiones febriles.
- Descompensación de crisis.
- Episodios de migraña.
- Episodios de *stroke-like*.
- Trastornos cognitivo-conductuales.
- Trastornos de sueño.

Con el conocimiento adecuado se pueden manejar ciertos síntomas en las consultas de Atención Primaria y disminuir así las visitas e ingresos hospitalarios y el estrés familiar.

BIBLIOGRAFÍA

- Bar C, Pedespan JM, Boccarda O, Garcelon N, Levy R, Grévent D, *et al*. Early magnetic resonance imaging to detect presymptomatic leptomeningeal angioma in children with suspected Sturge-Weber syndrome. *Dev Med Child Neurol*. 2019;62:27-233.
- Comi A. Current therapeutic options in Sturge-Weber syndrome. *Semin Pediatr Neurol*. 2015;22:295-301.
- Comi AM, Sahin M, Hammill A, Kaplan EH, Juhász C, North P, *et al*. Leveraging a Sturge-Weber gene discovery: An agenda for future research. *Pediatr Neurol*. 2016;58:12-24.
- Day AM, Hammill AM, Juhász C, Pinto AL, Roach ES, McCulloch CE, *et al*. Hypothesis: Presymptomatic treatment of Sturge-Weber syndrome with aspirin and antiepileptic drugs may delay seizure onset. *Pediatr Neurol*. 2019;90:8-12.
- De la Torre AJ, Luat AF, Juhász C, Ho ML, Argersinger DP, Cavuoto KM, *et al*. A multidisciplinary consensus for clinical care and research needs for Sturge-Weber syndrome. *Pediatr Neurol*. 2018;84:11-20.
- Griffin TD, Foshee JP, Finney R, Saedi N. Port wine stain treated with a combination of pulsed dye laser and topical rapamycin ointment. *Lasers Surg Med*. 2016;48:193-6.
- Kaplan EH, Kossoff EH, Bachur CD, Gholston M, Hahn J, Widlus M, *et al*. Anticonvulsant efficacy in Sturge-Weber syndrome. *Pediatr Neurol*. 2016;58:31-6.
- Kaplan EH, Offermann EA, Sievers JW, Comi AM. Cannabidiol treatment for refractory seizures in Sturge-Weber syndrome. *Pediatr Neurol*. 2017;71:18-23.e2.
- Luat AF, Juhász C, Loeb JA, Chugani HT, Falchek SJ, Jain B, *et al*. Neurological complications of Sturge-Weber syndrome: Current status and unmet needs. *Pediatr Neurol*. 2019;98:31-8.
- Wassef M, Blei F, Adams D, Alomari A, Baselga E, Berenstein A, *et al*. Vascular anomalies classification: Recommendations from the International Society for the Study of Vascular Anomalies. *Pediatrics*. 2015;136:e203-14.

