
GUIA CLINICA

SINDROME STURGE WEBER

Avalado por la Sociedad Española de Neurología Pediátrica



AUTORES

María Luz Ruiz-Falcó Rojas
Luis González Gutiérrez Solana
Juan José García Peñas
Anna Duat Rodríguez
Verónica Cantarín Extremera
Víctor Soto Insuga
Beatriz Bernardino Cuesta
María Jiménez Legido

Sección de Neurología Hospital Niño Jesús Madrid, Mayo 2020



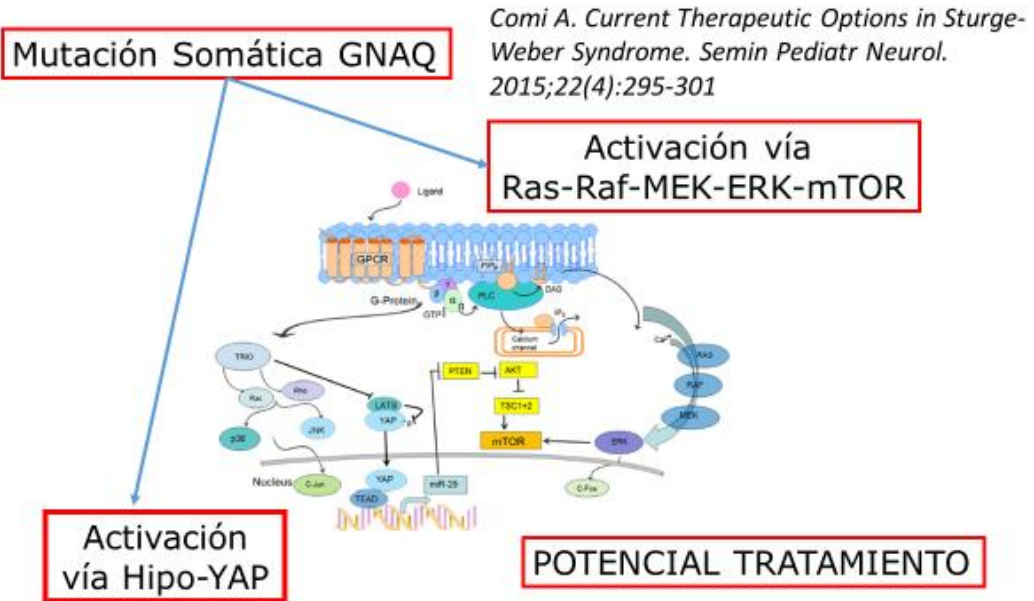
INTRODUCCIÓN

El síndrome de Sturge Weber (SWS) es un trastorno neurocutáneo congénito, esporádico no hereditario causado por una mutación somática activadora en el gen GNAQ (*Protein GQ subunit Alpha G*). Por su escasa prevalencia pertenece al grupo de las llamadas enfermedades raras o de baja prevalencia. Tiene una incidencia estimada de 1/50.000-230.000 recién nacidos vivos⁽¹⁾. Se caracteriza por la presencia de una lesión en la cara presente en el periodo neonatal, denominada mancha en vino de Oporto (MVO), asociada a angiomatosis leptomenígea y/o en la coroides del ojo. En el 85% de los casos el angioma leptomenígeo es unilateral en el mismo lado que la lesión facial, solo una minoría de los casos el angioma leptomenígeo es bilateral.

La manifestación neurológica más común son las convulsiones, que suelen comenzar en los primeros meses de vida. El glaucoma producido por el angioma coroideo puede estar presente desde el nacimiento o desarrollarse posteriormente. Los estudios de neuroimagen permiten visualizar la angiomatosis leptomenígea, ayudando al diagnóstico del síndrome de Sturge Weber.

ETIOPATOGENIA

La mutación en GNAQ está presente tanto en las MVO aisladas como en las asociadas a angioma leptomenígeo y/o coroideo. A su vez en el SWS esta mutación se encuentra en las malformaciones capilares de la piel, del cerebro y del ojo. Cuanto más precoz se produce la mutación en el desarrollo embrionario, mayor será el impacto en las estructuras afectadas piel, ojo y cerebro^{(2, 3) (4)}. En la actualidad se conoce que la mutación en el gen GNAQ ocasiona la activación de la vía Ras-Raf-MEK-ERK y de la vía HIPPO-YAPP⁽⁵⁾. La ampliación en el conocimiento de estas vías podría tener implicaciones terapéuticas en el futuro^(6, 7).



LESION CUTANEA (MVO)

La lesión cutánea característica es la llamada mancha en vino de Oporto (MVO) o nevus flammeus, está presente en el momento del nacimiento y persiste a lo largo de la vida. Al nacimiento son generalmente de un color rosa tenue, aunque con el tiempo suelen oscurecerse y engrosarse.

La MVO es una lesión muy frecuente en la infancia 1 de cada 300 recién nacidos tiene MVO⁽⁸⁾. No son hereditarias y no hay diferencia entre sexos. Habitualmente son lesiones cutáneas aisladas, pero pueden formar parte de diferentes entidades como son el síndrome de Sturge Weber (GNAQ), el síndrome de Klippel Trenauny, el síndrome de Parkes Weber (RASA1) y el síndrome de Proteus (AKT1) entre otros⁽⁹⁾.

Cuando afecta a la primera rama del trigémino la probabilidad de que se asocie a malformación capilar en las leptomeninges y/o en el ojo aumenta y oscila entre 10 y 20%^(10, 11).

Estructuralmente consiste en una malformación vascular que incluye capilares, vénulas y arteriolas debida a una alteración en la diferenciación de las células endoteliales de la piel que da lugar a una dilatación en los vasos. La microscopía electrónica demuestra que la MVO no solo está constituida por una malformación vascular si no que es una malformación multifactorial e involucra también a otras estructuras de la dermis. No está claro si el origen es vascular, neural o neurovascular.

Dadas las implicaciones en el pronóstico y tratamiento es necesario establecer el diagnóstico diferencial precoz de las MVO con otras lesiones cutáneas de los recién nacidos y lactantes (Tabla 1)⁽¹⁰⁾. Hay que distinguirlas en primer lugar de las manchas salmón o nevus simplex (beso de ángel o picadura de cigüeña) que son también malformaciones capilares presentes al nacimiento pero que

generalmente involucionan por si solas en poco tiempo y no se asocian a otras alteraciones, pero también hay que diferenciarlas de los hemangiomas, ya que estos pueden ser lesiones de buen pronóstico e involucionar espontáneamente o formar parte de síndromes complejos de peor pronóstico como el síndrome de PHACE (anomalías de fosa posterior cerebral, hemangioma facial, anomalías de arterias cerebrales, anomalías cardíacas, anomalías en el ojo) también llamado síndrome de Pascual Castroviejo y el síndrome de megalencefalia asociada a malformación capilar y polimicrogiria (MCAP)⁽⁹⁾.

Tanto la mancha MVO aislada como las que forman parte del SWS, están causadas por la activación de una mutación somática en el gen GNAQ (R183Q) que codifica la subunidad alfa de la proteína G.alfa.q⁽¹²⁾. Esta mutación se asocia a la mayoría de los enfermos con MVO aislada y con síndrome de SWS. Se encuentra en las malformaciones capilares de la piel, del cerebro y del ojo. No existe correlación entre genotipo y fenotipo por lo que la presencia o no de la mutación en la lesión cutánea no permite el diagnóstico diferencial entre MVO aislada o asociada a SWS.

Tabla 1 Clasificación de las anomalías vasculares (simplificada) (10)

TUMORES VASCULARES	MALFORMACIONES VASCULARES
Hemangioma infantil Hemangioma congénito	Mancha en vino de Oporto aislada Mancha en vino de Oporto sindrómica Nevus simplex / mancha salmón Telangiectasias

TRATAMIENTO MVO

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

En la actualidad el tratamiento de elección es el láser pulsado (PDL) para provocar la esclerosis de los vasos dilatados. Tiene el inconveniente de ser doloroso, precisar sesiones repetidas y solo conseguir el blanqueamiento en el 10% de los pacientes. En ocasiones es necesario añadir terapia fotodinámica (PDT)⁽¹³⁾.

Algunos autores han cuestionado el tratamiento de las MVO con sesiones repetidas de laser argumentando que tanto la técnica como las drogas administradas para la analgesia y/o sedación de los niños podrían tener consecuencias negativas a largo plazo, pero se ha demostrado que las lesiones de laser repetidas no se relacionan con aumento de problemas en el neurodesarrollo⁽¹⁴⁾.

El problema es que la necrosis tisular que se produce con el láser activa al factor de crecimiento vascular (VEGF) que a su vez pone en marcha la neoangiogénesis con nuevo aumento de vasos. Por esta razón se ha intentado

mejorar el resultado añadiendo antiangiogénicos tópicos tras la administración de PDL⁽¹⁵⁾.

Se ha comprobado que la asociación de PDL con timolol tópico no mejora los resultados⁽¹⁶⁾, con iquinimod tópico mejora el blanqueamiento respecto al grupo control⁽¹⁷⁾ y con rapamicina oral o tópica mejora la eficacia del PDL en algunos pacientes con MVO⁽¹⁸⁻²⁰⁾. En ratones la asociación precoz de rapamicina y axitinib inhibe la angiogénesis inducida por el PDL⁽²¹⁾.

En la actualidad está por resolver si hay otras vías implicadas en el desarrollo de la MVO que la MAPK o PI3K y es necesario evaluar la eficacia de otros bloqueantes.

LESIONES OCULARES

Las manifestaciones oculares son otro pilar angular en el SWS. El 30%-70% de los pacientes con SWS tienen glaucoma⁽²²⁾ ⁽²³⁾ ⁽²⁴⁾. El glaucoma se inicia desde los primeros meses de vida, y es fundamental su identificación precoz ya que el aumento de la presión intraocular puede dañar el nervio óptico y comprometer la función visual.

Otra manifestación ocular descrita en el SWS es la heterocromía de iris⁽²⁵⁾.

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

Técnicas actuales como la tomografía de coherencia óptica son de gran utilidad para la valoración y seguimiento del angioma coroideo⁽³⁾, pero para su realización también es necesario que el niño colabore.

El mecanismo del glaucoma en el SWS no está del todo establecido. Se relaciona con la malformación capilar en cámara anterior y el aumento de la presión venosa episcleral. En la actualidad se utiliza tratamiento tópico con diferentes fármacos, inhibidores de la anhidrasa carbónica, betabloqueantes, análogos de las prostaglandinas o alfa agonistas con diferentes resultados.

Los niños con SWS deben de ser derivados a unidades específicas de glaucoma infantil para la correcta indicación de posibilidades quirúrgicas entre las que están la goniotomía, la trabeculectomía y la introducción de válvulas⁽²⁶⁾. En la actualidad se necesitan más estudios de investigación en el tratamiento del glaucoma asociado a SWS^(27, 28).

NEUROIMAGEN

La neuroimagen es en el momento actual la prueba fundamental para delimitar si un paciente tiene una MVO aislada o si asocia afectación cerebral. El poder definir precozmente si un paciente con MVO tiene o no angioma leptomeníngeo

nos ayudará a la hora de establecer la mejor manera de realizar el seguimiento y cuáles son las opciones terapéuticas más adecuadas.

Las indicaciones de neuroimagen están en función de la edad, los síntomas y el estadio de la enfermedad. La resonancia magnética (RM) es la técnica de neuroimagen más sensible para el diagnóstico de SWS, otras técnicas como ecografía transfontanelar, tomografía axial computarizada (TAC), tomografía por emisión de positrones (PET) y tomografía computarizada de emisión monofotónica (SPECT) tienen una indicación limitada a determinadas situaciones. El PET y el SPECT son técnicas de medicina nuclear que exponen al paciente a radiación por lo que su indicación es exclusiva en el contexto de valoración de cirugía de epilepsia.

Es recomendable que la RM sea interpretada en centros especializados en pediatría y con neurorradiólogos con experiencia en SWS. Es preferible utilizar RM 3T, aunque la RM 1,5T interpretada por radiólogos expertos ofrece buenos resultados. Los ultrasonidos, mediante ecografía transfontanelar es un método útil ya que no es invasivo y es de fácil realización ⁽²⁹⁾.

No obstante, la realización de la RM en el primer año de vida en niños con MVO ha sido cuestionada por la posible toxicidad del contraste de gadolinio en menores de un año y porque los angiomas leptomenígeos pueden no visualizarse ni con la administración de contraste hasta los 12-18 meses de edad.

A pesar de estos argumentos, en la actualidad hay grupos de expertos que recomiendan realizar RM en el primer trimestre de vida con la idea de iniciar tratamiento profiláctico con fármacos antiepilépticos y/o aspirina con el propósito de intentar mejorar el pronóstico cognitivo. Recomiendan realizar RM a los 3 meses en niños con MVO en frente y/o parpado para plantear tratamiento preventivo, aunque asumen que en la actualidad no hay evidencia de que esta medida sea eficaz⁽³⁰⁾.

En la RM se debe valorar presencia o ausencia de angioma, realce leptomenígeo, anomalías en sustancia blanca, asimetría de plexos coroideos y signos de atrofia cerebral. Si a los 3 meses la RM es normal se cree que habría que repetirla a los 2 años de edad.

En la actualidad las recomendaciones de neuroimagen según la situación y edad en SWS son:

1. **Niños con MVO en la frente, pero sin evidencia clínica de afectación cerebral.** Es discutible el momento de realizar pruebas de neuroimagen. En el primer año la mielinización es incompleta y puede haber falsos negativos, pero en la actualidad se baraja la utilidad de hacer RM a los 3 meses ya que cada vez está más extendido el inicio precoz de tratamiento preventivo con aspirina y fármacos antiepilépticos en niños con afectación cerebral en la neuroimagen, aunque no hayan presentado clínica neurológica. Por otro lado hay que tener en cuenta que en lactantes pequeños la administración de gadolinio se ha relacionado con la posibilidad de toxicidad en diferentes órganos incluido

cerebro y médula ósea⁽³¹⁾. Otra posibilidad es realizar en los niños presintomáticos RM sin gadolinio asumiendo la posibilidad de falsos negativos. En todos los casos sería recomendable repetir la RM después de los 12-24 meses. Ambas posibilidades son aceptables.

2. **Niños que además de la MVO presentan clínica neurológica** (crisis, hemiparesia). Se recomienda realizar RM con gadolinio. Si no se encontraran hallazgos patológicos se debe repetir entre 1 y 2 años de edad. El estudio debe de incluir secuencias 3D pre y post contraste y mapas de fase.
3. **Seguimiento en niños con SWS**. No se recomienda repetir RM si no hay cambios en la clínica neurológica, en caso de cambio en la semiología de las crisis, episodios de stroke-like o migrañas se recomienda RM sin gadolinio.
4. **Niños con SWS con epilepsia farmacorresistente**. Es recomendable realizar RM 3T, RM funcional, DTI para tractografía y PET en el contexto de una valoración de cirugía de epilepsia.
5. **En general no se recomienda realizar TAC** en el diagnóstico y seguimiento de SWS, ya que tiene una sensibilidad limitada y produce radiaciones. En una técnica sensible a las calcificaciones, pero también pueden ser detectadas por RM^(6, 27).

AFECTACIÓN NEUROLÓGICA

Los síntomas neurológicos más relevantes en el SWS son las crisis epilépticas, hemiparesia, hemianopsia, migraña, episodios stroke-like y discapacidad intelectual. Estos síntomas son muy variables en grado e intensidad entre las personas afectadas y varían en las diferentes etapas de la vida. En los primeros dos años es necesario vigilar la aparición de crisis epilépticas y déficits motores. En la edad escolar los síntomas más relevantes suelen ser las cefaleas, episodios stroke-like, dificultades de aprendizaje y problemas de conducta. En la adolescencia son frecuentes los trastornos psiquiátricos, depresión.

EPILEPSIA/CRISIS

La epilepsia es muy común en el SWS, ocurre aproximadamente en el 70% de los SWS con malformación leptomeníngea unilateral y en el 90% de los que tienen afectación bilateral^(32, 33).

La patofisiología de la epileptogénesis en esta enfermedad no está bien definida, se ha relacionado con la isquemia crónica producida por la anomalía endotelial. Aunque no se ha demostrado, también se propone que la mutación en el gen GNAQ puede producir por si misma anomalías estructurales epileptogénicas en la corteza cerebral^(6, 32).

Las crisis frecuentemente empiezan en los primeros dos años de vida^(34, 35). La probabilidad de que se inicien después de los dos años es baja aunque hay

casos descritos de debut en la edad adulta⁽³⁶⁾.

Tipos de crisis. Aunque en el SWS son más frecuentes las crisis focales, los enfermos con SWS pueden presentar todo tipo de crisis⁽³⁷⁾ y es frecuente que el tipo de crisis y de síndrome epiléptico cambie a lo largo de la vida según la edad y la etapa madurativa cerebral. Generalmente se trata de crisis focales motoras que debutan como clúster de crisis o crisis prolongadas en el contexto de un proceso febril⁽³⁸⁾. En la literatura se han comunicado gran variedad de tipos de crisis relacionadas con SWS, entre otras, crisis de apnea por afectación perisilviana⁽³⁹⁾, crisis gelásticas, crisis mioclónicas y estatus no convulsivo⁽³²⁾.

Profilaxis de las crisis. Algunos estudios muestran que el inicio precoz de las crisis⁽⁴⁰⁾, la frecuencia alta⁽⁴¹⁾, las anomalías epileptiformes frecuentes⁽⁴¹⁾ y la afectación bilateral⁽⁴²⁾ se asocian a peor pronóstico cognitivo y motor, sugiriendo que el mejor control de las crisis mejoraría dicho pronóstico⁽²⁷⁾. Esto ha hecho que algunos autores opinen que la prevención del desarrollo de las crisis en los primeros meses mediante el uso de fármacos antiepilépticos y aspirina pueden tener un efecto positivo en el desarrollo motor y cognitivo⁽⁴³⁾. Existen estudios mostrando buenos resultados utilizando anticonvulsivantes y dosis bajas de ácido acetilsalicílico, aunque no son estudios randomizados.

Se debe instruir a los padres sobre el reconocimiento de las crisis, sobre la posibilidad de que se desencadenen con la fiebre y la manera adecuada de proceder en caso de presentar una crisis. No está demostrado si es mejor realizar profilaxis con benzodiazepinas intermitentes o administrar terapia de rescate en caso de presentar una crisis, por lo que son adecuadas las dos medidas.

Fármacos antiepilépticos. No está demostrado cuál es el fármaco antiepiléptico de elección en SWS. Algunos estudios comparativos establecen que oxcarbacepina y carbamacepina son más útiles que otros fármacos incluyendo levetiracetam⁽⁴⁴⁾. El topiramato puede ser útil en los casos que se asocie migraña y se ha demostrado que no influye en la presión intraocular de los pacientes con glaucoma. Al igual que en otros enfermos con crisis focales, algunos pacientes con SWS desarrollan descargas generalizadas con el uso de oxcarbacepina, carbamacepina o lamotrigina provocando la aparición de crisis mioclónicas. En ese caso debe optarse por otros fármacos como ácido valproico o levetiracetam. No es frecuente el desarrollo de espasmos infantiles y no se ha demostrado que sea preferible ninguna de las terapias habituales. En espasmos infantiles en el contexto de SWS es admitido el uso corticosteroides, topiramato, zonisamida, vigabatrina o dieta cetogénica.

La mayoría de los pacientes se controla con uno o dos antiepilépticos asociados a aspirina⁽⁴⁵⁾.

Cirugía de Epilepsia. En los pacientes que persistan las crisis tras la utilización

de dos líneas de tratamiento se recomienda realizar una valoración de cirugía de epilepsia en un centro con experiencia. Es necesario estudiar la posibilidad de que se pueda realizar un tratamiento quirúrgico, ya sea cirugía resectiva, desconexión y/o hemisferectomía^(2, 6).

El éxito de la cirugía en el control de crisis depende de la posibilidad de realizar una desconexión y resección efectivas. El momento de la intervención se debe de elegir según la severidad de la epilepsia y la posibilidad de deterioro. Las cirugías precoces se relacionan con mejor pronóstico. La pregunta no resuelta es si el tratamiento agresivo de las crisis con medicación o cirugía mejora el pronóstico cognitivo a largo plazo⁽²⁾.

En niños con crisis focales que persisten a pesar de la utilización de dos fármacos antiepilépticos y tienen afectación unilateral, la realización de hemisferectomía debe valorarse precozmente. En una serie de 20 pacientes con SWS en los que se realizó hemisferectomía, ningún paciente presentó agravamiento del deterioro cognitivo después de la cirugía, ninguno presentó retraso mental severo y 13 de 20 quedaron libres de crisis. Aunque la historia natural de SWS es imperfectamente conocida, hay indicadores que indican la naturaleza progresiva de la lesión cerebral como son el aumento con el paso del tiempo de la duración de las convulsiones, el aumento en la duración del periodo postictal, el aumento de la atrofia cerebral y el aumento de las lesiones calcificadas. En la actualidad la idea más extendida es que la cirugía temprana en pacientes con SWS y epilepsia farmacorresistente mejora el pronóstico intelectual. La lesionectomía es un buen enfoque en los niños sin hemiparesia, siempre que el angioma pial sea unilateral y la resección pueda ser completa⁽⁴⁶⁾.

Dieta cetogénica. La dieta cetogénica (DC) es una dieta que contiene alta proporción de grasa y baja proporción de carbohidratos. El uso de esta dieta esta muy extendido en el tratamiento de la epilepsia refractaria. Existen diferentes tipos de DC: DC clásica (90% de la energía administrada al día procede de la grasa de los alimentos), DC con triglicéridos de cadena media (MCT) y Dieta de Atkins que permite la ingesta libre de proteínas y grasas con restricción en el aporte de carbohidratos. Este tipo de dieta es más fácil de cumplir que las anteriores. La eficacia de la DC en las crisis relacionadas con SWS es similar a la eficacia en las crisis dentro de otros diagnósticos aunque existen publicaciones referidas exclusivamente a la eficacia de la DC en SWS con resultados favorables⁽⁴⁷⁾.

Estimulador del Nervio Vago. El Estimulador del Nervio Vago (ENV) es un sistema formado por un generador de impulsos eléctricos y un electrodo que se conecta en el nervio vago izquierdo. Su uso se ha extendido en las últimas décadas para el control de las crisis epilépticas refractarias a fármacos antiepilépticos que no son remediables con cirugía resectiva. El generador produce un estímulo intermitente con unos parámetros estipulados. No hay

estudios específicos de ENV en SWS. Se describe un 50% de reducción en la frecuencia de crisis en el primer año tras el implante, en torno al 74% en el seguimiento a 36 meses, llegando al 83% a los 22 meses en niños de menos de 5 años. Hoy se sabe que los pacientes implantados antes de los 12 años, parecen responder mejor que los de edades más tardías, existiendo numerosos estudios de niños entre 0-19 años en los que se evidencia dicha afirmación. No obstante, el ENV no solo tiene beneficio sobre el control de las crisis permitiendo un descenso de fármacos antiepilépticos, también ha demostrado mejorar otros aspectos como el estado de alerta, la comunicación o la cognición. Estos beneficios tienen importante repercusión en la calidad de vida tanto del propio paciente como de sus cuidadores^(48, 49).

Prevención crisis. En la actualidad se conoce que sin ningún tipo de intervención el 75% de los niños con SWS desarrollan crisis en el primer año de vida y que el desarrollo precoz de las crisis se correlaciona con peor pronóstico intelectual^(33, 50), por ello diferentes autores recomiendan pautas de utilización profiláctica en niños presintomáticos con aspirina solo o con aspirina asociada a fármacos anticonvulsivantes⁽⁵¹⁾. En este sentido, aparte del tratamiento precoz de las crisis convulsivas mediante fármacos antiepilépticos, el tratamiento antiagregante mediante aspirina a bajas dosis 3-5 mg/kg/día podría tener beneficio en la prevención de la trombosis y estasis venoso. El problema del uso de aspirina en población pediátrica es el miedo a los potenciales efectos adversos: aumento del riesgo de sangrado y mayor probabilidad de desarrollar síndrome de Reye. Aunque no se han descrito casos de síndrome de Reye con dosis de 3-5 mg/kg/día es necesario realizar estudios prospectivos randomizados de la utilidad de la aspirina para prevenir los episodios de stroke-like^(2, 51, 52).

Otros tratamientos.

Inhibidores mTOR. A pesar de que no ha sido demostrado que las mutaciones GNAQ afecten a la vía mTOR, estudios recientes sugieren que las mutaciones GNAQ activan la vía Akt, posiblemente a través de la unión directa PI3K⁽⁵³⁾. Con este argumento se considera la utilización de inhibidores mTOR (sirolimus, everolimus) por vía sistémica en el tratamiento del SWS⁽⁵⁴⁾. El sirolimus, ha mostrado resultados prometedores en el tratamiento de anomalías vasculares complejas, debido a sus efectos antitumorales y antiangiogénicos⁽⁵⁵⁾. Este fármaco inhibe directamente mTOR, bloqueando la síntesis de proteínas de la vía PI3K / Akt / mTOR.

En el momento actual hay ensayos en marcha con sirolimus y con everolimus pendientes de resultados.

Trial of Sirolimus for Cognitive Impairment in Sturge-Weber Syndrome
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03047980>.

Everolimus (RAD 001) Therapy for Epilepsy in Children With Sturge-Weber S.
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01997255>.

Cannabidiol. Es un canabinoide sin efecto psicoactivo que ha demostrado en estudios preclínicos tener efecto anticonvulsivante, antioxidante y neuroprotector. En la actualidad está admitido su uso en pacientes con crisis resistentes a otros fármacos en el contexto de síndrome de Dravet y Lennox Gastaut. Se han publicado casos aislados de pacientes tratados con cannabidiol en SWS con buenos resultados⁽⁵⁶⁾. En la actualidad hay un ensayo clínico fase I-II del que no hay resultados publicados.

Cannabidiol Expanded Access Study in Medically Refractory Sturge-Weber Syndrome <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02332655>.

CEFALEAS

La cefalea es el segundo síntoma neurológico más frecuente en SWS, afecta al 30-45% de los pacientes⁽⁵⁷⁾, el 28% cumplen criterios de migraña asociando auras y hemiplejía, pero también son frecuentes las cefaleas tensionales y las condicionadas por el glaucoma⁽⁵⁸⁾.

La fisiopatología de estos episodios no está clara. En el SPECT durante el episodio agudo de cefalea asociado a aura visual en el SWS se muestra un alto flujo en el córtex occipital que desaparece al ceder el cuadro⁽⁵⁹⁾. Durante los episodios de migraña se recomienda favorecer la hidratación y administrar analgésicos. También son útiles los triptanes⁽⁶⁰⁾. Para la profilaxis de los episodios de migraña se han propuesto diferentes opciones como flunaricina, ácido valproico, gabapentina y topiramato entre otros⁽⁴⁴⁾. No existen pautas de consenso y las guías recomiendan realizar estudios prospectivos⁽²⁷⁾.

EPISODIOS STROKE-LIKE

Son episodios transitorios de hemiparesia y/o alteración del campo visual que son difíciles de distinguir de déficits postictales. Se desconoce la incidencia exacta de estos episodios en el SWS, en general se recuperan en menos de 24 horas o en pocos días. Son más frecuentes en pacientes con hemiparesia previa y se relacionan muy frecuentemente con episodios de reagudización de crisis o con pequeños traumatismos⁽⁵²⁾. El mecanismo no está claramente determinado se supone que corresponden a episodios de isquemia transitoria y/o trombosis recurrentes. Tanto las crisis epilépticas como los episodios de stroke-like parecen actuar negativamente en el pronóstico intelectual y motor de los enfermos. Se ha comprobado que pacientes con mayor frecuencia de stroke-like y crisis epilépticas presentan mayor frecuencia de alteración cognitiva y atrofia cerebral.

Se ha propuesto el tratamiento con aspirina a dosis bajas (3-5 mg/kg/día) para prevenir estos episodios y mejorar el pronóstico intelectual^(45, 61). Es estudios retrospectivos comprueban que la aspirina a 3-5mg/Kg/día disminuye la frecuencia y la duración de los episodios de stroke-like. No obstante, sería conveniente realizar estudios prospectivos⁽²⁷⁾.

NEUROCOGNITIVO

Los pacientes con SWS suelen presentar un desarrollo psicomotor normal durante los primeros meses de vida, aunque posteriormente pueden desarrollar diferentes síntomas neurológicos.

El 60% de los SWS tiene discapacidad intelectual y el 33% afectación grave⁽⁶²⁾. El mal pronóstico intelectual se ha puesto en relación con diferentes factores como la afectación cerebral bilateral, las crisis frecuentes y la afectación cerebral frontal⁽⁴⁰⁾; la edad de inicio de las crisis y la extensión de la afectación del cerebro^(33, 63).

También se ha demostrado que el uso profiláctico de medicación antiepiléptica en menores de un año asintomáticos tiene un efecto positivo en el desarrollo motor y cognitivo^(2, 43) por eso en la actualidad se insiste en la conveniencia de prevenir el debut de las crisis para mejorar el pronóstico intelectual de los enfermos con SWS.

TDAH y trastornos de aprendizaje. El 40% de los pacientes con SWS presenta TDAH y el tratamiento con estimulantes en este grupo ha demostrado que puede ser efectivo con efectos adversos bien tolerados⁽⁶⁴⁾. Se recomienda realizar un estudio neuropsicológico a la edad de 3-4 años para identificar a los niños de alto riesgo para implementar las medidas psicoeducativas adecuadas⁽⁶⁵⁾.

Trastorno espectro autista. Los trastornos de la comunicación y de la sociabilidad son muy frecuentes en niños con SWS. Según los criterios que se tomen para la definición de autismo las cifras pueden variar. En algunas publicaciones se establece una incidencia de trastorno de espectro autista en SWS de hasta 24% en niños con angioma leptomeníngeo bilateral. También se define que en muchas ocasiones los trastornos de la sociabilidad, la conducta y el sueño son independientes del curso de la epilepsia⁽⁶⁶⁾.

Trastornos psiquiátricos. Los trastornos de conducta suelen ser motivo de consulta frecuente en el adulto con SWS. Las causas que influyen en las alteraciones conductuales son de carácter multifactorial entre ellos, el estigma social por la lesión cutánea, la discapacidad intelectual, ingresos hospitalarios, fármacos antiepilépticos y las propias crisis.

Además cada vez se reconocen más en pacientes con SWS alteraciones psiquiátricas, conductuales, disejecutivas y del sueño que en muchas ocasiones suponen la principal afectación en los pacientes con SWS y sus familiares⁽⁶⁷⁾. En el 50% de los SWS hay síntomas de depresión, ansiedad y baja autoestima⁽³³⁾. Algunos autores señalan la frecuencia de trastornos paranoides y pseudodemencia⁽⁴⁾. Recientemente se ha estudiado que los adultos con MVO aislada también presentan alta frecuencia de trastornos psiquiátricos⁽⁶⁸⁾. Aunque los trastornos psiquiátricos son frecuentes en la edad adulta SWS hay pocos estudios sobre las estrategias terapéuticas adecuadas y la seguridad y eficacia

de los diferentes psicofármacos.

TRASTORNOS DEL SUEÑO

A pesar de la importancia en el diagnóstico precoz de los trastornos del sueño, en la actualidad sólo existen dos estudios en los que se pregunta acerca de la calidad del sueño en pacientes con SWS. Los primeros en estudiarlo fueron Turin y colaboradores en 2010 en 16 niños con SWS. Estos autores refirieron que más de la mitad de ellos (57%) presentaban trastornos de sueño⁽⁶⁷⁾. Posteriormente Gittins y colaboradores en 2018 confirmaron la alta prevalencia de trastornos de sueño en 92 niños con SWS (26%) en forma de insomnio de conciliación, de mantenimiento o despertares precoces⁽⁶⁶⁾. Estos dos autores también apuntan a que la presencia de alteraciones de sueño implica un empeoramiento de los trastornos de conducta y la sociabilidad.

Pero en ninguno de estos dos estudios emplearon métodos objetivos (actigrafía o polisomnografía) ni subjetivos estandarizados (agenda de sueño o cuestionarios específicos) para medir las características del sueño, sino que se hizo de manera retrospectiva tras consulta de historias clínicas. En ellos, también se apunta a una falta de consenso acerca de los mejores tratamientos para el insomnio, ya que la mayoría de los pacientes usaban muy diferentes fármacos, desde crono-reguladores como la melatonina hasta otros con potenciales efectos secundarios como neurolépticos o hidrato de cloral⁽⁶⁶⁾.

Se cree que el mejor método para medir la cantidad y calidad del sueño en condiciones “reales” (en su propio entorno) en niños es mediante la actigrafía. Esta técnica consiste en el uso por parte del paciente de una pulsera que mide mediante acelerometría la cantidad de movimiento que realiza el individuo. Posteriormente estos datos se analizan y puede estimar de manera objetiva la cantidad de tiempo que el paciente permanece despierto y dormido. El uso de la actigrafía, aparte de no ser invasivo, se ha comprobado que es útil en niños con diferentes trastornos del neurodesarrollo aparte de ser más sensible para detectar problemas de sueño que otros instrumentos como la agenda de sueño o los cuestionarios específicos⁽⁶⁹⁾. En los últimos años esta tecnología ha evolucionado y actualmente se han desarrollado dispositivos que son capaces de realizar una monitorización de los ritmos circadianos mediante actígrafos que no sólo miden movimiento y actividad sino temperatura, posición y exposición a la luz (Kronowise). Todo esto permite analizar cantidad y eficiencia del sueño, la somnolencia, la exposición a luz en diferentes espectros, los principales índices circadianos (porcentaje de circadianidad, estabilidad, índice de variabilidad y TAP entre otros) así como estimación del inicio de la secreción nocturna de melatonina⁽⁷⁰⁾.

Recientemente se han desarrollado diferentes métodos que permiten analizar el inicio de la secreción de melatonina nocturna (*dim light melatonin onset*), el cual es el valor circadiano más importante y que tiene gran relevancia en la forma de administración de los tratamientos hipnóticos. Estas herramientas consisten en

el análisis de la expresión de determinados biomarcadores en monocitos, lo que permitiría el análisis del patrón de secreción individual de melatonina mediante un único análisis de sangre⁽⁷¹⁾.

Dormir bien es fundamental para poder aprender bien. Si bien los trastornos de sueño son frecuentes en la infancia, los niños con trastornos del neurodesarrollo presentan una mayor prevalencia de los mismos. En este sentido encontramos un sueño alterado en un alto porcentaje de niños con trastorno del espectro autista (44-83%), discapacidad intelectual (44%), trastorno por déficit de atención e hiperactividad (25-70%), epilepsia (37%) o cefalea (65-75%). Asimismo, entre el 44-89% de los niños con trastornos del estado de ánimo o ansiedad refieren “dormir mal”.

Además, existe una clara relación bidireccional entre los trastornos del neurodesarrollo y el sueño, de forma que aquellos que duermen mal tienen más frecuente e intensa sintomatología neurológica. En este sentido se ha demostrado que varios de los síntomas neurológicos, que en muchos casos son muy invalidantes en pacientes con SWS como las alteraciones de conducta, del ánimo, de aprendizaje y la epilepsia, mejoran tras tratar los trastornos de sueño. Asimismo, los padres consideran que la presencia de trastornos de sueño es el factor que más influye en la afectación de la calidad de vida de núcleo familiar. Por todo ello es fundamental identificar y tratar de manera precoz las alteraciones del sueño en los niños con trastornos neurológicos complejos como el SWS.

ULTRASONOGRAFÍA

La insonación de los vasos intracraneales mediante técnica Doppler permite conocer de modo no invasivo la hemodinámica cerebral, que se ve afectada de manera más o menos característica en esta enfermedad. La alteración del drenaje venoso cortical conduce a hipertensión venosa, estasis vascular y ello da lugar a una alteración del flujo sanguíneo arterial cerebral y como consecuencia un descenso en la velocidad del mismo. La técnica de ultrasonografía doppler se basa en la emisión de un haz de ultrasonidos que tras ser reflejado por un móvil (en este caso los hematíes), experimenta un cambio de frecuencia que depende fundamentalmente de su velocidad; en este caso la velocidad del flujo sanguíneo cerebral que se quiere determinar (y en menor medida del ángulo de incidencia del haz de ultrasonidos con el eje arterial). De este modo, mediante doppler transcraneal arterial podemos monitorizar de forma no invasiva la velocidad del flujo sanguíneo en las principales arterias cerebrales. Como la velocidad del flujo se relaciona de forma proporcional con el propio flujo sanguíneo cuando el diámetro de la arteria permanece constante, puede ser un parámetro muy útil como marcador cuantitativo de perfusión cerebral.

Los equipos empleados en esta técnica cuantifican una serie de valores en las arterias insonadas como la velocidad sistólica máxima (V_s), la velocidad al final de la diástole (V_d) y la velocidad media (V_m). A partir de estos valores se calculan unos índices que indican el comportamiento hemodinámico de la sangre en el

punto de estudio: el índice de resistencia de Pourcelot (IR) y el índice de pulsatilidad de Gosling (IP) que son independientes del ángulo de insonación. Esta técnica ya ha demostrado utilidad en el seguimiento de patologías infantiles con afectación neurovascular como es la anemia de células falciformes, en la que es la herramienta recomendada por la “American Stroke Association” como método de cribado del riesgo de ictus. Una de las complicaciones más importantes de la drepanocitosis es la aparición de eventos isquémicos cerebrales secundarios al desarrollo de vasculopatía obstructiva. Se han determinado ciertos valores en la ultrasonografía Doppler a partir de los cuales aumenta significativamente el riesgo de ictus en esta enfermedad, y cuya detección ha permitido iniciar terapias protectoras de forma precoz, lo que ha demostrado reducir la frecuencia de estos eventos isquémicos. La ultrasonografía Doppler podría ser útil en el SWS midiendo el compromiso de flujo sanguíneo al diagnóstico, y su progresión durante el seguimiento. Además, en el SWS, el predominio de la afectación cerebral unilateral permitiría emplear como parámetro guía el grado de asimetría entre los valores hemodinámicos entre ambos hemisferios. Dicho de otra manera, el hemisferio sano, o menos afectado en casos con afectación bilateral, de cada paciente serviría de “control” para las comparaciones con su hemisferio más afectado⁽⁷²⁾.

ClinicalTrials.gov Search Results 04/12/2020			
Title	Status	Study Results	Interventions
1 Cannabidiol Expanded Access Study in Medically Refractory Sturge-Weber Syndrome	Active, not recruiting	No Results Available	• Drug: Cannabidiol
2 Innovative Approaches to Gauge Progression of Sturge-Weber Syndrome	Recruiting	No Results Available	
3 Trial of Sirolimus for Cognitive Impairment in Sturge-Weber Syndrome	Active, not recruiting	No Results Available	• Drug: Sirolimus
4 Adjunctive Everolimus (RAD 001) Therapy for Epilepsy in Children With Sturge-Weber Syndrome (SWS)	Withdrawn	No Results Available	• Drug: Everolimus
5 Efficacy and Safety Study of Topical Rapamycin Associated With Pulsed Dye Laser in Patients With Sturge-Weber Syndrome	Completed	No Results Available	• Drug: Drug: Topical Rapamycin
6 Treatment of Port-wine Mark in Sturge-Weber Syndrome Using Topical Timolol	Terminated	No Results Available	• Drug: Timolol • Drug: Preservative free artificial tear gel.
7 Biomarker Development in Sturge-Weber Syndrome	Completed	No Results Available	
8 Use of the Atkins Diet for Children With Sturge-Weber Syndrome	Completed	No Results Available	• Dietary Supplement: modified Atkins diet
9 Incidence of Ocular Antibodies in Patients With Sturge - Weber Syndrome (SWS)	Completed	No Results Available	• Other: blood sample tear drop sample

BIBLIOGRAFIA

1. Pascual-Castroviejo I. Congenital vascular malformations in childhood. *Handb Clin Neurol.* 2008;87:353-75.
2. Luat AF, Juhász C, Loeb JA, Chugani HT, Falchek SJ, Jain B, et al. Neurological Complications of Sturge-Weber Syndrome: Current Status and Unmet Needs. *Pediatr Neurol.* 2019;98:31-8.
3. Comi AM, Sahin M, Hammill A, Kaplan EH, Juhász C, North P, et al. Leveraging a Sturge-Weber Gene Discovery: An Agenda for Future Research. *Pediatr Neurol.* 2016;58:12-24.
4. Lee KT, Park JE, Eom Y, Lim HS, Ki CS, Lim SY. Phenotypic association of presence of a somatic GNAQ mutation with port-wine stain distribution in capillary malformation. *Head Neck.* 2019;41(12):4143-50.

5. Wellman RJ, Cho SB, Singh P, Tune M, Pardo CA, Comi AM, et al. Gαq and hyper-phosphorylated ERK expression in Sturge-Weber syndrome leptomeningeal blood vessel endothelial cells. *Vasc Med*. 2019;24(1):72-5.
6. Comi A. Current Therapeutic Options in Sturge-Weber Syndrome. *Semin Pediatr Neurol*. 2015;22(4):295-301.
7. Bichsel C, Bischoff J. A somatic missense mutation in GNAQ causes capillary malformation. *Curr Opin Hematol*. 2019;26(3):179-84.
8. Powell J. Update on hemangiomas and vascular malformations. *Curr Opin Pediatr*. 1999;11(5):457-63.
9. Wassef M, Blei F, Adams D, Alomari A, Baselga E, Berenstein A, et al. Vascular Anomalies Classification: Recommendations From the International Society for the Study of Vascular Anomalies. *Pediatrics*. 2015;136(1):e203-14.
10. Merrow AC, Gupta A, Patel MN, Adams DM. 2014 Revised Classification of Vascular Lesions from the International Society for the Study of Vascular Anomalies: Radiologic-Pathologic Update. *Radiographics*. 2016;36(5):1494-516.
11. Enjolras O, Riche MC, Merland JJ. Facial port-wine stains and Sturge-Weber syndrome. *Pediatrics*. 1985;76(1):48-51.
12. 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.
13. Wen X, Li Y, Hamblin MR. Photodynamic therapy in dermatology beyond non-melanoma cancer: An update. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2017;19:140-52.
14. Terushkin V, Brauer J, Bernstein L, Geronemus R. Effect of General Anesthesia on Neurodevelopmental Abnormalities in Children Undergoing Treatment of Vascular Anomalies With Laser Surgery: A Retrospective Review. *Dermatol Surg*. 2017;43(4):534-40.
15. Nguyen V, Hochman M, Mihm MC, Nelson JS, Tan W. The Pathogenesis of Port Wine Stain and Sturge Weber Syndrome: Complex Interactions between Genetic Alterations and Aberrant MAPK and PI3K Activation. *Int J Mol Sci*. 2019;20(9).
16. Passeron T, Maza A, Fontas E, Toubel G, Vabres P, Livideanu C, et al. Treatment of port wine stains with pulsed dye laser and topical timolol: a multicenter randomized controlled trial. *Br J Dermatol*. 2014;170(6):1350-3.
17. Tremaine AM, Armstrong J, Huang YC, Elkeeb L, Ortiz A, Harris R, et al. Enhanced port-wine stain lightening achieved with combined treatment of selective photothermolysis and imiquimod. *J Am Acad Dermatol*. 2012;66(4):634-41.
18. Marqués L, Núñez-Córdoba JM, Aguado L, Pretel M, Boixeda P, Nagore E, et al. Topical rapamycin combined with pulsed dye laser in the treatment of capillary vascular malformations in Sturge-Weber syndrome: phase II, randomized, double-blind, intraindividual placebo-controlled clinical trial. *J Am Acad Dermatol*. 2015;72(1):151-8.e1.
19. Nelson JS, Jia W, Phung TL, Mihm MC. Observations on enhanced port wine stain blanching induced by combined pulsed dye laser and rapamycin administration. *Lasers Surg Med*. 2011;43(10):939-42.
20. Griffin TD, Foshee JP, Finney R, Saedi N. Port wine stain treated with a combination of pulsed dye laser and topical rapamycin ointment. *Lasers Surg Med*. 2016;48(2):193-6.
21. Gao L, Nadora DM, Phan S, Chernova M, Sun V, Preciado SM, et al. Topical axitinib suppresses angiogenesis pathways induced by pulsed dye laser. *Br J Dermatol*. 2015;172(3):669-76.
22. 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.
23. Jagtap S, Srinivas G, Harsha KJ, Radhakrishnan N, Radhakrishnan A. Sturge-Weber syndrome: clinical spectrum, disease course, and outcome of 30 patients. *J Child Neurol*. 2013;28(6):725-31.

24. Sinawat S, Auvichayapat N, Auvichayapat P, Yospaiboon Y. 12-year retrospective study of Sturge-Weber syndrome and literature review. *J Med Assoc Thai.* 2014;97(7):742-50.
25. Khaier A, Nischal KK, Espinosa M, Manoj B. Periocular port wine stain: the great ormond street hospital experience. *Ophthalmology.* 2011;118(11):2274-8.e1.
26. Budenz DL, Sakamoto D, Eliezer R, Varma R, Heuer DK. Two-staged Baerveldt glaucoma implant for childhood glaucoma associated with Sturge-Weber syndrome. *Ophthalmology.* 2000;107(11):2105-10.
27. 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.
28. Douglas KAA, Douglas VP, Cestari DM. Neuro-ophthalmic manifestations of the phakomatoses. *Curr Opin Ophthalmol.* 2019;30(6):434-42.
29. Ferraz A, Morais S, Mimoso G. Role of the cerebral ultrasound in a case of Sturge-Weber syndrome. *BMJ Case Rep.* 2019;12(4).
30. Bar C, Pedespan JM, Boccara O, Garcelon N, Levy R, Grévent D, et al. Early magnetic resonance imaging to detect presymptomatic leptomeningeal angioma in children with suspected Sturge-Weber syndrome. *Dev Med Child Neurol.* 2019.
31. Kanda T, Nakai Y, Oba H, Toyoda K, Kitajima K, Furui S. Gadolinium deposition in the brain. *Magn Reson Imaging.* 2016;34(10):1346-50.
32. Pinto A, Sahin M, Pearl PL. Epileptogenesis in neurocutaneous disorders with focus in Sturge Weber syndrome. *F1000Res.* 2016;5.
33. Sujansky E, Conradi S. Sturge-Weber syndrome: age of onset of seizures and glaucoma and the prognosis for affected children. *J Child Neurol.* 1995;10(1):49-58.
34. Bachur CD, Comi AM. Sturge-weber syndrome. *Curr Treat Options Neurol.* 2013;15(5):607-17.
35. Comi AM. Sturge-Weber syndrome. *Handb Clin Neurol.* 2015;132:157-68.
36. Sarker UK, Roy N, Roy J, Chakrabarty R, Bhattacharjee M. A 20 Years Young Lady with Recurrent Convulsion since Childhood (Sturge-Weber Syndrome). *Mymensingh Med J.* 2019;28(2):456-60.
37. Serindag HC, Eren F, Karahan MG, Gül G, Selçuk H, Kara B, et al. [Sturge Weber type 3 presenting with occipital epileptic seizure: case report]. *Idegyogy Sz.* 2019;72(3-4):131-3.
38. 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.
39. Kossoff EH, Zupec-Kania BA, Amark PE, Ballaban-Gil KR, Christina Bergqvist AG, Blackford R, et al. Optimal clinical management of children receiving the ketogenic diet: recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group. *Epilepsia.* 2009;50(2):304-17.
40. Bosnyák E, Behen ME, Guy WC, Asano E, Chugani HT, Juhász C. Predictors of Cognitive Functions in Children With Sturge-Weber Syndrome: A Longitudinal Study. *Pediatr Neurol.* 2016;61:38-45.
41. Kramer U, Kahana E, Shorer Z, Ben-Zeev B. Outcome of infants with unilateral Sturge-Weber syndrome and early onset seizures. *Dev Med Child Neurol.* 2000;42(11):756-9.
42. Alkonyi B, Chugani HT, Karia S, Behen ME, Juhász C. Clinical outcomes in bilateral Sturge-Weber syndrome. *Pediatr Neurol.* 2011;44(6):443-9.
43. 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.
44. 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.
45. 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.

46. Arzimanoglou AA, Andermann F, Aicardi J, Sainte-Rose C, Beaulieu MA, Villemure JG, et al. Sturge-Weber syndrome: indications and results of surgery in 20 patients. *Neurology*. 2000;55(10):1472-9.
47. Kossoff EH, Borsage JL, Comi AM. A pilot study of the modified Atkins diet for Sturge-Weber syndrome. *Epilepsy Res*. 2010;92(2-3):240-3.
48. Zamponi N, Rychlicki F, Corpaci L, Cesaroni E, Trignani R. Vagus nerve stimulation (VNS) is effective in treating catastrophic 1 epilepsy in very young children. *Neurosurg Rev*. 2008;31(3):291-7.
49. Orosz I, McCormick D, Zamponi N, Varadkar S, Feucht M, Parain D, et al. Vagus nerve stimulation for drug-resistant epilepsy: a European long-term study up to 24 months in 347 children. *Epilepsia*. 2014;55(10):1576-84.
50. Slowinska M, Jozwiak S, Peron A, Borkowska J, Chmielewski D, Sadowski K, et al. Early diagnosis of tuberous sclerosis complex: a race against time. How to make the diagnosis before seizures? *Orphanet J Rare Dis*. 2018;13(1):25.
51. Day AM, Hammill AM, Juhász C, Pinto AL, Roach ES, McCulloch CE, et al. Hypothesis: Presymptomatic treatment of Sturge-Weber Syndrome With Aspirin and Antiepileptic Drugs May Delay Seizure Onset. *Pediatr Neurol*. 2019;90:8-12.
52. Tillmann RP, Ray K, Aylett SE. Transient episodes of hemiparesis in Sturge Weber Syndrome - Causes, incidence and recovery. *Eur J Paediatr Neurol*. 2019.
53. Pópulo H, Vinagre J, Lopes JM, Soares P. Analysis of GNAQ mutations, proliferation and MAPK pathway activation in uveal melanomas. *Br J Ophthalmol*. 2011;95(5):715-9.
54. Triana Junco PE, Sánchez-Carpintero I, López-Gutiérrez JC. Preventive treatment with oral sirolimus and aspirin in a newborn with severe Sturge-Weber syndrome. *Pediatr Dermatol*. 2019;36(4):524-7.
55. Triana P, Dore M, Cerezo VN, Cervantes M, Sánchez AV, Ferrero MM, et al. Sirolimus in the Treatment of Vascular Anomalies. *Eur J Pediatr Surg*. 2017;27(1):86-90.
56. Kaplan EH, Offermann EA, Sievers JW, Comi AM. Cannabidiol Treatment for Refractory Seizures in Sturge-Weber Syndrome. *Pediatr Neurol*. 2017;71:18-23.e2.
57. Kossoff EH, Balasta M, Hatfield LM, Lehmann CU, Comi AM. Self-reported treatment patterns in patients with Sturge-Weber syndrome and migraines. *J Child Neurol*. 2007;22(6):720-6.
58. Gallop F, Fosi T, Prabhakar P, Aylett SE. Flunarizine for Headache Prophylaxis in Children With Sturge-Weber Syndrome. *Pediatr Neurol*. 2019;93:27-33.
59. Iizuka T, Sakai F, Yamakawa K, Suzuki K, Suzuki N. Vasogenic leakage and the mechanism of migraine with prolonged aura in Sturge-Weber syndrome. *Cephalalgia*. 2004;24(9):767-70.
60. Comi AM. Sturge-Weber syndrome and epilepsy: an argument for aggressive seizure management in these patients. *Expert Rev Neurother*. 2007;7(8):951-6.
61. Bay MJ, Kossoff EH, Lehmann CU, Zabel TA, Comi AM. Survey of aspirin use in Sturge-Weber syndrome. *J Child Neurol*. 2011;26(6):692-702.
62. Pascual-Castroviejo I, Pascual-Pascual SI, Velazquez-Fragua R, Viaño J. Sturge-Weber syndrome: study of 55 patients. *Can J Neurol Sci*. 2008;35(3):301-7.
63. Chapieski L, Friedman A, Lachar D. Psychological functioning in children and adolescents with Sturge-Weber syndrome. *J Child Neurol*. 2000;15(10):660-5.
64. 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.
65. Comi AM. Presentation, diagnosis, pathophysiology, and treatment of the neurological features of Sturge-Weber syndrome. *Neurologist*. 2011;17(4):179-84.
66. 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.

67. 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.
68. 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.
69. Merbler AM, Byiers BJ, Garcia JJ, Feyma TJ, Symons FJ. The feasibility of using actigraphy to characterize sleep in Rett syndrome. *J Neurodev Disord.* 2018;10(1):8.
70. Ortiz-Tudela E, Innominato PF, Rol MA, Lévi F, Madrid JA. Relevance of internal time and circadian robustness for cancer patients. *BMC Cancer.* 2016;16:285.
71. Wittenbrink N, Ananthasubramaniam B, Münch M, Koller B, Maier B, Weschke C, et al. High-accuracy determination of internal circadian time from a single blood sample. *J Clin Invest.* 2018;128(9):3826-39.
72. Jordan LC, Wityk RJ, Dowling MM, DeJong MR, Comi AM. Transcranial Doppler ultrasound in children with Sturge-Weber syndrome. *J Child Neurol.* 2008;23(2):137-43.