



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

Síndrome de Sturge-Weber: um desafio multidisciplinar

Catarina Sofia Arrulo Perna

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(ciclo de estudos integrado)

Orientador: Prof. Doutor Francisco Álvarez Pérez

Covilhã, abril de 2019

*“However difficult life may seem, there is always something you can do, and succeed at.
It matters that you don’t just give up.”*

Stephen Hawking (1942-2018)

Dedicatória

-À minha irmã, que luta todos os dias para viver com um sorriso no rosto,
um exemplo de coragem que me fez ser quem sou hoje.

Agradecimentos

As pessoas mais próximas sabem o quão importante este trabalho é para mim, não só por determinar o término de uma árdua etapa da minha vida, mas também pelo caráter simbólico que acarreta, por representar a razão mais forte que me fez ingressar em Medicina, pelo sonho de fazer mais e melhor por quem mais amo, assim como ajudar os outros da mesma forma que têm ajudado os meus. O caminho até aqui não foi fácil, mas se hoje posso orgulhar-me pelo alcançado deve-se ao apoio incondicional de diversas pessoas.

Ao meu orientador, Professor Doutor Francisco Álvarez, por ter aceite o convite para orientação da minha dissertação de Mestrado e ter demonstrado desde logo inteira disponibilidade e interesse no tema, proporcionando a possibilidade da realização deste trabalho. Obrigada pelo apoio, dedicação e constante partilha de conhecimentos.

Aos meus pais, por serem os melhores pais do mundo, exemplos de coragem! Por viverem para mim e para a minha irmã, por abdicarem de tudo para a nossa felicidade. Obrigada pelo apoio incondicional. Sem vocês esta caminhada seria impossível. O vosso incentivo constante, a amizade e paciência demonstradas fez-me levantar a cada obstáculo. Não tenho como algum dia agradecer. Se um dia for metade daquilo que vocês são ficarei muito feliz.

À minha irmã, referência da minha vida! Tudo aquilo que sou, ou pretendo ser, devo-o a ti. Sem saberes ensinaste-me a nunca desistir. Ensinaste-me a lutar de sorriso no rosto independentemente do quão mal vão as coisas. Um dia entenderei onde vais buscar toda essa força de viver. Obrigada por lutares todos os dias, não imaginas como a nossa vida só faz sentido a teu lado.

À minha avó, a minha segunda mãe, por ser uma eterna guerreira. A vida prega-te cada partida mas tu nunca caís. Obrigada pelos ensinamentos, todos os dias surpreendes-me com a tua sabedoria. Obrigada por me ensinares o que é a verdadeira generosidade, por nunca abandonares os que amas, nunca te deixando vencer pelo cansaço, contigo aprendi o verdadeiro significado da palavra família.

À Xana, por me mostrar que para se ter uma irmã não necessita de ser de sangue. Obrigada por estares sempre lá, por mostrares que a distância não é uma barreira à amizade. Obrigada por cresceres comigo e embarcares em todas as minhas loucuras, é muito bom ter alguém em quem confiar sabendo sempre que nunca me irá julgar, por vezes entendes-me melhor que eu a mim mesma.

Aos meus amigos, vocês sabem quem são, obrigada por aturarem as minhas maluqueiras, o meu mau humor matinal, assim como a minha enorme vontade de conversar ainda que tivessem tão pouco tempo para vocês. Obrigada por nunca me deixarem sozinha nos maus

Síndrome de Sturge-Weber: um desafio multidisciplinar

momentos, por nunca me deixarem desistir, vocês não imaginam o quão foram cruciais em muitas etapas da minha vida!

Bem hajam, por tudo o que fizeram por mim!

Resumo

Introdução: A síndrome de Sturge-Weber, também chamada de Angiomatose Encefalotrigeminal, é uma doença congénita rara (1 em 20 000-50 000 nados-vivos) que consiste numa disfunção neurocutânea causada por uma mutação somática no gene GNAQ (c.548G>A; p.R183Q). Esta síndrome caracteriza-se por um amplo espectro de manifestações clínicas, sendo o mais comum o envolvimento cerebral (angioma leptomeníngeo) associado a marcas de nascença faciais (mancha vinho do Porto), tipicamente na região do nervo trigémeo. Outras características clínicas estão comumente associadas como convulsões, episódios tipo acidente vascular cerebral, hemiparesia, defeitos no campo visual, deterioração cognitiva e atrasos no desenvolvimento comprometendo a linguagem e o comportamento.

Objetivos: Dada a sua raridade e complexidade, muitos médicos desconhecem esta doença assim como as suas complicações, pelo que esta monografia tem como objetivo rever e integrar os conhecimentos atuais sobre a Síndrome de Sturge-Weber, reunindo informações para uma melhor compreensão desta patologia.

Metodologia: A metodologia aplicada baseou-se numa revisão bibliográfica de artigos científicos, utilizando bases de dados eletrónicas e motores de busca, tais como: *PubMed*, *ScienceDirect* e *MedScape*. Os artigos foram incluídos sem limite temporal relativamente à data de publicação e, posteriormente, foram selecionados com base na relevância do conteúdo (número de referências). Foi também realizado um acompanhamento dos ensaios clínicos sobre a síndrome de Sturge-Weber no portal “*clinical trials*”.

Conclusão: Devido ao curso clínico imprevisível da síndrome de Sturge-Weber e manifestações em diversas áreas, surge a necessidade de uma abordagem multidisciplinar, a fim de oferecer ao paciente uma visão mais holística da sua doença, traduzindo-se num tratamento mais adequado e melhor acompanhamento da sua progressão. É necessária uma evolução clínica nesta doença para melhorar o prognóstico destes doentes, contudo esta evolução não reside apenas no aumento dos conhecimentos teóricos e práticos, mas também na melhoria da comunicação entre as diferentes especialidades. Desta forma, torna-se urgente a criação de novas diretrizes baseadas em evidências no cuidado holístico e na vigilância de indivíduos afetados com síndrome de Sturge-Weber.

Palavras-chave

Síndrome de Sturge-Weber; Angiomatose Encefalotrigeminal; Mutação GNAQ; Mancha vinho do Porto; Convulsões.

Abstract

Introduction: Sturge-Weber syndrome, also known as Encephalotrigeminal Angiomatosis, is a rare congenital disease (1 in 20,000 to 50,000 infants) that consists of a neurocutaneous disorder caused by a somatic GNAQ mutation (c.548G>A; p.R183Q). This syndrome is characterized by the wide spectrum of clinical manifestations, the most common is brain involvement (leptomeningeal “angioma”) associated with facial birthmarks (Port-wine stains), typically in the trigeminal nerve area. Other medical features are associated such as convulsions, stroke-like episodes, hemiparesis, visual field defects, cognitive deterioration, and developmental delays involving language and behavior.

Objectives: Given its rarity and complexity, many physicians are unaware of this disease as well as its complications, so this monography aims at reviewing and integrating current knowledge about Sturge-Weber syndrome, gathering information for a better understanding of this disease.

Methodology: The methodology used was based on a literature review of scientific articles, using electronic databases and search engines such as PubMed, ScienceDirect and MedScape. Articles were included with no time limit regarding the date of publication and were subsequently selected based on the relevance of the content (number of citations). Follow-up of the clinical trials on Sturge-Weber syndrome was also carried out on the “clinical trials” portal.

Conclusion: Due to the unpredictable clinical course of Sturge-Weber syndrome and manifestations in several areas, the need for a multidisciplinary approach arises in order to offer the patients a more holistic view of their illness, originating into a better treatment and monitoring of its progression. A clinical evolution in this disease is necessary to improve the prognosis of these patients. However, this development does not only need an increase in theoretical and practical knowledge, but also in improving communication among the different medical branches. Thus, it is imperative to create new evidence-based guidelines on holistic care and surveillance of individuals affected with Sturge-Weber syndrome.

Keywords

Sturge-Weber syndrome; Encephalotrigeminal Angiomatosis; GNAQ mutation; Port wine stain; Seizures.

Índice

Resumo	ix
Abstract	xi
Lista de Figuras.....	xv
Lista de Tabelas	xvii
Lista de Acrónimos	xix
1. Introdução	1
2. Metodologia	3
3. Síndrome de Sturge-Weber	5
3.1. Contextualização histórica	5
3.2. Epidemiologia	5
3.3. Embriologia	6
3.4. Considerações genéticas	6
3.5. Neuropatologia	9
3.6. Apresentação clínica	10
3.6.1. Manifestações dermatológicas	10
3.6.2. Manifestações neurológicas.....	11
3.6.3. Manifestações neuropsicológicas	12
3.6.4. Manifestações oftalmológicas	14
3.6.5. Manifestações endócrinas	15
3.6.6. Manifestações orais	16
3.7. Diagnóstico diferencial	17
3.8. Diagnóstico	18
3.9. Abordagem terapêutica	22
3.9.1. Tratamento dermatológico	23
3.9.2. Tratamento neurológico.....	25
3.9.3. Tratamento neuropsicológico	28
3.9.4. Tratamento oftalmológico	28
3.9.5. Tratamento craniomaxilofacial	30
3.10. Terapêuticas promissoras	31
3.10.1. Compostos que induzem a expressão de fibronectina ao nível normal	31
3.10.2. Compostos que melhoram o glaucoma	31
3.10.3. Compostos que podem reduzir as calcificações cerebrais na SSW.....	32
3.10.4. Compostos com potencial anticonvulsivo	32
4. Conclusão	33
Bibliografia	35

Lista de Figuras

Figura 1 - Diagrama das vias moleculares provavelmente envolvidas pela mutação R183Q do gene GNAQ.	7
Figura 2 - Mutação somática da síndrome Sturge-Weber versus marca de nascença vinho do Porto isolada.	8
Figura 3 - Mancha vinho do Porto consoante a idade.	10
Figura 4 - Vias moleculares envolvidas em três distúrbios neurocutâneos: Esclerose Tuberosa, Neurofibromatose tipo 1 e síndrome de Sturge-Weber.	17
Figura 5 - Diagnóstico da síndrome de Sturge-Weber	19
Figura 6 - Tratamento da síndrome de Sturge-Weber	23

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Classificação da Angiomatose Encefalotrigeminal, escala de Roach	1
Tabela 2 - Valor diagnóstico potencial de várias sequências de ressonância magnética na avaliação de pacientes SSW.....	21

Lista de Acrónimos

AC	Anidrase carbónica
AVC	Acidente vascular cerebral
BOLD	Nível dependente de oxigénio no sangue
DAM	Dieta de Atkins modificada
DC	Dieta cetogénica
EEG	Eletroencefalograma
ET	Esclerose tuberosa
FLAIR	Recuperação de inversão atenuada por fluido
FSC	Fluxo sanguíneo cerebral
GPCR	Recetor acoplado à proteína G
Hb	Hemoglobina
Hb-Vs	Vesícula de hemoglobina
HIF	Fator induzido por hipoxia
HVP	Hemisferotomia vertical-parasagital
IAC	Inibidor da anidrase carbónica
LCP	Laser de corante pulsado
MEC	Matriz extracelular
MVP	Mancha vinho do Porto
NF1	Neurofibromatose tipo 1
PET	Tomografia por emissão de positrões
PIO	Pressão intraocular
PVE	Pressão venosa episcleral
QTP	Quadrantectomia posterior
RM	Ressonância magnética
SDAH	Síndrome de défice de atenção e hiperatividade
SPECT	Tomografia computadorizada por emissão de fóton único
SSW	Síndrome de Sturge-Weber
TC	Tomografia computadorizada
TFD	Terapia fotodinâmica
VEGF	Fator de crescimento endotelial vascular
VHL	Síndrome de von Hippel Lindau
XP	Xeroderma pigmentoso

1. Introdução

A síndrome de Sturge-Weber, também chamada de Angiomatose Encefalotrigeminal, é uma doença congénita rara com um amplo espectro de manifestações clínicas, que pode variar desde envolvimento cerebral associado a marcas de nascença faciais, envolvimento apenas da pele, ou envolvimento cerebral isolado, podendo todas elas ter ou não presente glaucoma. (1)

Desta forma, a Angiomatose Encefalotrigeminal divide-se em três tipos, escala de Roach (Tabela 1):

- Tipo I: angioma facial e leptomeníngeo; pode ter glaucoma (síndrome clássica de Sturge-Weber);
- Tipo II: angioma apenas facial (sem envolvimento do sistema nervoso central); pode ter glaucoma;
- Tipo III: angioma leptomeníngeo isolado; geralmente sem glaucoma. (2)

Tabela 1 - Classificação da Angiomatose Encefalotrigeminal, escala de Roach (adaptado de Sudarsanam A, Ardern-Holmes SL).

Tipo	Angioma facial	Angioma leptomeníngeo	Glaucoma
I ^a	+	+	+/-
II	+	-	+/-
III	-	+	-/+ ^b

^a Síndrome de Sturge-Weber clássica

^b Geralmente não presente

A fim de simplificar o entendimento desta patologia, esta monografia incidirá essencialmente na Angiomatose Encefalotrigeminal de tipo I, a síndrome de Sturge-Weber clássica, porém, é de salientar a existência dos outros dois tipos.

A síndrome de Sturge-Weber clássica caracteriza-se pela associação de uma malformação vascular no cérebro (angioma leptomeníngeo) com uma malformação vascular na face (mancha vinho do Porto), tipicamente na região do nervo trigémeo. (3,4)

As malformações vasculares cerebrais são frequentemente unilaterais (do mesmo lado da marca de nascença vinho do Porto), mas também podem ocorrer bilateralmente, o que confere um pior prognóstico. As manifestações clínicas incluem convulsões, episódios tipo acidente vascular cerebral (AVC), cefaleia, hemiparesia, defeitos no campo visual, deterioração cognitiva e atrasos no desenvolvimento comprometendo a linguagem e o comportamento. A maioria das crianças desenvolve-se normalmente por algum período de tempo até ao início das

Síndrome de Sturge-Weber: um desafio multidisciplinar

convulsões. Juntamente com as malformações capilar-venosas leptomeníngicas, também podem ser vistas malformações corticais, como displasia cortical focal ou polimicrogiria. A atrofia cerebral, a calcificação e os défices clínicos podem ser progressivos, particularmente em bebés e crianças pequenas. Os problemas posteriores podem incluir deficiências de aprendizagem específicas, distúrbio de défice de atenção e deficiências hormonais (por exemplo, hormona de crescimento e hormona tiroideia). (5)

As estimativas de prevalência variam entre 1 em 20 000-50 000 nados-vivos. Manchas vinho do Porto isoladas são muito comuns. Aproximadamente 3 em cada 1000 bebés nascem com estas, geralmente localizadas na face, cabeça e pescoço. A mutação que causa a síndrome de Sturge-Weber é uma mutação de mosaicismo somático no gene GNAQ. Inesperadamente, a mesma mutação R183Q no GNAQ é subjacente à mancha vinho do Porto isolada. O momento da mutação durante o desenvolvimento fetal provavelmente determina a extensão do envolvimento da síndrome de Sturge-Weber. (6)

Devido ao seu curso clínico imprevisível e manifestações em diversas áreas, surge a necessidade de uma abordagem multidisciplinar, a fim de oferecer ao paciente uma visão mais holística da sua doença, traduzindo-se numa abordagem mais adequada e melhor acompanhamento da sua progressão. (7)

Dada a sua raridade e complexidade, muitos médicos desconhecem esta doença, assim como as suas complicações, pelo que esta monografia tem como objetivo rever e integrar os conhecimentos atuais sobre a síndrome de Sturge-Weber, reunindo informações para uma melhor compreensão desta patologia.

2. Metodologia

Para a realização desta dissertação recorreu-se, na sua grande maioria, à revisão bibliográfica de artigos científicos entre março e setembro de 2018. O principal motor de busca utilizado foi a “*PubMed*” dado o seu impacto e credibilidade na comunidade científica médica, contudo, também se utilizaram outros motores de busca como “*ScienceDirect*” e “*Medscape*”. Foram ainda utilizados alguns livros de reconhecido mérito científico.

A pesquisa foi conduzida em língua inglesa e incluiu principalmente os seguintes termos: “*Sturge-Weber Syndrome*”, “*Encephalotrigeminal Angiomatosis*”, “*GNAQ mutation*”, “*Port wine stain*”, “*Seizures*”.

Os artigos foram incluídos sem limite temporal relativamente à data de publicação e, posteriormente, selecionados com base na relevância do conteúdo (número de referências).

Foi também realizado um acompanhamento dos ensaios clínicos sobre a síndrome de Sturge-Weber no portal “*clinical trials*” até ao dia 31 de janeiro de 2019.

3. Síndrome de Sturge-Weber

3.1. Contextualização histórica

William Allen Sturge descreveu pela primeira vez, em 1879, a associação de uma mancha de nascença a convulsões. (8) Sturge denominou a mancha característica destes pacientes de “mancha vinho do Porto”, e levantou a hipótese de que o envolvimento neurológico desta doença era causado por uma lesão na superfície do cérebro do mesmo lado da mancha. (9) Esta especulação foi mantida com ceticismo até que a prova patológica foi fornecida por Siegfried Kalischer, em 1901. (2) Em 1922, Parkes Weber descreveu importantes características radiológicas incluindo a calcificação intracraniana, chamando também à atenção da presença de atrofia cerebral “esclerosante”. (10) O termo “Síndrome de Sturge-Weber” (SSW) foi criado, em 1935, pelo professor Hilding Bergstrand, dando o merecido reconhecimento aos dois médicos anteriores. (2)

Em 1987, para explicar a patogênese de diversas síndromes com manifestações cutâneas, incluindo a síndrome de Sturge-Weber, Rudolf Happle formulou o princípio da mutação do mosaicismo somático. Dado o envolvimento localizado e assimétrico, assim como a ocorrência esporádica, sem um padrão de herança familiar, a SSW provavelmente seria causada por uma mutação após a concepção, ou seja, aquando do desenvolvimento fetal, numa célula precursora. Esta hipótese foi fundamental para a explicação da fisiopatologia da SSW, uma vez que o mecanismo proposto ditava a abordagem necessária para a descoberta da mutação em causa: a comparação do DNA de uma área afetada com o de uma área não afetada do corpo. (11)

Historicamente, a SSW foi categorizada como uma facomatose, tal como a Neurofibromatose tipo 1 (NF1), a Esclerose tuberosa (ET), a Síndrome de von Hippel Lindau (VHL) e o Xeroderma pigmentoso (XP). Estas doenças são congénitas e caracterizadas por lesões cutâneas, manifestações neuro-oftálmicas e, por vezes, pela formação de tumores. A recente descoberta de mutações somáticas no gene GNAQ mostra que a SSW também é causada por uma mutação num gene que em alguns contextos é um oncogene, embora esta síndrome não esteja tipicamente associada à formação de tumores. (12)

3.2. Epidemiologia

A mancha vinho do Porto (MVP) ocorre em 3/1000 nados-vivos, contudo apenas 10-20% destes manifestam glaucoma ou angioma leptomeníngeo. A SSW é considerada uma doença rara, o que dificulta a existência de uma boa base de dados para calcular a sua prevalência, todavia estima-se que seja de 1/20 000-50 000 nados-vivos. Os estudos remetem para que esta doença atinja valores semelhantes em ambos os sexos, não existindo diferenças raciais. (13)

3.3. Embriologia

Do ponto de vista do desenvolvimento, o angioma encontrado na SSW tem sido sugerido como uma mutação embriológica que resulta na falha da maturação e regressão adequada do plexo venoso cefálico primitivo durante o primeiro trimestre de desenvolvimento. Foi sugerido que, nesta fase, a proximidade embriológica da ectoderme, destinada a formar a porção superior da pele facial, à porção do tubo neural que irá formar a área parieto-occipital do cérebro, pode explicar a associação entre a MVP facial e o angioma leptomeníngeo. (14)

O dano cerebral associado à síndrome de Sturge-Weber, comumente descrito como atrofia cerebral e calcificação nos primeiros meses de vida, pode desenvolver-se logo no início do segundo trimestre, no momento da migração neuronal e organização cortical. De facto, o desenvolvimento do córtex humano é dividido em três estádios sobrepostos, incluindo a proliferação de células-tronco em neuroblastos ou células gliais, migração da matriz periventricular para o córtex em desenvolvimento e organização cortical em seis camadas. Mesmo que alguns estádios se possam sobrepor neste processo dinâmico, o estádio da organização cortical varia entre a 16^a e a 24^a semana de gestação. Lesões isquémicas vasculares ocorridas nesse estádio têm sido reconhecidas como um importante contribuinte para a gênese da polimicrogiria. O achado patológico de uma camada necrótica em pacientes com polimicrogiria em camadas sustenta a teoria de que essa displasia cortical representa uma forma de lesão clástica. (15)

3.4. Considerações genéticas

A síndrome de Sturge-Weber é causada por uma mutação em mosaico somático pós-zygótica, no gene GNAQ (c.548G>A; p.R183Q), um gene crítico para o desenvolvimento de vasos sanguíneos, mapeado no cromossoma 9q21. (5,16)

O GNAQ codifica para Gαq, uma subunidade alfa da proteína G heterotrimérica. (17) As proteínas G heterotriméricas são compostas por três subunidades, α, β e γ, e atuam como transdutores de sinal quando acopladas a receptores transmembranares numa gama diversa de vias de sinalização. (18) Os receptores acoplados à proteína G (GPCRs) incluem certos receptores de serotonina e glutamato, receptores de endotelina-1, receptores tipo 1 de angiotensina 2, receptores α-1 adrenérgicos e receptores tipo 1A e 1B de vasopressina, que são importantes para o desenvolvimento e função vascular; todavia os relevantes para a SSW ainda não são conhecidos. (1)

A proteína G heterotrimérica ativa as vias a jusante, incluindo as vias RAS, ERK e mTOR (Figura 1). (5) Prevê-se que a mutação afete a eficiência da auto-hidrólise no local de ligação GTP-GDP da Gαq, resultando na superativação constitutiva das vias a jusante. (12) A expressão de fatores de angiogénese, como fator de crescimento endotelial vascular, fator induzível por

hipoxia $\alpha 1$ e fibronectina é alterada. Esses fatores provavelmente desempenham um papel importante na fisiopatologia da SSW. (5)

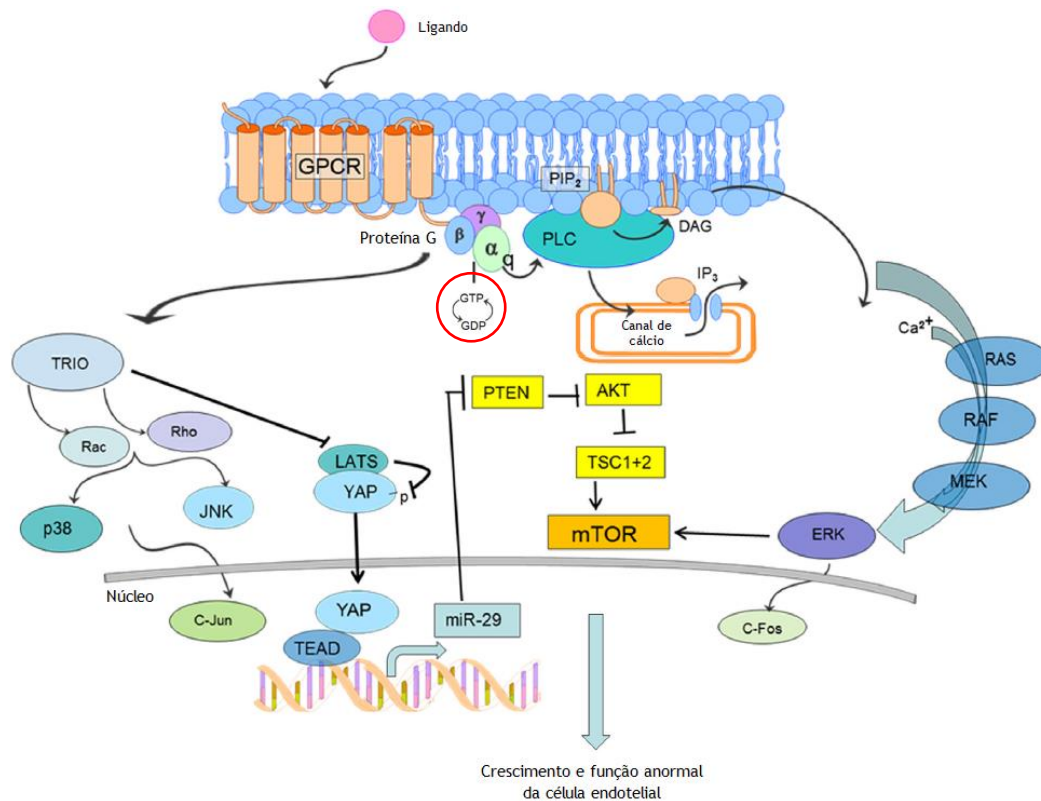


Figura 1 - Diagrama das vias moleculares provavelmente envolvidas pela mutação R183Q do gene GNAQ. Ca^{2+} , cálcio; DAG, diacilglicerol; ERK, quinase regulada por sinal extracelular; GDP, guanosina difosfato; GPCR, recetor acoplado à proteína G; GTP, guanosina trifosfato; IP_3 , inositol trifosfato; JNK, quinase c-Jun n-terminal; mTOR, proteína alvo da rapamicina em mamíferos; PIP2, fosfatidilinositol 4,5-bifosfato; PLC, fosfolipase C; PTEN, fosfatase homóloga à tensina. (adaptado de Comi AM)

A célula de origem afetada pela mutação ainda não é conhecida. (19) Pesquisas recentes mostraram que as células endoteliais das malformações capilares são enriquecidas em mutações GNAQ e são provavelmente responsáveis pelo mecanismo subjacente a estas. (20) Especula-se que a mutação GNAQ cause algum tipo de disfunção endotelial, que por sua vez leva à estrutura vascular anormal e, talvez, à interação anormal com células adjacentes. Os vasos anormais nas leptomeninges e córtex podem levar a interações neuro-vasculares defeituosas, o que poderia, por sua vez, contribuir para a malformação cortical, epileptogênese e, finalmente, défices neurológicos. (21)

Curiosamente, as mutações do GNAQ são encontradas em indivíduos que têm o espectro completo da SSW com envolvimento da pele, olhos e cérebro, bem como em pacientes com marcas de nascença vinho do Porto isoladas e sem envolvimento cerebral ou ocular. (5) É provável que seja o momento do desenvolvimento em que ocorre a mutação que irá influenciar

Síndrome de Sturge-Weber: um desafio multidisciplinar

o fenótipo e a gravidade da doença. (22) Caso a mutação de mosaico somático ocorra numa célula precursora inicial, esta acometerá mais estruturas (cérebro, pele e olhos), resultando na síndrome de Sturge-Weber (Figura 2). Por outro lado, se esta ocorrer mais tarde no desenvolvimento fetal, após essas estruturas se terem separado, tem um impacto mais limitado, por exemplo, apenas na pele para marcas de nascença isoladas e não sindrómicas, ou apenas no cérebro, no caso daqueles pacientes com a variante da síndrome de Sturge-Weber sem envolvimento da pele ou dos olhos. (11)

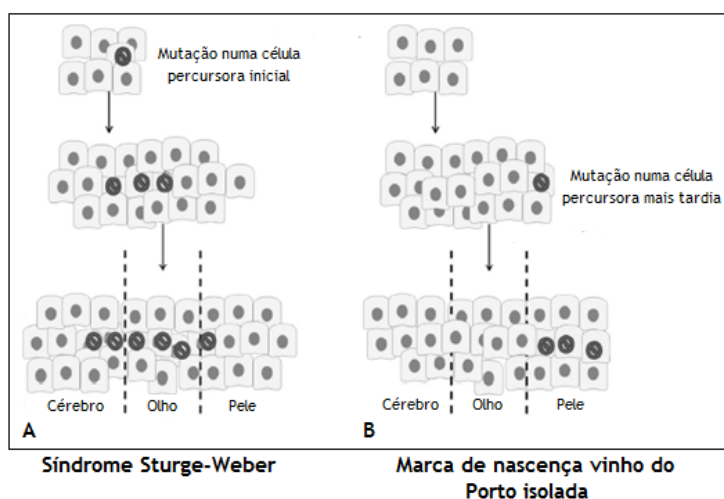


Figura 2 - Mutação somática da síndrome Sturge-Weber versus marca de nascença vinho do Porto isolada. (A) Quando a mutação somática no GNAQ ocorre numa célula precursora inicial, a mutação afetará diversas estruturas, incluindo o cérebro, pele e olhos, resultando no espectro total da síndrome de Sturge-Weber. (B) Quando a mutação somática no GNAQ ocorre numa célula precursora mais tardia, a mutação tem um impacto mais restrito, manifestando-se, por exemplo, apenas como uma marca de nascença vinho do Porto isolada. (adaptado de Comi AM)

Também tem sido estudada uma associação entre a gravidade da doença e a frequência do alelo mutante nas células endoteliais (ou seja, os pacientes com lesões piores tiveram uma maior frequência de alelos mutantes). (23) Se essa observação se mostrar verdadeira, poderia ser realizada na infância uma biópsia para prever a história natural da lesão. Por exemplo, se a frequência alélica mutante de células endoteliais fosse alta, então seria esperado que o paciente tivesse uma maior progressão da doença e um prognóstico menos favorável.

Mutações no GNAQ que levam a uma substituição Q209L têm demonstrado causar melanoma uveal, um tumor altamente agressivo, e nevos azuis. Isso estabelece o GNAQ como um oncogene de ação dominante nos melanócitos. A mesma mutação R183Q no GNAQ (assim como as mutações R183C e R183H no parálogo GNA11) também é uma causa relativamente rara de melanoma uveal e de nevos azuis. Comparada à mutação R183Q, a mutação Q209L foi mais hiperativa nas vias a jusante. Como a mesma mutação pode resultar num tumor ou numa malformação vascular, este fenómeno quase certamente se relaciona a diferenças no tipo de célula mutada (melanócito vs. célula vascular). (12)

3.5. Neuropatologia

O envolvimento cerebral da síndrome de Sturge-Weber é caracterizado pelo aumento do número de vasos leptomenígeos dilatados na superfície do cérebro. (12) As áreas de malformação capilar são descritas como malformações vasculares do tipo capilar venoso. (20) O tecido cerebral subjacente pode exibir atrofia com deposição cortical e subcortical de cálcio frequentemente em torno dos vasos sanguíneos. (11)

A calcificação cerebral pode resultar das condições anóxicas nas células endoteliais e epiteliais, assim como do aumento da permeabilidade da barreira hematoencefálica. A rotura dessa barreira é sugerida pelo realce do contraste na imagem cerebral e pela importante dilatação do sistema venoso. (13)

Os vasos de drenagem cortical estão diminuídos; no entanto, como o tecido cerebral inicialmente não é atrofiado, torna-se assim ao longo do tempo, não está claro se essa observação é primária à condição ou se é secundária à perda de tecido cerebral. Gliose e perda de neurónios corticais também são descritas. (11)

Estudos histopatológicos (24,25), também relatam que a inervação vascular da MVP e do córtex da SSW é anormal e provavelmente contribui para o fluxo sanguíneo prejudicado e função vascular. Os vasos malformados da SSW são inervados apenas por fibras nervosas simpáticas noradrenérgicas ricas em tirosina hidroxilase e neuropeptido Y. Os autores hipotetizaram que a inervação noradrenérgica desses vasos corticais poderia prejudicar as respostas vasculares à hipotensão e convulsões. (12)

Especula-se que haja uma redução do fluxo sanguíneo cortical derivado à estase venosa e à hipertensão devido a vasos corticais malformados, bem como à trombose venosa. (26) Desta forma, uma teoria para explicar a epileptogénese em pacientes com epilepsia associada à SSW é a isquemia crónica em áreas corticais afetadas pela angiomatose leptomenígea. (27,28)

Há também evidências de que as malformações vasculares intracranianas na SSW não são lesões estáticas, podem sofrer remodelação dinâmica. (29) Indivíduos com SSW demonstraram ter mais fatores vasculares na urina do que os controlos normais. (30) Além disso, a expressão do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) está aumentada nos neurónios corticais e na glia subjacente aos vasos leptomenígeos anormais, e a expressão de VEGFR-1, VEGFR-2, HIF-1a e HIF-2a está aumentada nas células endoteliais dos vasos leptomenígeos anormais, indicando que a hipoxia tecidual crónica e o VEGF podem estar envolvidos na remodelação vascular dinâmica. Dado que a estimulação da via RAS-RAF-MEK-ERK pode aumentar tanto o VEGF quanto a atividade do fator induzido por hipoxia (HIF), a mutação somática subjacente provavelmente tem também um papel na remodelação vascular. (11)

3.6. Apresentação clínica

3.6.1. Manifestações dermatológicas

Uma das principais características da síndrome de Sturge-Weber é a mancha vinho do Porto (angiomatose facial). A MVP está localizada na face, frequentemente na área do nervo trigêmeo, e é detetada em 87-90% dos casos. Está presente ao nascimento, crescendo proporcionalmente com a criança. Na infância é classicamente clara, cor-de-rosa, tendo tendência a escurecer progressivamente para roxo avermelhado. Pode ser isolada, com bordos bem definidos, ou pode ser bastante difusa. Geralmente tem distribuição unilateral acompanhando um ou mais segmentos do nervo trigêmeo, contudo o envolvimento bilateral ou lesão noutras partes do corpo pode ocorrer. A extensão da lesão sobre a linha média é observada em 50% dos pacientes e envolvimento bilateral em 33% dos casos. (31)



Figura 3 - Mancha vinho do Porto consoante a idade. (a) Aparência clínica de uma mancha vinho do Porto numa criança de 3 meses de idade. (b) Aspeto clínico de uma mancha vinho do Porto na face de um homem de 40 anos de idade. A cor da mancha vinho do Porto escurece gradualmente para um tom avermelhado durante a idade adulta jovem e depois para roxo avermelhado durante a meia-idade. Além disso, a superfície da mancha vinho do Porto pode tornar-se elevada com o envelhecimento e com lesões nodulares. (adaptado de Rikihisa N, Watanabe S, Saito Y, Sakai H)

A MVP pode ocorrer em pacientes não síndrómicos, esta manifesta-se em 0,3% dos recém-nascidos, mas apenas uma pequena percentagem de crianças com hemangiomas também tem SSW. (27) Um paciente com malformação capilar em qualquer parte da face tem aproximadamente 8% de risco de ter síndrome de Sturge-Weber, contudo o risco de existir hemangioma pial correlaciona-se com a localização da MVP. (11) As manchas vinho do Porto que afetam toda a distribuição V1 (divisão oftálmica do nervo trigêmeo) são fortemente preditivas de distúrbios neurológicos e/ou oculares subjacentes (78%), nomeadamente as que envolvem a testa, pálpebra superior e inferior. (2,12) O risco aumenta com o tamanho da marca de nascença: para cerca de 25% naqueles em que esta cobre a maior parte de um lado da face e para 35% quando a maioria dos dois lados da face está envolvida. (11)

O tamanho da MVP facial correlaciona-se com o tamanho ipsilateral e a gravidade do envolvimento cerebral observado na ressonância magnética (RM) do cérebro. Além disso, a maior extensão de MVP facial está associada a um comprometimento neurológico mais grave. A extensão e o padrão da mancha de nascença em bebês pré-sintomáticos com envolvimento cerebral conhecido é um dos critérios usados para selecionar bebês com alto risco de desenvolver convulsões. (32,33)

3.6.2. Manifestações neurológicas

A angiomatose leptomeníngea acomete mais frequentemente o lobo parietal e occipital, embora qualquer área do cérebro possa estar envolvida. Geralmente apresenta-se do mesmo lado da MVP, contudo é de salientar que malformações venosas intracranianas podem manifestar-se na ausência de angioma facial (SSW atípica ou SSW tipo III). (27)

O curso clínico da SSW é variável, mas é normalmente marcado por problemas neurológicos progressivos, como convulsões, hemiparesia, cefaleia e episódios tipo acidente vascular cerebral. Os sinais e sintomas tendem a estabilizar após um período de tempo. (2)

O dano precoce grave de um hemisfério pode facilitar a reorganização funcional do hemisfério contralateral intacto. No caso de acometimento intracraniano bilateral, é mais provável que esse processo seja significativamente prejudicado, o que explica o pior quadro clínico geral nesses pacientes. Ainda assim, embora o desfecho clínico geral dos pacientes com envolvimento bilateral seja frequentemente pior, há uma parcela significativa (aproximadamente 50%) desse grupo que pode alcançar um controle relativamente bom das manifestações neurológicas. Esse resultado é provavelmente devido ao envolvimento funcional lobar assimétrico, permitindo que pelo menos um lado do cérebro suporte as funções neurocognitivas. (34)

As convulsões ocorrem em 75-80% de todos os pacientes SSW e em mais de 90% dos pacientes com envolvimento cerebral bilateral. (20) Estas são frequentemente o primeiro sintoma da SSW. Embora as convulsões possam ocorrer em qualquer idade, o início geralmente ocorre na primeira infância. (27) Aproximadamente 75% dos pacientes começam a ter convulsões no primeiro ano de vida e 90% nos primeiros 2 anos de vida. (12) Antes do início dos sintomas, os bebês geralmente desenvolvem-se normalmente, porém um subgrupo de pacientes desenvolve lateralidade precoce ou preferência visual antes do início das convulsões. (1) A maioria das convulsões iniciais é tipicamente focal com características motoras contralaterais ao angioma leptomeníngeo. (13) Muitas das vezes evoluem para convulsões tônico-clônicas generalizadas, podendo também estar presentes espasmos infantis, crises mioclônicas ou convulsões atônicas. (27)

As convulsões podem ser sutis, e o reconhecimento imediato de um episódio epilético é importante, dado que convulsões prolongadas e mal estar epilético estão frequentemente

presentes. Cerca de 30% dos casos podem apresentar crises epiléticas durante episódios febris, havendo uma suscetibilidade aumentada para convulsões induzidas por febre em qualquer idade. Tipos incomuns de crises, como o riso ictal, também foram descritos em pacientes com SSW. (20)

Alguns pacientes com SSW podem apresentar grupos iniciais de eventos epiléticos frequentes e, em seguida, permanecer livres de crises por vários meses ou anos. (20)

Quando as convulsões iniciam aos 7 meses de idade ou antes predizem um déficit motor subsequente, que também está associado ao envolvimento do lobo frontal, o local do córtex motor. (35,36)

A hemiparesia desenvolve-se frequentemente de forma aguda no momento do início das convulsões. O membro parético por vezes não se desenvolve normalmente, tornando-se atrofiado. O mecanismo que causa a perda progressiva da função motora é desconhecido. Uma teoria aponta para o efeito cumulativo de episódios trombóticos repetidos dentro da malformação leptomeníngea, ou alteração crónica do fluxo sanguíneo. Por outro lado, em muitos pacientes a hemiparesia é leve, resultando em marcha funcional, capacidade de correr e uso do membro afetado. (27)

Nesta síndrome é comum a existência de cefaleias, nomeadamente enxaquecas. Os episódios de cefaleia podem durar vários dias. A neuroimagem durante o período sintomático é sugestiva de hiperperfusão tardia, hipermetabolismo, aumento do distúrbio leptomeníngeo com estase venosa na área afetada e extravasamento vasogénico de plasma e neuropéptidos para o espaço subaracnoideu. Essas alterações de imagem podem desaparecer completamente após a recuperação do episódio de cefaleia. É de salientar que convulsões podem desencadear cefaleias, assim como cefaleias podem desencadear convulsões. (2)

Pacientes com SSW também podem desenvolver episódios tipo acidente vascular cerebral que causam défices neurológicos transitórios que geralmente duram vários dias ou semanas. Esses episódios podem ocorrer espontaneamente, acompanhar um grupo de convulsões ou preceder uma enxaqueca ou convulsão. (27)

3.6.3. Manifestações neuropsicológicas

As deficiências neuropsicológicas na síndrome de Sturge-Weber variam de leves a moderadas dificuldades de aprendizagem, problemas de atenção, défices sociais, a deficiências intelectuais muito mais significativas. (11)

Cerca de 83% dos pacientes com SSW apresenta problemas cognitivos. O atraso psicomotor é variável e parece relacionado à idade precoce do aparecimento das convulsões e à sua gravidade. Dois terços dos pacientes exibem atraso psicomotor na infância e cerca de 50% têm um retardo mental significativo na infância. (13) A extensão do dano cortical, hipometabolismo

talâmico, bem como a perda de substância branca ipsilateral ao angioma foram fortes preditores de comprometimento da função cognitiva. (34)

As lesões precoces do hemisfério esquerdo podem ter um efeito funcional mais pronunciado nas regiões homotópicas contralaterais do que as lesões do hemisfério direito; este efeito pode contribuir para a preservação relativa da função de fala, ao mesmo tempo que interfere com as capacidades visuo-espaciais na SSW unilateral do hemisfério esquerdo. A lesão hemisférica unilateral precoce e grave pode facilitar a mudança de função para o hemisfério não afetado. A maioria dos dados demonstra um deslocamento efetivo da função de linguagem da esquerda para a direita. Existem especulações de que o hemisfério direito (ou não dominante), particularmente no início da vida, pode conter circuitos de linguagem num estado inativo ou inibido. Essas áreas corticais podem existir como áreas não específicas ou “silenciosas”, que podem ser recrutadas para uma dada função associada à falha neural focal. O hemisfério direito pode ter mais “áreas silenciosas” do que o hemisfério esquerdo, e isso pode ajudar a explicar a aparente reorganização inter-hemisférica das funções da linguagem em crianças com lesão do hemisfério esquerdo, juntamente com a falta (ou escassez) de reorganização inter-hemisférica das funções espaciais visuais. (37)

O efeito das crises precoces sobre o padrão de déficit de quociente de inteligência (QI) parece depender do lado do envolvimento cerebral: as convulsões do hemisfério esquerdo afetam predominantemente o QI não verbal, enquanto as convulsões em crianças com envolvimento no hemisfério direito têm um efeito mais global no QI. (35)

Além do lado, do tempo e da extensão das lesões unilaterais precoces, fatores adicionais, como a gravidade das convulsões, também podem afetar o resultado neurocognitivo. A presença de convulsões está associada a uma maior gravidade (ou maior frequência) de comportamento disruptivo, problemas no funcionamento social e dificuldades acadêmicas e cognitivas. As convulsões também estão associadas a uma taxa muito maior de encaminhamento para serviços de educação especial. A base da relação entre convulsões e disfunção cognitiva e comportamental não é clara. A presença de convulsões pode ser um marcador para a gravidade da neuropatologia subjacente ou as próprias convulsões podem contribuir para uma deterioração do estado neurológico. Fármacos anticonvulsivos também podem interferir com o funcionamento cognitivo, acadêmico e comportamental. (38)

As convulsões, juntamente com outras condições médicas crônicas da infância, também criam *stress* psicossocial para o paciente e para a família. As convulsões são imprevisíveis e estigmatizantes e, conseqüentemente, aumentam a ansiedade e distorcem as interações com o meio social, afetando negativamente o desenvolvimento social e emocional. As crianças com SSW têm ainda de lidar com preocupações estéticas, sequelas médicas e as conseqüências gerais da doença. (39)

Além dos riscos para dificuldades intelectuais, os achados atuais sugerem que a maioria dos indivíduos com SSW pode apresentar dificuldades de funcionamento adaptativo. (40) A

extensão do desenvolvimento vascular cortical anormal e/ou calcificação cortical pode ser responsável por variações no funcionamento adaptativo. (41)

Existe também uma alta prevalência de Síndrome de Déficit de Atenção e Hiperatividade (SDAH), Transtorno do Espectro Autista, e de distúrbios do sono em crianças e jovens com SSW. (42)

3.6.4. Manifestações oftalmológicas

Aproximadamente 50% dos pacientes com SSW apresentam alterações oculares patológicas, geralmente ipsilaterais à MVP, envolvendo a pálpebra, a câmara anterior, a córnea, a coróide e a retina. A presença de MVP pode envolver a pálpebra e desencadear alterações patológicas no fluxo sanguíneo ocular. A conjuntiva bulbar pode mostrar uma área difusa ou localizada de coloração rosada devido ao aumento da vascularização conjuntival. A dilatação dos vasos episclerais pode ser observada em aproximadamente metade dos pacientes SSW. (43)

As complicações oculares mais frequentes na SSW são: glaucoma, hemangioma coroidal, hemangioma episcleral, heterocromia de íris, buftalmismo e degeneração do pigmento da retina. (44) A combinação de comprometimento da acuidade visual e dos campos visuais devido à patologia multifatorial pode ser esperada em pacientes com SSW e pode ser muito invalidante. (45) Assim que a SSW é suspeita ou documentada pela primeira vez, uma avaliação oftalmológica completa é essencial para descartar envolvimento oftalmológico, principalmente glaucoma, uma vez que o olho da criança pode ser rapidamente danificado, resultando em diminuição da função visual: miopia, anisometropia, ambliopia, estrabismo, defeitos de campo, alterações degenerativas na retina e descolamento da retina e, finalmente, perda visual mais grave. (13)

O glaucoma é a complicação ocular mais comum na SSW, afetando 30 a 70% dos pacientes. (46) Estudos (46,47) relataram que 12,2 a 26,0% dos pacientes com envolvimento parcial ou total da V1 apresentam glaucoma. O olho afetado por glaucoma tende a ser quase sempre ipsilateral à MVP e o risco de glaucoma é maior quando a MVP envolve ambas as pálpebras, em oposição à pálpebra superior, 72% e 21%, respetivamente. (48)

O glaucoma em pacientes SSW mostra um pico bimodal em relação à idade de desenvolvimento da doença: 60% desenvolvem glaucoma na infância, quando os olhos são suscetíveis ao aumento da pressão intraocular (PIO), tornando-se buftálmicos, e 40% desenvolvem glaucoma no final da infância ou início da idade adulta. (46)

Várias hipóteses foram propostas para os mecanismos patogênicos que levam ao desenvolvimento do glaucoma na SSW. As principais teorias sobre a patogênese do glaucoma em pacientes SSW incluem:

- 1) Obstrução mecânica devido a malformação congênita do ângulo da câmara anterior, levando ao aumento da resistência ao fluxo de humor aquoso;
- 2) Aumento da pressão venosa episcleral (PVE) devido a *shunts* arteriovenosos nos hemangiomas episclerais;
- 3) Hipersecreção de fluidos pelo corpo ciliar ou pelos hemangiomas coroidais;
- 4) Hemodinâmica anormal da episclera e do ângulo da câmara anterior devido ao envelhecimento prematuro da malha trabecular/complexo do canal de Schlemm, como observado na SSW associada ao glaucoma de início tardio. (49)

A patogênese do glaucoma é complexa, incluindo diferentes mecanismos interligados que mudam o seu papel com o envelhecimento. De fato, nas formas congênitas e de início precoce do glaucoma, as malformações angulares desempenham um papel crucial. No glaucoma de início tardio, um aumento na PVE, provavelmente relacionado à hipertrofia progressiva e à dilatação das veias episclerais, tem um papel patogênico importante. (43)

Além do glaucoma, outras anomalias também são associadas à SSW, nomeadamente anomalias do segmento posterior do olho como o hemangioma da coróide. Os hemangiomas da coróide podem ser clinicamente divididos em formas localizadas e difusas, mas em pacientes com SSW é a forma difusa que é tipicamente vista. Clinicamente, a oftalmoscopia mostra uma aparência vermelho vivo ou vermelho-alaranjada do fundo, relacionada com o aumento de vasos coróides bem formados, enquanto os hemangiomas aparecem como áreas difusas ou localizadas com uma cor vermelho escura. A alteração nos vasos coróides leva a complicações graves da retina e, eventualmente, resulta em perda visual permanente. (49)

A presença de hemangiomas coroidais é frequentemente assintomática; no entanto, a coróide pode tornar-se significativamente mais espessa, constituindo um risco aumentado para o desenvolvimento de glaucoma. O aumento do risco de glaucoma na presença de hemangioma coróide persiste durante toda a vida do paciente. (50)

Hemorragia subretiniana, degeneração da retina, descolamento seroso da retina, degeneração de fotorreceptores, edema macular cistóide, descolamento seroso macular, vasos retinianos tortuosos e coloboma do disco ótico também têm sido descritos em pacientes com SSW. (43)

3.6.5. Manifestações endócrinas

Os pacientes com SSW têm uma prevalência aumentada de anormalidades endocrinológicas, nomeadamente deficiência da hormona de crescimento e hipotireoidismo. (31)

A deficiência da hormona de crescimento é geralmente observada na infância. (11) Estudos demonstraram que a deficiência de hormona do crescimento é até 18 vezes mais frequente nesses pacientes do que na população geral. Essa deficiência ocorre sem evidências imagiológicas de anomalias hipofisárias ou hipotalâmicas. (27)

Também foram relatados casos de hipopituitarismo parcial e hipotireoidismo central que podem estar relacionados com o uso de antiepiléticos. (27)

3.6.6. Manifestações orais

Intra-oralmente, os angiomas podem envolver lábios, mucosa bucal, palato, gengiva e assoalho da boca. Alterações orais ocorrem em 40% dos casos de SSW, envolvendo crescimento gengival e crescimento mandibular assimétrico, particularmente à medida que a criança cresce. Hipertrofia unilateral do alvéolo, granuloma piogénico, erupção prematura ipsilateral ou erupção retardada e má-oclusão são outras anormalidades relatadas. Existem também casos relatados de osteo-hipertrofia (supercrescimento benigno do osso). (51)

A grande frequência de manifestações orais na SSW exige ao médico dentista o conhecimento das características clínicas e modalidades de tratamento desta síndrome. (52)

A angiomatose intra-oral está presente em até 40% dos casos e varia de hiperplasia vascular leve a proliferação hemangiomatosa grave devido a aumentos anormais no componente vascular. (27) Como resultado dessas mudanças, a gengiva sangra em ligeira provocação ou trauma menor. (53)

O supercrescimento de tecidos moles e esqueleto associado tem recebido pouca atenção na literatura, contudo, a frequência de supercrescimento na SSW (60-83%) é semelhante à do glaucoma (65-77%) e das sequelas neurológicas (87-93%). Hipertrofia da mandíbula, placas pterigóides e fibroma ossificante juvenil foram descritos na SSW. O mecanismo para hipertrofia esquelética é desconhecido. Pode ser secundário ao aumento do fluxo sanguíneo, à produção de fatores de crescimento ou à malformação vascular intraóssea. (54)

Supercrescimento difuso de partes moles da testa, bochecha ou, mais frequente, dos lábios, pode necessitar de redução cirúrgica. O crescimento excessivo do esqueleto pode causar uma distorção maxilar ou deformidade. Os pacientes com SSW devem ser aconselhados acerca do risco de desenvolver diferentes tipos de supercrescimento facial, bem como a possível necessidade de correção cirúrgica. (54)

As marcas de nascença vinho do Porto envolvendo as vias aéreas devem levantar preocupações sobre uma possível apneia obstrutiva do sono, especialmente se a hipertrofia de tecido também estiver presente. A apneia obstrutiva do sono com dessaturações poderia piorar as queixas de cefaleia, um problema comum em crianças e adultos com síndrome de Sturge-Weber, e poderia contribuir para a deterioração neurológica ao longo do tempo no cenário da

SSW, onde imagens de perfusão e estudos de tomografia computadorizada por emissão de fóton único demonstraram comprometimento da perfusão cerebral nas regiões afetadas do cérebro. Portanto, pais ou parceiros devem ser questionados sobre o ronco ou obstrução durante o sono. Ronco crônico significativo, particularmente quando associado a episódios de obstrução, sono perturbado ou sonolência diurna, deve ser avaliado com um estudo do sono. (55)

A má higiene oral pode também levar ao aumento gengival inflamatório secundário e ao aparecimento de dentes cariados. Portanto, a educação do paciente e dos cuidadores juntamente com medidas de controlo deve ser rigorosamente seguida para minimizar ou prevenir esses problemas. Os pacientes com alterações orais devem ser submetidos periodicamente a exames da cavidade oral para procurar e prevenir qualquer complicações. (31)

3.7. Diagnóstico diferencial

A síndrome de Sturge-Weber é o terceiro distúrbio neurocutâneo mais comum após NF1 e ET. Estas três doenças têm um envolvimento genético muito próximo dado que afetam as mesmas vias (Figura 4), embora as mutações ocorram em locais diferentes. No entanto, clinicamente possuem diferenças e, ao contrário de NF1 e ET, a síndrome de Sturge-Weber não está associada a um risco aumentado de tumores. (11)

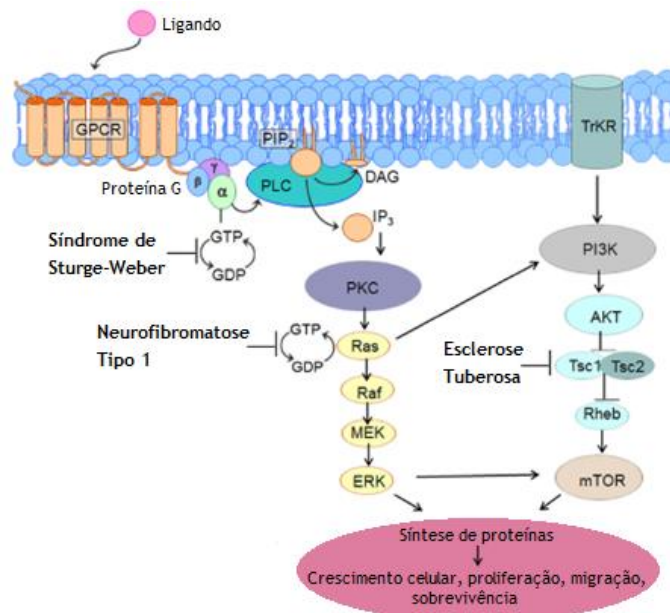


Figura 4 - Vias moleculares envolvidas em três distúrbios neurocutâneos: Esclerose Tuberosa, Neurofibromatose tipo 1 e síndrome de Sturge-Weber. DAG, diacilglicerol; ERK, quinase regulada por sinal extracelular; GDP, guanosina difosfato; GPCR, recetor acoplado à proteína G; GTP, guanosina trifosfato; IP₃, inositol trifosfato; mTOR, proteína alvo da rapamicina em mamíferos; PI3K, fosfatidilinositol-3-quinase; PIP₂, fosfatidilinositol 4,5-bifosfato; PKC, proteína quinase C; PLC, fosfolipase C; Rheb, homólogo da Ras enriquecido no cérebro. (adaptado de Stafstrom CE, Staedtke V, Comi AM)

A síndrome de Sturge-Weber também pode ser confundida com a síndrome megalencefalia-polimicrogiria com malformação capilar, que está associada a uma mutação no gene PIK3CA. (12) No entanto, na prática, essa síndrome e a SSW raramente são confundidas e o envolvimento intracraniano é muito diferente: enquanto que a síndrome de Sturge-Weber é diagnosticada visualizando o realce leptomeníngeo; anormalidades intracranianas típicas da síndrome megalencefalia-polimicrogiria com malformação capilar incluem ventriculomegalia, sobrecrecimento assimétrico cerebral e/ou cerebelar, alta frequência de *cavum septum pellucidum* e *vergae*, corpo caloso espessado, proeminentes bainhas do nervo ótico e malformação de Chiari tipo 1. (11)

3.8. Diagnóstico

Embora, em princípio, um teste genético para a SSW pudesse ser desenvolvido, na prática, este teste não ajudaria significativamente no diagnóstico de SSW. O diagnóstico de uma marca de nascença vinho do Porto, na maioria dos casos, é clinicamente fácil. A questão crucial é se a criança nascida com uma marca de nascença vinho do Porto facial tem envolvimento cerebral ou ocular; o teste molecular não é útil nessa questão, já que a mesma mutação causa a marca de nascença isolada vinho do Porto e SSW. (12)

Perante um paciente com MVP é de extrema importância descartar esta síndrome dado que o diagnóstico precoce reduz as complicações oftalmológicas e cerebrais. (14) O envolvimento da região da testa é o preditor mais forte da SSW, contudo o envolvimento das áreas da linha média superior, temporal e nasal e pálpebras superiores também conferem risco. Todas essas regiões são originárias da proeminência frontonasal, então pacientes com MVP que afeta a pele derivada desse precursor embriológico têm maior risco para SSW. Uma área maior de envolvimento de MVP pode indicar uma mutação mais precoce e um fenótipo mais grave. (6)

Os estudos de imagem desempenham um papel importante no diagnóstico, detecção e acompanhamento do envolvimento cerebral nos pacientes com SSW. Porém, a necessidade de realizar um estudo de neuroimagem em todos os pacientes com MVP num local de risco é questionável, dado que há uma pequena percentagem de falsos-negativos e, por outro lado, nem todos os pacientes com envolvimento leptomeníngeo apresentam convulsões (10%). Como a percentagem de falsos-negativos é pequena e a detecção de angiomatose leptomeníngea pode ajudar a orientar os pais quanto à detecção de convulsões ou ações a serem tomadas quando estas ocorrem, este estudo é realizado mesmo em pacientes assintomáticos (Figura 5). Caso o paciente apresente uma MVP num local de risco após os 2 anos de idade, a necessidade de estudos de imagem num paciente assintomático é mais discutível, porque é improvável que o paciente tenha convulsões difíceis de controlar se não tiverem ocorrido convulsões anteriores. (14)

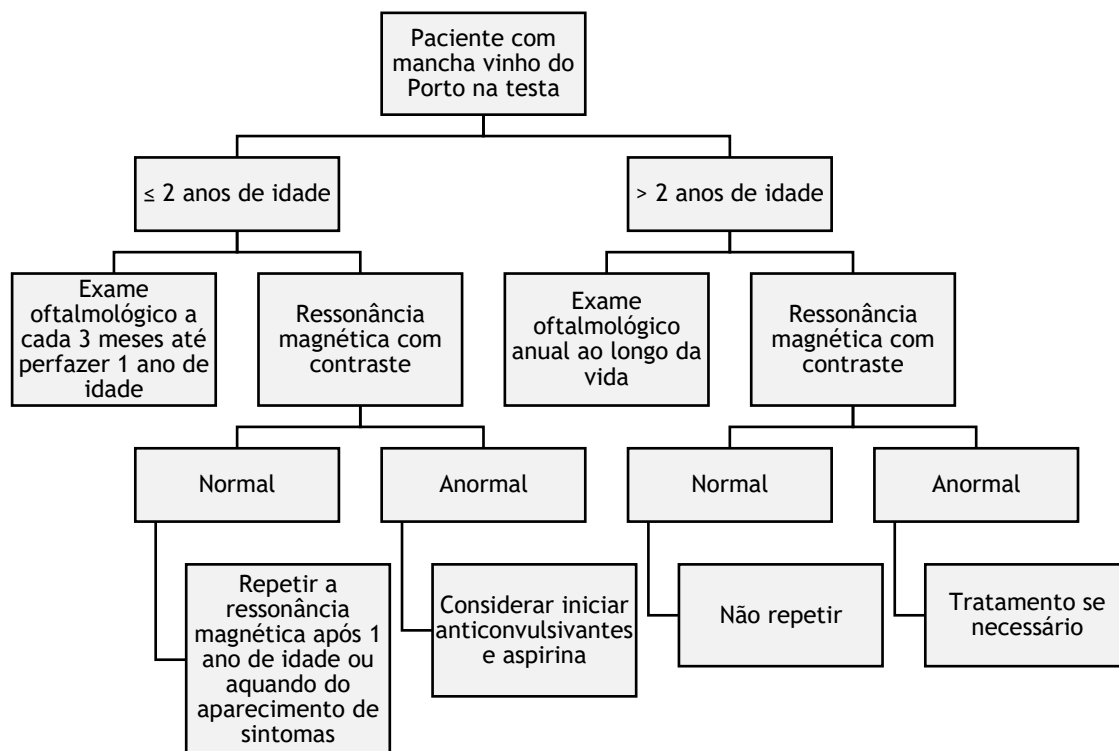


Figura 5 - Diagnóstico da síndrome de Sturge-Weber (adaptado de Higueros E, Roe E, Granell E, Baselga E)

A técnica de neuroimagem de escolha para demonstrar achados característicos de SSW na fase pré-sintomática precoce é a ressonância magnética contrastada com gadolínio. (2) A angiomatose leptomeníngea pode ser difícil de detetar nos primeiros 3 meses de vida e, portanto, a ressonância magnética é recomendada quando o paciente está entre os 3 e 6 meses de idade. (14) A idade em que uma ressonância magnética negativa pode excluir com segurança a SSW é desconhecida. A maioria dos médicos aceita que um resultado precoce negativo não exclui SSW e recomenda repetir a neuroimagem após 1 ano de idade em casos com incerteza. (11)

O diagnóstico do envolvimento cerebral da síndrome de Sturge-Weber é feito com base na visualização dos vasos leptomeníngeos dilatados, frequentemente associados a vasos de drenagem profundos aumentados e a um plexo coróide ipsilateral alargado e aumentado. (11) A demonstração da extensão da malformação capilar é fundamental para determinar o prognóstico do paciente e a abordagem necessária para a ressecção cortical cirúrgica. (20) Atrofia, disgenesia cortical e outras malformações vasculares ou cerebrais também são vistas na ressonância magnética. (12) Na apresentação inicial pode haver pouca evidência de atrofia, no entanto, durante a infância, a atrofia e a calcificação evoluem. (2) A tomografia computadorizada (TC) do crânio é mais sensível para visualizar a extensão das calcificações, que só estão presentes após a ocorrência de lesão cerebral nas regiões cerebrais envolvidas. (11)

É de salientar que o contraste de gadolínio aumenta a sensibilidade da ressonância magnética, mas a sua administração não é inócua. Reações adversas relacionadas ao gadolínio, geralmente reações de hipersensibilidade imediatas, são raras (incidência de 0,004-0,22%), mas podem ser fatais. A imaturidade renal dos recém-nascidos coloca-os em maior risco de fibrose sistêmica nefrogênica, o que é raro em lactentes. As diretrizes atuais advertem contra a administração de gadolínio de alto risco (gadodiamida e gadoversetamida) a recém-nascidos e recomendam cautela em bebês. (6)

Imagens por recuperação de inversão atenuada de fluidos (FLAIR) e por ressonância magnética dependente do nível de oxigênio no sangue (BOLD) podem também aumentar a sensibilidade para detetar o angioma leptomeníngeo em comparação com a imagem ponderada em T1 com contraste realçada. (2)

Estudos dinâmicos de perfusão por RM têm mostrado diminuição do fluxo sanguíneo na parte do cérebro afetada pela angiomatose leptomeníngea. Estudos sugerem que a hipoperfusão no cérebro subjacente está ligada ao angioma pial anormal. A hipoperfusão cerebral é essencialmente secundária à drenagem venosa comprometida. Imagens de perfusão revelam aumento do tempo médio de trânsito e, em casos mais graves, redução do fluxo sanguíneo regional. A espectroscopia de prótons por RM da região do cérebro afetada revela colina elevada, N-acetilaspártato reduzido e lactato levemente elevado, provavelmente resultante de isquemia em curso e lesão secundária da substância cinzenta e branca. O aumento do pico de colina está possivelmente relacionado à mielinização acelerada observada nos estádios iniciais da SSW. A neuroimagem multimodal pode ser útil para identificar áreas de risco para futura deterioração metabólica e funcional. (20)

No hemisfério lesionado foi também observado o aumento do metabolismo da glicose detetado pela tomografia por emissão de positrões (PET). O hipermetabolismo da glicose interictal em crianças pequenas com SSW é mais frequentemente observado pouco tempo antes ou após o início das primeiras convulsões clínicas. O aumento do metabolismo da glicose detetado pela PET pode prever o futuro desaparecimento do córtex afetado com base na perda progressiva do metabolismo e pode ser um marcador de imagem dos casos mais malignos de convulsões intratáveis que requerem cirurgia na SSW. (20)

A tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT) deteta a assimetria do fluxo sanguíneo cerebral (FSC) em crianças com SSW, que tende a mudar com a idade. O córtex envolvido na malformação vascular é hiperperfundido durante o primeiro ano de vida antes do início das crises. A hipoperfusão clássica aparece após 1 ano de idade, mesmo em pacientes que não apresentam convulsões. A hipoperfusão parece resultar de fenômenos pós-ictais e isquemia crônica. A imagem SPECT geralmente demonstra hipoperfusão no tecido doente. O tecido cerebral afetado geralmente apresenta aumento do FSC durante o estado ictal. A diminuição do fluxo sanguíneo durante as convulsões, no entanto, também pode ser observada.

Esses achados apontam para a variabilidade de resultados de estudos funcionais na SSW que podem levar ao erro de cálculo da área lesionada durante o planejamento cirúrgico. (20,56)

Perante estes achados, a imagiologia por multimodalidade, aplicando técnicas avançadas de RM (Tabela 2) combinada com neuroimagem funcional, pode fornecer uma imagem abrangente e detalhada da extensão e gravidade das anomalias cerebrais em crianças com SSW. (13)

Tabela 2- Valor diagnóstico potencial de várias sequências de ressonância magnética na avaliação de pacientes SSW. (adaptado de De la Torre AJ, Luat AF, Juhász C, Ho ML, Argersinger DP, Cavuoto KM, et al)

Ressonância magnética	Aplicações, estrutura/função alvo	Patologia detetada na SSW
Pré-contraste		
T1	Estrutura anatômica, mielinização, volumetria (se 3D)	Atrofia da substância branca/cortical Encefalomalácia Malformação do desenvolvimento cortical
T2/FLAIR	Estrutura anatômica, mielinização, sinal da substância branca, volumetria (se 3D)	Mielinização acelerada (crianças) Lesão da substância branca e atrofia Malformação do desenvolvimento cortical
BOLD	Calcificação, anormalidades venosas	Calcificação cortical/subcortical Veias medulares e endimais aumentadas
Imagem ponderada de difusão (DWI)/ Coeficiente de difusão (ADC)	Difusividade cerebral	Lesão da substância branca (isquemia) Efeitos pós-convulsões
Tensor de Difusão por RM (DTI)	Microestrutura cerebral Conetividade estrutural da substância branca	Lesão microestrutural da substância branca Fibras danificadas/reorganizadas
Espetroscopia de prótons por RM	Concentrações de metabólitos	Diminuição do N-acetilaspártato e aumento da colina na substância branca aparentemente normal
Pós-contraste		
T1/FLAIR	Identificação de veias cerebrais superficiais e profundas	Angiomatose leptomeníngea pial, plexo coróide aumentado, veias medulares profundas e endimais alargadas

No que concerne às convulsões, o eletroencefalograma (EEG) é útil para elucidar a sua natureza quando estas se desenvolvem, assim como na monitorização da resposta à medicação e no planejamento cirúrgico. (12) O eletroencefalograma típico é assimétrico, com o hemisfério afetado demonstrando uma diminuição na voltagem e frequência. Essa assimetria pode ser detetada a partir dos primeiros meses de vida, mas torna-se mais evidente com a progressão

da atrofia do hemisfério. (2) Surpreendentemente, a evolução do EEG não indicou necessariamente que as crianças estavam a piorar a função neurológica ou o controlo das crises. (57) É também de realçar que em contraste com a RM, o EEG é seguro e minimamente invasivo, podendo ser facilmente repetido, embora a sua análise seja altamente dependente do operador. (6)

Recentemente, foram dados os primeiros passos para demonstrar a eficácia do uso de fatores angiogénicos na urina como biomarcadores para rastrear a progressão da SSW e apoiar o seu papel no remodelamento vascular. Sujeitos SSW têm níveis mais elevados de fatores angiogénicos na urina em comparação com os controlos, sendo que os níveis desses fatores correlacionam-se com o resultado clínico no momento da colheita e podem ter valor preditivo para a progressão da doença também. A colheita e análise de amostras de urina para fatores angiogénicos é não invasiva e segura, especialmente quando comparada a exames sanguíneos, biópsias de tecidos, TC, RM ou outras medidas diagnósticas. Por ser não invasivo e não requerer o uso de anestesia, as amostras podem ser colhidas com frequência, permitindo uma monitorização cuidadosa da progressão da doença. Como a expressão de fatores angiogénicos muda drasticamente durante a isquemia, é também provável que haja uma relação específica entre os derrames e episódios tipo acidente vascular cerebral sofridos por indivíduos SSW. (30)

Durante o período neonatal, sabe-se que a Ecografia traz informações úteis para demonstrar uma substância branca hiperecogénica na área envolvida e um padrão cortical assimétrico com atrofia ou espessamento em relação ao angioma leptomeníngeo. Ao mesmo tempo, é importante notar que nenhum dos sinais descritos é específico: vários diagnósticos diferenciais têm que ser evocados quando tal padrão neonatal é descoberto, como síndrome de Wyburn-Mason, síndrome de Klippel-Trenaunay-Weber, meningiomatose ou mesmo lesões cerebrais isquémicas precoces. Quando a ecografia pré-natal é anormal, a ressonância magnética fetal é útil para avaliar os achados, fornecendo baixo sinal de substância branca T2 e descrevendo anormalidades corticais mais acuradas. A visualização direta do angioma pial com RM não pode ser realizada no período pré-natal, uma vez que a injeção de gadolínio não está indicada na gravidez, pelo que ressonância magnética pós-natal precoce permanece necessária para confirmar o angioma leptomeníngeo. (15)

3.9. Abordagem terapêutica

Atualmente, o objetivo dos tratamentos existentes para pacientes com SSW é controlar os sintomas e melhorar a qualidade de vida do paciente. Desta forma, o tratamento consiste maioritariamente em: terapia com laser para a MVP, controlo médico e cirúrgico das convulsões, tratamento sintomático e profilático das cefaleias e tratamento do glaucoma a fim de reduzir a pressão intraocular (Figura 6). (14)

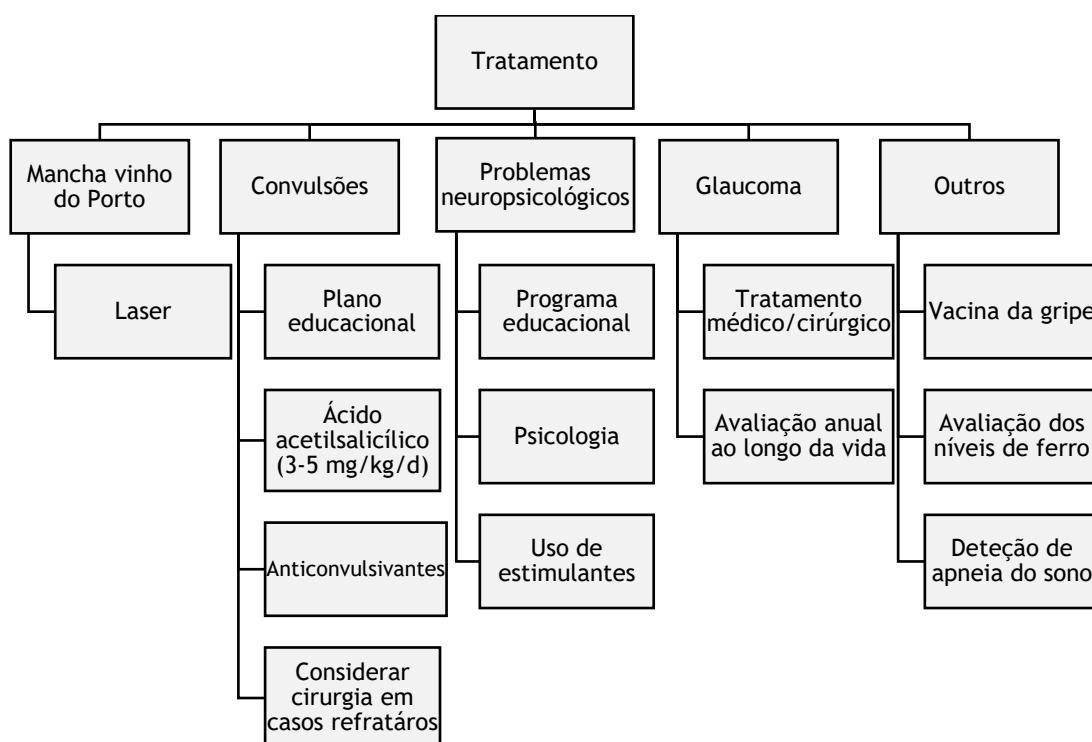


Figura 6 - Tratamento da síndrome de Sturge-Weber (adaptado de Higueros E, Roe E, Granell E, Baselga E)

O caráter multissistémico desta síndrome requer uma resposta multidisciplinar de neurologistas, dermatologistas, oftalmologistas, neurocirurgiões, médicos dentistas, psicólogos e profissionais de educação. Muitas crianças precisarão de apoio específico na educação, incluindo os aspetos sociais, emocionais e comportamentais da aprendizagem, e com a comunicação. (58)

3.9.1. Tratamento dermatológico

A presença de uma MVP facial tem um efeito negativo significativo na qualidade de vida do paciente em todos os domínios (emoções, sintomas e funcionamento). (59) A presença de MVP pode causar trauma psicológico profundo ao paciente e o desenvolvimento da personalidade pode ser afetado. (31)

O tratamento com laser de corante pulsado (LCP) é o tratamento de escolha para a MVP facial. Em geral, são necessárias entre 7 a 15 sessões para limpar as lesões, e raramente as lesões desaparecem completamente. O grau de resposta depende da cor inicial da lesão e da sua localização. Em geral, a MVP na região frontal responde melhor que na região malar ou prolábio. A maioria dos autores concorda que as respostas geralmente são melhores se o tratamento for realizado durante a infância, quando a marca de nascença é mais clara, rosada e menor, e não em adulto, embora não existam evidências sólidas para apoiar essa observação.

Em geral, recomenda-se iniciar o tratamento o mais breve possível, uma vez que o tratamento a laser precoce pode diminuir a progressão tardia da marca de nascença, que pode consistir em hipertrofia de tecido, bolhas e complicações que afetam a visão, as vias aéreas e a deglutição. (14)

Uma variedade de lasers foi desenvolvida ao longo dos anos e são usados diferentes comprimentos de onda de luz, dependendo da cor da pele, espessura e tamanho da marca de nascença. Os lasers aquecem a hemoglobina dentro dos vasos sanguíneos destruindo-os, poupando as estruturas da pele à volta. Os tratamentos são dolorosos, existindo um aspeto controverso sobre se os tratamentos devem ser feitos com sedação/anestesia geral ou apenas com um agente anestésico tópico. (1)

É importante realçar que é comum encontrar pacientes submetidos a laser que têm também hipertensão ocular/glaucoma. É difícil comentar a incidência de glaucoma em pacientes submetidos à terapia a laser. A análise estatística foi inconclusiva para comentar se o laser para a malformação vascular vinho do Porto afeta o agravamento da incidência e/ou curso da hipertensão ocular/glaucoma. (47)

Apesar das inovações em várias técnicas de laser, o número de pacientes com MVP que não atinge a remoção completa das lesões com as modalidades atuais de tratamento permanece substancial. Consequentemente, a exploração e implementação de terapias alternativas é necessária para melhorar a eficácia terapêutica. A resistência terapêutica é multifatorial, mas acredita-se que se deva, em parte, à regeneração e revascularização de vasos fotocoagulados. Ensaios clínicos demonstraram que melhores respostas são obtidas com menos sessões quando a rapamicina é administrada, topicamente ou oralmente, imediatamente após o tratamento com LCP. Ainda assim, o uso de rapamicina tópica para essa indicação ainda não é difundido na prática clínica e o uso de rapamicina oral não parece ser apoiado para essa indicação. (14)

Diversas abordagens promissoras têm sido apresentadas para melhorar a eficácia terapêutica, incluindo terapia fotodinâmica, imunomodulação, terapia antiangiogénica e dispositivos de pressão hipobárica. Luz pulsada intensa, laser alexandrite, LCP sequencial e laser Nd-YAG já foram usados para o tratamento da MVP. Embora esses sistemas tenham funcionado bem, o tratamento com LCP ainda é o tratamento de escolha. (60)

Foi proposto um método inovador para aumentar a taxa de depuração do laser, utilizando vesículas de hemoglobina (Hb-Vs) para expandir os capilares e aumentar a quantidade de hemoglobina (Hb) neles e, assim, aumentar o efeito fototérmico e a dispersão térmica do tratamento com laser de corante. As Hb-Vs cumprem a mesma função que as Hbs humanas, proporcionando um efeito fotossensibilizador que destrói a parede do vaso. Além disso, as Hb-Vs são mais fáceis de serem usadas por médicos experientes do que outros fotossensibilizadores químicos e trazem benefícios em termos de segurança e economia médica. (61)

3.9.2. Tratamento neurológico

Com base na neuroimagem funcional e nos achados neuropatológicos, o desenvolvimento do fluxo sanguíneo comprometido para o cérebro parece estar no centro dos sintomas neurológicos e da deterioração da SSW. Drenagem venosa prejudicada resulta em fluxo sanguíneo arterial prejudicado para as regiões do cérebro afetadas, assim como enxaquecas complicadas e episódios tipo acidente vascular cerebral. As convulsões nos estádios iniciais podem exacerbar ainda mais o comprometimento isquémico e metabólico do tecido cerebral, resultando em mais lesões, acelerando a atrofia cerebral e o declínio neurológico. Portanto, uma abordagem preventiva de acidente vascular cerebral e tratamento antiepilético com o objetivo de prevenir convulsões é atualmente a terapia *gold-standard* para a SSW. (13,62)

Um plano de ação deve ser desenvolvido com os pais e hospitais locais. É importante que os pais sejam instruídos sobre como reconhecer uma convulsão e como agir perante tal situação, incluindo as convulsões sutis e a administração de benzodiazepinas como medicação de resgate, mesmo antes do envolvimento cerebral definido em bebês de risco. Além disso, dado que a febre ou doenças intercorrentes podem desencadear uma convulsão, é importante controlar a febre e garantir hidratação adequada e controlo da oxigenação. (14)

A dieta de Atkins modificada (DAM) foi concebida como uma alternativa alimentar menos restritiva à dieta cetogénica (DC). Cria um estado cetótico ao fornecer alimentos com alto teor de gordura e baixo teor de carboidratos, mas, ao contrário da DC, não restringe proteínas, calorias ou líquidos, nem há um período de admissão ou jejum. A DAM aparentemente pode ser usada em crianças com SSW, parecendo ser uma opção razoável para aquelas com convulsões descontroladas. A DAM tem sido bem tolerada sem aumento óbvio do risco de eventos semelhantes a acidente vascular cerebral, desidratação ou dislipidemia significativa. (63)

Outras medidas importantes no controlo de convulsões em pacientes com SSW incluem: administração anual de vacina da gripe, ajuste da dose de anticonvulsivantes de acordo com o peso, exclusão de anemias por deficiência de ferro e deteção e tratamento de apneias do sono que podem piorar a isquemia cerebral. (14)

Um dos maiores desafios no tratamento da síndrome de Sturge-Weber é a tremenda variabilidade na gravidade do envolvimento neurológico. É muito difícil, no início, fornecer um prognóstico detalhado e, portanto, instituir um tratamento idealmente adequado. Os únicos fatores que demonstraram fornecer valor prognóstico são a extensão do envolvimento cerebral, especialmente o envolvimento cerebral unilateral *versus* bilateral, e o início precoce de crises convulsivas de difícil controlo durante os primeiros meses de vida (antes dos 9 meses de idade). O período de maior risco de deterioração grave é durante os primeiros 4-5 anos de vida. (11)

Dado que as convulsões podem levar ao declínio cognitivo em pacientes com SSW, a utilidade do tratamento preventivo para convulsões com agentes antiepiléticos tem sido considerada, particularmente em pacientes com envolvimento leptomeníngeo extenso. O uso

profilático de fenobarbital antes da primeira convulsão está associado a um menor risco de declínio cognitivo em comparação com pacientes que recebem o fármaco após a sua primeira crise. Essa é uma prática que não pode ser generalizada dada a toxicidade do fenobarbital, mas pode ser considerada em pacientes com extenso envolvimento cerebral bilateral. (14)

Outra medida profilática potencial contra o declínio neurológico é o ácido acetilsalicílico em doses antiplaquetárias. Pacientes com SSW geralmente apresentam episódios de isquemia vascular resultante de estase venosa e eventos trombóticos. Alguns estudos demonstram que doses baixas de ácido acetilsalicílico (3-5 mg/kg/d) diminuem a frequência e a gravidade de eventos cerebrovasculares e convulsões. O uso de baixas doses de aspirina em pacientes jovens com síndrome de Sturge-Weber é geralmente seguro e quaisquer complicações que ocorram geralmente podem ser resolvidas rapidamente pela interrupção da aspirina. Os efeitos adversos que podem ser observados com o uso do ácido acetilsalicílico são o aumento dos hematomas, sangramento nasal e sangramento gengival. Como em outros casos em que a aspirina em baixas doses é usada na prevenção secundária do AVC, é importante que os pais sejam instruídos sobre a função antiplaquetária da aspirina e que informem se houver aumento de hematomas, sangramentos ou erupções inexplicáveis. Mais estudos são necessários para determinar o mecanismo do efeito da aspirina em baixas doses e como otimizar o seu uso na SSW. Além disso, a investigação da segurança e eficácia de outros agentes antiplaquetários (como o clopidogrel) pode revelar se esses agentes podem ser usados. (64)

Embora convulsões generalizadas sejam observadas, a maioria das convulsões em pacientes com síndrome de Sturge-Weber é motora focal, com ou sem comprometimento da consciência. Os anticonvulsivantes mais usados incluem valproato de sódio, oxcarbazepina, levetiracetam e fenobarbital. Alguns pacientes desenvolvem espasmos infantis, que podem responder a esteroides, topiramato ou vigabatrina. O topiramato deve ser sempre usado com precaução devido à possibilidade de exacerbar o glaucoma e piorar o prognóstico do paciente. (1)

Nos últimos anos, tem havido um número crescente de pacientes com SSW que iniciam a terapia com levetiracetam. No entanto, alguns autores (65) recomendam começar com oxcarbazepina, a menos que episódios de convulsões generalizadas estejam presentes. É de notar que, de todos os anticonvulsivos vulgarmente utilizados, o único com um mecanismo potencialmente direcionado para as vias moleculares subjacentes que causam SSW é o valproato. Como inibidor da histona desacetilase, tem a capacidade de influenciar a expressão génica desregulada pela mutação somática R183Q no GNAQ. Nenhum anticonvulsivante foi claramente superior na redução da frequência de convulsões, portanto os efeitos colaterais são uma consideração importante na escolha de um anticonvulsivante. A oxcarbazepina foi associada a menos efeitos colaterais relatados do que outros anticonvulsivantes, por isso pode ser preferível. (65)

A maioria dos pacientes obtém controlo razoável das crises com 1 ou 2 anticonvulsivantes mais aspirina em baixas doses. As convulsões prolongadas, particularmente em lactentes e crianças pequenas, podem resultar em acidente vascular cerebral e, portanto, o tratamento antiepiléptico adequado é necessário. Outros pacientes, no entanto, não obtêm um controlo razoável das convulsões ou desenvolvem efeitos colaterais intoleráveis aos medicamentos. Muitos deles, com crises medicamente refratárias, também apresentam hemiparesia e défice de campo visual significativos, além de deficiências intelectuais. Nestas situações, as intervenções cirúrgicas são geralmente consideradas. (1)

Para os pacientes cujas crises não respondem ao tratamento clínico com anticonvulsivantes, as opções adicionais de tratamento cirúrgico incluem: lesionectomia, calosotomia e hemisferectomia. Para pacientes envolvidos unilateralmente, a cirurgia deve ser considerada nos que não mostraram melhoria com dois ou mais anticonvulsivantes combinados com aspirina em baixas doses. A decisão de prosseguir com a cirurgia é mais fácil naqueles pacientes que também têm hemiparesia e um défice significativo no campo visual, além de crises medicamente refratárias. A cirurgia também deve ser seriamente considerada em pacientes cujo desenvolvimento cognitivo está em decadência, mesmo que as convulsões e outros sintomas neurológicos não sejam tão graves. As crianças com extenso envolvimento bilateral do cérebro muitas vezes não são consideradas boas candidatas cirúrgicas; a hemisferectomia foi recomendada apenas em crianças bilateralmente acometidas por convulsões incapacitantes muito graves, principalmente provenientes de um hemisfério, e a cirurgia é considerada paliativa e não potencialmente curativa. (11)

A hemisferotomia vertical-parasagital (HVP) constitui um tratamento cirúrgico efetivo para pacientes SSW com epilepsia clinicamente refratária. HVP é um tratamento estabelecido para a epilepsia intratável devido à doença hemisférica difusa. Esta técnica cirúrgica pode conseguir uma completa desconexão do hemisfério afetado e preservar o suprimento de vasos intactos. As técnicas cirúrgicas da HVP proporcionam menor incisão cutânea e retalho ósseo, o que reduz a perda de sangue e evita a exposição de grandes seios venosos. Permite a desconexão completa do hemisfério através de uma janela cortical com bons resultados no controlo de convulsões, no estado de neurodesenvolvimento e hemiparesia, em crianças portadoras de SSW com convulsões precoces. (66)

A quadrantectomia posterior (QTP) é um procedimento em estudo para crianças epiléticas com tipo parcial de SSW envolvendo principalmente o quadrante posterior. Nesta abordagem a integridade da remoção ou desconexão é essencial para um bom resultado cirúrgico. Embora em alguns casos, como na displasia cortical, seja difícil demarcar a margem das áreas epiléticas, a zona epilética da SSW é quase igual à distribuição do angioma leptomeníngeo. Portanto, o cirurgião deve desconectar completamente ou remover o córtex sob o angioma leptomeníngeo para obter um bom resultado cirúrgico. A avaliação pós-operatória com ressonância magnética é obrigatória para confirmar a integridade da cirurgia. (67)

A função da fala deve ser uma preocupação, especialmente na cirurgia do hemisfério dominante. A cirurgia antes dos 5 anos é favorável para a recuperação da fala. A plasticidade cerebral após cirurgia de epilepsia parieto-occipital em crianças pequenas permite um nível escolar aceitável de habilidades cognitivas, como leitura e aritmética. (67)

3.9.3. Tratamento neuropsicológico

Pacientes com déficit cognitivo, hiperatividade e distúrbios de atenção podem beneficiar de intervenções educativas especializadas, psicologia comportamental e estimulantes (metilfenidato ou dextroanfetamina). (14)

Os estimulantes são amplamente utilizados na população pediátrica típica de Síndrome de Déficit de Atenção e Hiperatividade. Estudos mostraram melhoria significativa nos sintomas de SDAH e de transtorno desafiador de oposição em crianças em idade escolar com estimulantes em comparação com a terapia de modificação comportamental após 24 meses. Diferentes pacientes foram tratados com uma combinação de anticonvulsivantes, aspirina e metilfenidato de baixa ação, que foram eventualmente titulados até metilfenidato de longa ação e/ou dextroanfetamina de ação prolongada, tendo tido bons resultados. Contudo, existe uma preocupação particular com o uso de estimulantes na SSW, devido aos potenciais efeitos prejudiciais sobre a frequência das crises convulsivas, bem como os efeitos farmacológicos vasoativos no cérebro. Ainda que os estimulantes não pareçam aumentar as convulsões, são necessários mais estudos a fim de confirmar a segurança destes na SSW. (68)

3.9.4. Tratamento oftalmológico

No glaucoma relacionado à SSW, o principal objetivo do tratamento é controlar a pressão intraocular e prevenir o dano progressivo do nervo ótico e a perda do campo visual. Ambas as abordagens médica e cirúrgica foram formadas para interromper a progressão da doença. Devido à natureza rara da SSW, poucos casos foram relatados e, portanto, há evidências muito baixas sobre a eficácia do tratamento médico. (49)

Fármacos antiglaucomatosos tópicos parecem ser menos eficazes em pacientes com SSW com glaucoma congénito, enquanto representam terapia de primeira linha para pacientes com glaucoma de início tardio. (43)

A medicação tópica que tem mostrado mais eficácia no controlo do glaucoma é a latanoprost. Este fármaco atua aumentando o fluxo uveoscleral, ultrapassando teoricamente o obstáculo à passagem do humor aquoso devido ao aumento da pressão venosa episcleral. No entanto, o uso a longo prazo de prostaglandinas em pacientes com SSW deve ser

cuidadosamente avaliado, uma vez que um dos potenciais efeitos colaterais desses fármacos é o derrame uveal. (44)

Frequentemente, o tratamento médico em pacientes com SSW não é suficiente para garantir um bom controlo a longo prazo do glaucoma; portanto, procedimentos cirúrgicos são comumente realizados em pacientes com menos de dois anos de idade. A intervenção cirúrgica requerida é geralmente dependente do tipo de glaucoma (ângulo aberto *versus* fechado) e não simplesmente da gravidade do glaucoma e aumento da PIO. (43)

Goniotomia e trabeculotomia são os procedimentos cirúrgicos mais apropriados e comumente usados para superar o ângulo da câmara anterior malformado nas crianças com menos de 4 anos de idade. A trabeculotomia não consegue controlar a PIO em todos os casos de glaucoma congénito associado ao SSW, sendo necessário um acompanhamento pós-operatório cuidadoso em todos esses casos. A cirurgia de filtração não melhorou a PVE, levando a um mau resultado pós-operatório. Esses achados também sugeriram que outros mecanismos patogénicos além das malformações angulares levam ao desenvolvimento e progressão do glaucoma em tais casos. (49)

Outros procedimentos cirúrgicos incluem procedimentos de filtragem como trabeculectomia e esclerotomia labial posterior, que desviam a malha trabecular alterada/canal de Schlemm, criando assim uma via de saída alternativa para o humor aquoso, independente das veias episclerais distais. No entanto, esses procedimentos têm sido associados a complicações graves que incluem hemorragia coroidal, câmara anterior plana prolongada e alto risco de falha da bolha. Por outro lado, o uso de antimetabólitos como mitomicina-C não melhora o resultado. (49)

Procedimentos combinados, como a trabeculotomia-trabeculectomia, estão a ser sugeridos como abordagem de tratamento de primeira linha em bebés e crianças. (69) Alguns procedimentos cirúrgicos alternativos, incluindo esclerectomia não penetrante, implantes de drenagem valvar e procedimentos cilodestrutivos têm sido usados em adultos. Considera-se que a esclerotomia não penetrante tem uma eficácia semelhante à da trabeculectomia no controlo do glaucoma relacionado à SSW, com menor índice de complicações. Por outro lado, as malformações angulares e os hemangiomas episclerais aumentam a taxa de insucesso dos procedimentos cirúrgicos. (70)

Implante de válvula é considerado um método bem sucedido no controlo da PIO. Demonstrou-se que a válvula de Ahmed induz a diminuição da PIO a longo prazo em pacientes com SSW, melhorando a saída do humor aquoso. Pelo contrário, o uso do tubo de Molteno não mostrou um resultado favorável devido a uma elevada taxa de complicações em crianças com SSW. (71)

Para além do glaucoma, o exame histológico dos olhos em pacientes com SSW sugeriu uma incidência de hemangiomas coroidais de até 40%. Existem várias maneiras de controlar

hemangiomas coroidais difusos. A radiação e o feixe de prótons são modalidades eficazes para hemangiomas difusos, mas só podem ser administrados em centros especializados. As complicações potenciais incluem retinopatia por radiação, neuropatia ótica, isquemia da mácula e fibrose sub-retiniana. (72)

Estudos recentes indicam que a terapia fotodinâmica (TFD) pode ser usada como uma opção terapêutica para o hemangioma coroidal difuso. Os resultados mostram uma resolução efetiva do fluido sub-retiniano. A TFD é uma modalidade segura e eficaz que apresenta diversas vantagens sobre os outros métodos, tendo sido escolhida como terapia de primeira linha. No entanto, o acompanhamento a longo prazo será necessário para confirmar a eficácia da terapia e para documentar qualquer recuperação visual adicional. (73)

3.9.5. Tratamento craniomaxilofacial

Os problemas craniomaxilofaciais dos pacientes com SSW são muito variados: hipertrofia dos tecidos moles e ósseos, desfiguração facial grave com assimetria facial, inclinação oclusal, aumento da aparência dentária e má oclusão. Devido à fisiopatologia complicada, o tratamento cirúrgico desses pacientes requer uma abordagem por uma equipa multidisciplinar. (74)

Se a preocupação estética ou a má oclusão está além do limite do tratamento ortodôntico, a cirurgia ortognática é a única opção para a correção dessa deformidade. Os riscos potenciais de sangramento maciço, deterioração neurológica, lesões intracranianas e desafios anestésicos, incluindo a maior complexidade por causa do possível retardo mental, podem ter levado a uma política de indicação conservadora para esses pacientes. (74)

A preocupação anestésica crítica na SSW é a abordagem das vias aéreas, porque a hipertrofia facial e das vias aéreas pode dificultar a ventilação com máscara ou a inserção do tubo endotraqueal. Se os pacientes tiverem história de convulsões, a indicação cirúrgica deve ser avaliada através de uma consideração detalhada dos riscos e benefícios potenciais, incluindo morte súbita por convulsão grave. Aquando da administração anestésica, é crucial evitar o aumento da pressão intraocular e intracraniana em conjunto com a mínima manipulação das vias aéreas para evitar ataques convulsivos durante a indução da anestesia. A indicação perioperatória para terapia antiplaquetária deve ser cuidadosamente avaliada, ponderando os possíveis benefícios da perfusão do SNC e os riscos como sangramento ou hematoma durante anestesia peridural/raquidiana. (75)

O sangramento perioperatório é uma das principais preocupações de qualquer tipo de intervenção. Considerando a dificuldade de controlar uma hemorragia, é melhor encurtar o tempo operatório total para minimizar a perda de sangue. A simulação tridimensional é uma boa opção para reduzir o tempo operatório, pois permite uma análise detalhada da estrutura esquelética complicada e uma estimativa do movimento ósseo e de possíveis colisões com antecedência. (76)

3.10. Terapêuticas promissoras

Com base nas descrições da patogênese, a origem da SSW (mutações em mosaico somático) é um processo incurável. No entanto, alguns processos moleculares que se originam dessa mutação podem ser modulados por compostos bioativos, a fim de melhorar a consequência patológica dos pacientes com esta doença. Por outras palavras, uma terapia mais eficaz no tratamento da SSW pode ser obtida usando fármacos moduladores dos estádios fundamentais ao desenvolvimento da doença, em vez de atuarem nas suas manifestações tardias. (77)

3.10.1. Compostos que induzem a expressão de fibronectina ao nível normal

Tem-se vindo a descobrir que algumas moléculas com funções no desenvolvimento vascular têm expressão modificada que leva ao desenvolvimento vascular anormal na SSW. A matriz extracelular (MEC) tem um papel importante na neovascularização. A fibronectina é uma molécula prototípica da MEC com funções-chave na regulação da angiogénese e vasculogénese, assim como nas respostas do tecido cerebral à isquemia e convulsões. A expressão de fibronectina no tecido cerebral e nos fibroblastos da MVP mostra um aumento significativo em comparação com o dos fibroblastos da pele normal. Por outro lado, a expressão de fibronectina revelou uma redução considerável (23%) nos vasos meníngeos dos pacientes SSW. De acordo com esses resultados, pode-se supor que compostos com a capacidade de reduzir a expressão de fibronectina em fibroblastos derivados da MVP e de aumentar a sua expressão em vasos meníngeos de pacientes com SSW podem impedir a progressão da doença. (78,79)

3.10.2. Compostos que melhoram o glaucoma

A enzima anidrase carbónica (AC) e a acetilcolinesterase estão patologicamente aumentadas no glaucoma. A atividade destes alvos pode ser inibida ou reduzida usando vários compostos terapêuticos. (77)

Inibidores da anidrase carbónica (IACs) são aplicáveis durante emergências, pois podem diminuir rapidamente a pressão aumentada dentro do olho. As anidrases carbónicas são metaloenzimas que catalisam a interconversão reversível do dióxido de carbono e bicarbonato, aumentando a PIO. Existem problemas com os inibidores da AC atualmente comercializados, tais como a sulfonamida, nomeadamente a dorzolamida, a hidroclorotiazida, a hidroflumetiazida e a quinetazona, possivelmente devido à sua falta de especificidade, causando efeitos colaterais indesejáveis, incluindo reações alérgicas. Portanto, a descoberta de IACs sem sulfonamida pode levar ao desenvolvimento de novos fármacos terapêuticos. (80)

A acetilcolinesterase é uma proteína tetramérica, que catalisa a hidrólise da acetilcolina. Os inibidores da acetilcolinesterase têm dois tipos de ação, alguns inibidores agem sem reagir com a enzima bloqueando competitivamente a hidrólise, enquanto outros inibem a quelação do grupo hidroxila serina, formando um éster carbamílico, que é mais estável que o acetato e menos propenso a sair do sítio ativo. Inibidores da acetilcolinesterase, como a galantamina e a rivastigmina, têm sido aplicados clinicamente no tratamento de algumas doenças neurodegenerativas, como no glaucoma da Miastenia Gravis e, mais recentemente, na doença de Alzheimer, podendo vir a ser considerados benéficos na SSW. (81)

3.10.3. Compostos que podem reduzir as calcificações cerebrais na SSW

Existem vários mecanismos que causam calcificação vascular. As calcificações consistem em cálcio e fósforo depositados adjacente aos vasos parenquimatosos no córtex e nos tecidos subcorticais. Foi hipotetizado que a causa da calcificação é uma lesão anóxica das mitocôndrias endotelial, peritelial e possivelmente glial, devido a alterações de estase e distróficas. O aumento da permeabilidade dos vasos cerebrais também tem sido proposto na formação de calcificação. (82)

O processo de calcificação pode ser debatido como alvo na redução da intensidade desta síndrome. Este processo contribui para a morbidade e mortalidade de numerosas doenças, incluindo SSW. Os inibidores da calcificação podem nos levar a uma nova perspectiva sobre o tratamento ou a prevenção de alguns sintomas nestas doenças. Há evidências que indicam que vários compostos como taurina (83), alendronato (84), curcumina (85) e ácido gálico (86) têm atividades de anti-calcificação vascular.

3.10.4. Compostos com potencial anticonvulsivo

É demonstrado que o GABA (A) exerce ação inibitória nos neurónios, desempenhando uma atividade anticonvulsiva no córtex da SSW. Consequentemente, os agonistas dos recetores GABA (A) podem ser potenciais candidatos no tratamento de pacientes com SSW. Contudo, estudos têm demonstrado que a administração de compostos agonistas, por mais de duas semanas, pode induzir um aumento da formação óssea em vários locais do crânio, juntamente com um aumento significativo no conteúdo de cálcio e atividade de fosfatase alcalina na mandíbula (devido a alterações centrais no controlo GABAérgico na função motora, juntamente com uma possível alteração na secreção de corticosteróides). (87) Neste sentido, a descoberta de compostos agonistas de GABA (A) mais específicos, sem estes efeitos secundários, pode levar ao desenvolvimento de novas formas terapêuticas.

4. Conclusão

A síndrome de Sturge-Weber, também chamada de Angiomatose Encefalotrigeminal, é uma doença congênita rara (1 em 20 000-50 000 nascidos-vivos) que consiste numa disfunção neurocutânea causada por uma mutação esporádica somática no gene GNAQ. Esta síndrome caracteriza-se pela associação de uma malformação vascular no cérebro (angioma leptomeníngeo) com uma malformação vascular na face (mancha vinho do Porto), remetendo para diversas manifestações clínicas, tais como: convulsões, episódios tipo acidente vascular cerebral, cefaleia, hemiparesia, defeitos no campo visual, deterioração cognitiva e atrasos no desenvolvimento comprometendo a linguagem e o comportamento.

Desta forma, a SSW é reconhecida como um distúrbio multifacetado que requer uma resposta multidisciplinar de neurologistas, dermatologistas, oftalmologistas, neurocirurgiões, médicos dentistas, psicólogos e profissionais de educação. A alta prevalência de dificuldades de desenvolvimento neurológico, incluindo problemas neuropsicológicos como dificuldades de comunicação social, destaca a importância da avaliação multidisciplinar abrangente, incluindo a exploração cuidadosa de quaisquer preocupações comportamentais e consideração de possíveis comorbidades nesta condição. Muitas crianças precisarão de apoio específico na educação, incluindo os aspetos sociais, emocionais e comportamentais da aprendizagem, e com a comunicação.

Pacientes com SSW precisam de vigilância contínua e acompanhamento de longo prazo. Deve incluir consultas de rotina, avaliação oftalmológica, avaliação odontológica, se clinicamente sugerido, tratamento de convulsões e novas investigações sobre o surgimento de sintomas adicionais ou sinais. O diagnóstico e a intervenção precoces podem ajudar a prevenir e tratar precocemente outras complicações neurológicas, oculares e orais.

O caráter multissistémico desta síndrome obriga a que os profissionais que com ela contactam estejam cientes dos diversos possíveis problemas que poderão surgir e afetar o estado dos pacientes. Não basta que os especialistas tenham domínio e apliquem isoladamente os seus saberes profissionais específicos, é preciso somar saberes para dar respostas efetivas e eficazes aos problemas complexos desta síndrome. Tal só acontece se existir uma perfeita comunicação interespecialidades. Para benefício do paciente esta síndrome não pode ser desdobrada em manifestações por especialidade. Deve ser encarada como um todo, dado que os problemas se cruzam. Por exemplo, os efeitos secundários de tratamentos de uma especialidade atingem manifestações clínicas de outras, o tratamento a laser da MVP pode prejudicar o glaucoma, assim como o tratamento das crises convulsivas com topiramato também pode piorar as manifestações oftalmológicas.

A contínua evolução científico-tecnológica no campo da saúde tem exigido uma crescente especialização dos profissionais que exercem a sua atividade nesta área. Este processo tem

Síndrome de Sturge-Weber: um desafio multidisciplinar

contribuído para aprofundar o conhecimento e as intervenções do saber específico de cada área. Contudo, tem-se vindo a demonstrar significativas limitações na abordagem unidirecional e fragmentada das vertentes, ressaltando a importância de uma visão global e integral, quer seja na prevenção, no diagnóstico ou na abordagem terapêutica dos pacientes. Impõe-se, assim, a necessidade crescente da formação de equipas multidisciplinares que sistematizem os conhecimentos das diferentes áreas para melhorar a efetividade das intervenções e aprimorar os serviços a serem prestados, sendo esta síndrome um perfeito exemplo disso. Estas equipas devem incluir diferentes profissionais que trabalhem juntos, mantendo as suas atuações específicas, com troca de informações dentro de áreas de interseção, articulando-se, permitindo uma visão holística do paciente.

É necessária uma evolução clínica nesta doença, a fim de melhorar o prognóstico destes doentes. Contudo esta evolução não reside apenas no aumento dos conhecimentos teóricos e práticos mas também na melhoria da comunicação entre as diferentes especialidades. Desta forma, torna-se urgente a criação de novas diretrizes baseadas em evidências no cuidado holístico e na vigilância de indivíduos afetados com SSW. Para atingir esses objetivos, as diretrizes iniciais devem ser sugeridas como base, adicionando-lhes planos de melhoria da comunicação entre especialidades, como a criação de sistemas informáticos que permitam a visualização da informação clínica de todos profissionais de saúde envolvidos, assim como a criação de reuniões das equipas multidisciplinares onde os planos de atuação para cada paciente possam ser individualmente discutidos.

Bibliografia

1. Comi A. Current Therapeutic Options in Sturge-Weber Syndrome. *Semin Pediatr Neurol*. 2015;22(4):295-301.
2. Sudarsanam A, Ardern-Holmes SL. Sturge-Weber syndrome: From the past to the present. *Eur J Paediatr Neurol*. 2014;18(3):257-66.
3. Daroff RB, Jankovic J, Mazziotta JC, Pomeroy SL. *Bradley's Neurology in Clinical Practice*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Inc.; 2016.
4. Pinto AL, Chen L, Friedman R, Grant PE, Poduri A, Takeoka M, et al. Sturge-Weber Syndrome: Brain Magnetic Resonance Imaging and Neuropathology Findings. *Pediatr Neurol*. 2016;58:25-30.
5. Stafstrom CE, Staedtke V, Comi AM. Epilepsy Mechanisms in Neurocutaneous Disorders: Tuberous Sclerosis Complex, Neurofibromatosis Type 1, and Sturge-Weber Syndrome. *Front Neurol*. 2017;8:87.
6. Zallmann M, Leventer RJ, Mackay MT, Ditchfield M, Bekhor PS, Su JC. Screening for Sturge-Weber syndrome: A state-of-the-art review. *Pediatr Dermatol*. 2017;35(1):30-42.
7. 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.
8. Walker AE, Alexander GL, Norman RM. The Sturge-Weber Syndrome. *J Ment Sci*. 1961;107(449):806-7.
9. Sturge WA. A case of partial epilepsy, apparently due to a lesion of one of the vasomotor centres of the brain. *Arch Neurol*. 1969;21(5):555-6.
10. Weber FP. Right-sided hemi-hypotrophy resulting from right-sided congenital spastic hemiplegia, with a morbid condition of the left side of the brain, revealed by radiograms. *J Neurol Psychopathol*. 1922;s1-3(10):134-9.
11. Comi AM. Sturge-Weber syndrome. *Handbook of Clinical Neurology*. 2015;132:157-68.
12. Comi AM, Marchuk DA, Pevsner JA. Sturge-Weber Syndrome. In: *Rosenberg's Molecular and Genetic Basis of Neurological and Psychiatric Disease*. 5th ed. Elsevier Inc. 2014. p. 945-53.
13. Nabbout R, Juhász C. Sturge-Weber syndrome. *Handbook of Clinical Neurology*. 2013;111:315-21.

14. Higueros E, Roe E, Granell E, Baselga E. Sturge-Weber Syndrome: A Review. *Actas Dermosifiliogr.* 2017;108(5):407-17.
15. Cagneaux M, Paoli V, Blanchard G, Ville D, Guibaud L. Pre- and postnatal imaging of early cerebral damage in Sturge-Weber syndrome. *Pediatr Radiol.* 2013;43(11):1536-9.
16. Martins L, Giovani PA, Rebouças PD, Brasil DM, Haiter Neto F, Coletta RD, et al. Computational Analysis for GNAQ Mutations: New insights on the molecular etiology of Sturge-Weber Syndrome. *J Mol Graph Model.* 2017;76:429-40.
17. Huang Z, Li Y, Zhao Z, Hu J, Tong X, Chen X, et al. GNAQ mutation R183Q as a potential cause of familial Sturge-Weber syndrome: A case report. *Oncol Lett.* 2017;13(4):2665-9.
18. Nakashima M, Miyajima M, Sugano H, Iimura Y, Kato M, Tsurusaki Y, et al. The somatic GNAQ mutation c.548G > A (p.R183Q) is consistently found in Sturge-Weber syndrome. *J Hum Genet.* 2014;59:691-3.
19. Sundaram SK, Michelhaugh SK, Klinger NV, Kupsky WJ, Sood S, Chugani HT, et al. GNAQ Mutation in the Venous Vascular Malformation and Underlying Brain Tissue in Sturge-Weber Syndrome. *Neuropediatrics.* 2017;48(5):385-9.
20. Pinto A, Sahin M, Pearl PL. Epileptogenesis in neurocutaneous disorders with focus in Sturge Weber syndrome. *F1000Research.* 2016;5(370).
21. Huang L, Couto JA, Pinto A, Alexandrescu S, Madsen JR, Greene AK, et al. Somatic GNAQ mutation is enriched in brain endothelial cells in Sturge-Weber syndrome. *Pediatr Neurol.* 2017;67:59-63.
22. Shirley MD, Tang H, Gallione CJ, Baugher JD, Frelin LP, Cohen B, et al. Sturge-Weber Syndrome and Port-Wine Stains Caused by Somatic Mutation in GNAQ. *N Engl J Med.* 2013;368(21):1971-9.
23. Couto JA, Huang L, Vivero MP, Kamitaki N, Maclellan RA, Mulliken JB, et al. Endothelial Cells from Capillary Malformations are Enriched for Somatic GNAQ Mutations. *Plast Reconstr Surg.* 2016;137(1):77e-82e.
24. Cunha e Sa M, Barroso CP, Caldas MC, Edvinsson L, Gulbenkian S. Innervation pattern of malformative cortical vessels in Sturge-Weber disease: an histochemical, immunohistochemical, and ultrastructural study. *Neurosurgery.* 1997;41(4):872-7.
25. Rydh M, Malm M, Jernbeck J, Dalsgaard CJ. Ectatic blood vessels in port-wine stains lack innervation: possible role in pathogenesis. *Plast Reconstr Surg.* 1991;87(3):419-22.
26. Miao Y, Juhász C, Wu J, Tarabishy B, Lang Z, Behen ME, et al. Clinical correlates of white matter perfusion changes in Sturge-Weber syndrome: A dynamic MR perfusion-weighted imaging study. *Am J Neuroradiol.* 2011;32(7):1280-5.

27. Perez AI, Rojas ML, Martín V, Carral J, Sáez I, Rodríguez A, et al. Analysis of Sturge-Weber syndrome: A retrospective study of multiple associated variables. *Neurologia*. 2017;32(6):363-70.
28. Iimura Y, Sugano H, Nakajima M, Higo T, Suzuki H, Nakanishi H, et al. Analysis of Epileptic Discharges from Implanted Subdural Electrodes in Patients with Sturge-Weber Syndrome. *PLoS One*. 2016;11(4):e0152992.
29. Alkonyi B, Chugani HT, Muzik O, Chugani DC, Sundaram SK, Kupsky WJ, et al. Increased L-[1-11C] leucine uptake in the leptomeningeal angioma of Sturge-Weber syndrome: a PET study. *J Neuroimaging*. 2012;22(2):177-83.
30. Sreenivasan AK, Bachur CD, Lanier KE, Curatolo AS, Connors SM, Moses MA, et al. Urine vascular biomarkers in Sturge-Weber syndrome. *Vasc Med*. 2013;18(3):122-8.
31. Saroj G, Gangwar A, Dhillon JK. Hypothyroidism and Sturge-Weber Syndrome associated with Bilateral Port-wine Nevus. *Int J Clin Pediatr Dent*. 2016;9(1):82-5.
32. Dymerska M, Kirkorian AY, Offermann EA, Lin DD, Comi AM, Cohen BA. Size of Facial Port-Wine Birthmark May Predict Neurologic Outcome in Sturge-Weber Syndrome. *J Pediatr*. 2017;188:205-209.e1.
33. Kaseka ML, Bitton JY, Décarie J-C, Major P. Predictive Factors for Epilepsy in Pediatric Patients With Sturge-Weber Syndrome. *Pediatr Neurol*. 2016;64:52-8.
34. Alkonyi B, Chugani HT, Karia S, Behen ME, Juhász C. Clinical Outcome in Bilateral Sturge-Weber Syndrome. *Pediatr Neurol*. 2011;44(6):443-9.
35. Luat AF, Behen ME, Chugani HT, Juhász C. Cognitive and motor outcomes in children with unilateral Sturge-Weber syndrome: Effect of age at seizure onset and side of brain involvement. *Epilepsy Behav*. 2018;80:202-7.
36. Kossoff EH, Ferenc L, Comi AM. An infantile-onset, severe, yet sporadic seizure pattern is common in Sturge-Weber syndrome. *Epilepsia*. 2009;50(9):2154-7.
37. Kim JA, Jeong JW, Behen ME, Pilli VK, Luat A, Chugani HT, et al. Metabolic correlates of cognitive function in children with unilateral Sturge-Weber syndrome: Evidence for regional functional reorganization and crowding. *Hum Brain Mapp*. 2017;39(4):1596-606.
38. Raches D, Hiscock M, Chapieski L. Behavioral and academic problems in children with Sturge-Weber syndrome: Differences between children with and without seizures. *Epilepsy Behav*. 2012;25(3):457-63.
39. Turin E, Grados MA, Tierney E, Ferenc LM, Zabel A, Comi AM. Behavioral and Psychiatric Features of Sturge-Weber Syndrome. *J Nerv Ment Dis*. 2010;198(12):905-13.

Síndrome de Sturge-Weber: um desafio multidisciplinar

40. Kavanaugh B, Sreenivasan A, Bachur C, Papazoglou A, Comi A, Zabel TA. Intellectual and Adaptive Functioning in Sturge-Weber Syndrome. *Child Neuropsychol.* 2016;22(6):635-48.
41. Reesman J, Gray R, Suskauer SJ, Ferenc LM, Kossoff EH, Lin DDM, et al. Hemiparesis Is a Clinical Correlate of General Adaptive Dysfunction in Children and Adolescents with Sturge-Weber Syndrome. *J Child Neurol.* 2009;24(6):701-8.
42. Gittins S, Steel D, Brunklaus A, Newsom-Davis I, Hawkins C, Aylett SE. Autism spectrum disorder, social communication difficulties, and developmental comorbidities in Sturge-Weber syndrome. *Epilepsy Behav.* 2018;88:1-4.
43. Mantelli F, Bruscolini A, La Cava M, Abdolrahimzadeh S, Lambiase A. Ocular manifestations of Sturge-Weber syndrome: pathogenesis, diagnosis, and management. *Clin Ophthalmol.* 2016;10:871-8.
44. Basler L, Sowka J. Sturge-Weber syndrome and glaucoma. *Optometry.* 2011;82(5):306-9.
45. Koenraads Y, Egmond-Ebbeling MB, Boer JH, Imhof SM, Braun KPJ, Porro GL. Visual outcome in Sturge-Weber syndrome: a systematic review and Dutch multicentre cohort. *Acta Ophthalmol.* 2016;94(7):638-45.
46. Wu Y, Yu R-J, Chen D, Xu L, Li M, Zhu L, et al. Glaucoma in Patients with Eyes Close to Areas Affected by Port-wine Stain has Lateral and Gender Predilection. *Chin Med J.* 2017;130(24):2922-6.
47. Sharan S, Swamy B, Taranath DA, Jamieson R, Yu T, Wargon O, et al. Port-wine vascular malformations and glaucoma risk in Sturge-Weber syndrome. *J AAPOS.* 2009;13(4):374-8.
48. Abdolrahimzadeh S, Scavella V, Felli L, Cruciani F, Contestabile MT, Recupero SM. Ophthalmic Alterations in the Sturge-Weber Syndrome, Klippel-Trenaunay Syndrome, and the Phakomatosis Pigmentovascularis: An Independent Group of Conditions? *Biomed Res Int.* 2015.
49. Javaid U, Ali MH, Jamal S, Butt NH. Pathophysiology, diagnosis, and management of glaucoma associated with Sturge-Weber syndrome. *Int Ophthalmol.* 2018;38(1):409-16.
50. Shiau T, Armogan N, Yan DB, Thomson HG, Levin AV. The role of episcleral venous pressure in glaucoma associated with Sturge-Weber syndrome. *J AAPOS.* 2012;16(1):61-4.
51. Babaji P, Bansal A, Choudhury GK, Nayak R, Kodangala Prabhakar A, Suratkal N, et al. Sturge-weber Syndrome with Osteohypertrophy of Maxill. *Case Rep Pediatr.* 2013.

52. Kalakonda B, Pradeep K, Mishra A, Reddy K, Muralikrishna T, Lakshmi V, et al. Periodontal Management of Sturge-Weber Syndrome. *Case Rep Dent*. 2013.
53. Tripathi AK, Kumar V, Dwivedi R, Saimbi CS. Sturge-Weber syndrome: oral and extra-oral manifestations. *BMJ Case Rep*. 2015.
54. Greene AK, Taber SF, Ball KL, Padwa BL, Mulliken JB. Sturge-Weber Syndrome: Soft-Tissue and Skeletal Overgrowth. *J Craniofac Surg*. 2009;20:617-21.
55. Irving ND, Lim JH, Cohen B, Ferenc LM, Comi AM. Sturge-Weber Syndrome: Ear, Nose, and Throat Issues and Neurologic Status. *Pediatr Neurol*. 2010;43(4):241-4.
56. Offermann EA, Sreenivasan A, DeJong MR, Lin DDM, McCulloch CE, Chung MG, et al. Reliability and Clinical Correlation of Transcranial Doppler Ultrasound in Sturge-Weber Syndrome. *Pediatr Neurol*. 2017;74:15-23.e5.
57. Kossoff EH, Bachur CD, Quain AM, Ewen JB, Comi AM. EEG Evolution in Sturge-Weber Syndrome. *Epilepsy Res*. 2014;108(4):816-9.
58. Parisi L, Di Filippo T, La Grutta S, Lo Baido R, Epifanio MS, Esposito M, et al. Sturge-Weber syndrome: a report of 14 cases. *Ment Illn*. 2013;5(1):e7.
59. Hagen SL, Grey KR, Korta DZ, Kelly KM. Quality of life in adults with facial port-wine stains. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76(4):695-702.
60. Chen JK, Ghasri P, Aguilar G, van Drooge AM, Wolkerstorfer A, Kelly KM, et al. An overview of clinical and experimental treatment modalities for port wine stains. *J Am Acad Dermatol*. 2012;67(2):289-304.
61. Rikihisa N, Watanabe S, Saito Y, Sakai H. Artificial Red Blood Cells as Potential Photosensitizers in Dye Laser Treatment Against Port-Wine Stains. *Journal of Functional Biomaterials*. 2017.
62. Maton B, Kršek P, Jayakar P, Resnick T, Koehn M, Morrison G, et al. Medically intractable epilepsy in Sturge-Weber syndrome is associated with cortical malformation: Implications for surgical therapy. *Epilepsia*. 2010;51(2):257-67.
63. Kossoff EH, Borsage JL, Comi AM. A pilot study of the modified Atkins diet for Sturge-Weber syndrome. *Epilepsy Res*. 2010;92(2):240-3.
64. Lance EI, Sreenivasan AK, Zabel TA, Kossoff EH, Comi AM. Aspirin Use in Sturge-Weber Syndrome: Side Effects and Clinical Outcomes. *J Child Neurol*. 2013;28(2):213-8.
65. 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.

66. Liu X, Otsuki T, Takahashi A, Kaido T. Vertical parasagittal hemispherotomy for Sturge-Weber syndrome in early infancy: case report and literature review. *Springerplus*. 2016;5(1):1434.
67. Sugano H, Nakanishi H, Nakajima M, Higo T, Imura Y, Tanaka K, et al. Posterior quadrant disconnection surgery for Sturge-Weber syndrome. *Epilepsia*. 2014;55(5):683-9.
68. Lance EI, Lanier KE, Zabel TA, Comi AM. Stimulant Use in Patients With Sturge-Weber Syndrome: Safety and Efficacy. *Pediatr Neurol*. 2014;51(5):675-80.
69. Mandal AK. Primary combined trabeculotomy-trabeculectomy for early-onset glaucoma in Sturge-Weber syndrome. *Ophthalmology*. 1999;106(8):1621-7.
70. Audren F, Abitbol O, Dureau P, Hakiki S, Orssaud C, Bourgeois M, et al. Non-penetrating deep sclerectomy for glaucoma associated with Sturge-Weber syndrome. *Acta Ophthalmol Scand*. 2006;84(5):656-60.
71. Amini H, Razeghinejad MR, Esfandiarpour B. Primary single-plate Molteno tube implantation for management of glaucoma in children with Sturge-Weber syndrome. *Int Ophthalmol*. 2007;27(6):345-50.
72. Monteiro S, Casal I, Santos M, Meireles A. Photodynamic Therapy for Diffuse Choroidal Hemangioma in Sturge-Weber Syndrome. *Case Rep Med*. 2014.
73. Tsipursky MS, Golchet PR, Jampol LM. Photodynamic Therapy of Choroidal Hemangioma in Sturge-Weber Syndrome, with a Review of Treatments for Diffuse and Circumscribed Choroidal Hemangiomas. *Surv Ophthalmol*. 2011;56(1):68-85.
74. Yamaguchi K, Lonc D, Chen C, Lo L-J. Correction of Facial Deformity in Sturge-Weber Syndrome. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2016;4(8):e843.
75. Khanna P, Ray BR, Govindrajan SR, Sinha R, Chandralekha, Talawar P. Anesthetic management of pediatric patients with Sturge-Weber syndrome: our experience and a review of the literature. *J Anesth*. 2015;29(6):857-61.
76. Schwartz HC. Does computer-aided surgical simulation improve efficiency in bimaxillary orthognathic surgery? *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2014;43(5):572-6.
77. Mohammadipanah F, Salimi F. Potential biological targets for bioassay development in drug discovery of Sturge-Weber syndrome. *Chem Biol Drug Des*. 2017;91(2):359-69.
78. 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):762-9.

79. Comi AM, Weisz CJC, Highet BH, Skolasky RL, Pardo CA, Hess EJ. Sturge-Weber syndrome: altered blood vessel fibronectin expression and morphology. *J Child Neurol.* 2005;20(7):572-7.
80. Scozzafava A, Supuran CT. Glaucoma and the applications of carbonic anhydrase inhibitors. *Subcell Biochem.* 2014;75:349-59.
81. Colović MB, Krstić DZ, Lazarević-Pašti TD, Bondžić AM, Vasić VM. Acetylcholinesterase inhibitors: pharmacology and toxicology. *Curr Neuropharmacol.* 2013;11(3):315-35.
82. Pilli VK, Behen ME, Hu J, Xuan Y, Janisse J, Chugani HT, et al. Clinical and metabolic correlates of cerebral calcifications in Sturge-Weber syndrome. *Dev Med Child Neurol.* 2017;59(9):952-8.
83. Li J, Zhang B, Huang Z, Wang S, Tang C, Du J. Taurine prevents beta-glycerophosphate-induced calcification in cultured rat vascular smooth muscle cells. *Heart Vessels.* 2004;19(3):125-31.
84. Okamoto M, Yamanaka S, Yoshimoto W, Shigematsu T. Alendronate as an effective treatment for bone loss and vascular calcification in kidney transplant recipients. *J Transplant.* 2014.
85. Roman-Garcia P, Barrio-Vazquez S, Fernandez-Martin JL, Ruiz-Torres MP, Cannata-Andia JB. Natural antioxidants and vascular calcification: a possible benefit. *J Nephrol.* 2011;24(6):669-72.
86. Kee HJ, Cho S-N, Kim GR, Choi SY, Ryu Y, Kim IK, et al. Gallic acid inhibits vascular calcification through the blockade of BMP2-Smad1/5/8 signaling pathway. *Vascul Pharmacol.* 2014;63(2):71-8.
87. Tyzio R, Khalilov I, Represa A, Crepel V, Zilberter Y, Rheims S, et al. Inhibitory actions of the gamma-aminobutyric acid in pediatric Sturge-Weber syndrome. *Ann Neurol.* 2009;66(2):209-18.

