

Avaliação dos Métodos de Neuroimagem na Síndrome de Sturge-Weber: Revisão Integrativa

Neuroradiology Methods in Sturge-Weber Syndrome: Integrative Review

Evaluación de los Métodos de Neuroimagen en el Síndrome de Sturge-Weber: Revisión Integradora

Recebido: 21/03/2023 | Revisado: 29/03/2023 | Aceitado: 30/03/2023 | Publicado: 05/04/2023

Igor Gino Mecnas Santos

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9780-2154>
Universidade Tiradentes, Brasil
E-mail: igmecnas@gmail.com

Roberta Teixeira Rocha Abritta

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5656-3625>
Universidade Tiradentes, Brasil
E-mail: robertaabritta@gmail.com

Resumo

A Síndrome de Sturge-Weber é uma facomatose com incidência de 1:20.000-50.000 nascidos vivos e está relacionada à presença de Mancha Vinho do Porto facial. Alterações vasculares geradas pela mutação do gene GNAQ causam o acometimento cutâneo, cerebral e ocular. Tem como principal sintoma neurológico o aparecimento de epilepsia, que geralmente ocorre antes dos 2 anos de idade. As crises epiléticas podem ser de difícil controle e estão associadas a hemiparesia, prejuízo intelectual e alterações de comportamento, principalmente quando estas se iniciam antes dos 6 meses de idade. Essa é uma revisão integrativa que objetiva analisar a literatura quanto aos métodos de neuroimagem indicados atualmente para o diagnóstico do angioma leptomeníngeo em crianças com fatores de risco para a síndrome. Foram selecionados 34 artigos dentre os encontrados nas bases de dados MEDLINE e LILACS. A partir deles constatou-se que a RNM continua sendo o exame de escolha para diagnóstico inicial, enquanto a TC não tem indicação nesse momento e deve ser reservada para emergências. Os estudos funcionais são preferíveis na avaliação cirúrgica e os métodos ultrassonográficos se mostram promissores na indisponibilidade de outros métodos e para acompanhamento do tratamento medicamentoso.

Palavras-chave: Síndrome de Sturge-Weber; Angioma Venoso Cerebral; Diagnóstico por imagem; Neuroimagem.

Abstract

Sturge-Weber Syndrome is a phacomatosis with incidence of 1:20,000-50,000 live births and is related to the presence of facial Port Wine Stain birthmark. Vascular changes generated by a mutation of the GNAQ gene cause cutaneous, cerebral and ocular involvement. The main neurologic symptom is epilepsy, which usually appears before 2 years of age. Seizures may be of difficult control and are associated with hemiparesis, intellectual impairment and behavioral changes, mainly when they start before 6 months of age. This is an integrative review with the objective of analyze scientific literature on neuroradiological methods indicated to diagnose leptomeningeal angioma in children with risk factors for this syndrome. There were selected 34 articles between the ones found at MEDLINE and LILACS databases. From them, it was found that the MRI is still the choice method for initial diagnosis, while the CT has no recommendation at this moment and should be reserved to emergencies. Functional studies are preferable for surgery evaluation and ultrasonographic methods are promising when other methods are not disponible and for pharmacological treatment monitoring.

Keywords: Sturge-Weber Syndrome; Cerebral Venous Angioma; Diagnostic imaging; Neuroimaging.

Resumen

El Síndrome de Sturge-Weber es una facomatosis con una incidencia de 1:20.000-50.000 nacidos vivos y se relaciona con la presencia de Mancha en Vino de Oporto facial. Las alteraciones vasculares generadas por la mutación del gen GNAQ provocan afectación cutánea, cerebral y ocular. Su principal síntoma neurológico es la aparición de la epilepsia, que suele presentarse antes de los 2 años de edad. Las crisis epiléticas pueden ser difíciles de controlar y se asocian a hemiparesia, deterioro intelectual y cambios de comportamiento, especialmente cuando estos comienzan antes de los 6 meses de edad. Esta es una revisión integradora que tiene como objetivo analizar la literatura sobre los métodos de neuroimagen actualmente indicados para el diagnóstico del angioma leptomeníngeo en niños con factores de riesgo para el síndrome. Treinta y cuatro artículos fueron seleccionados entre los encontrados en las bases de datos MEDLINE y LILACS. De ellos, se encontró que la RM sigue siendo el examen de elección para el diagnóstico inicial, mientras que la TC no está indicada en este momento y debe reservarse para emergencias. Los estudios funcionales son preferibles

en la evaluación quirúrgica y los métodos ultrasonográficos son prometedores cuando no se dispone de otros métodos, así como para monitorear el tratamiento farmacológico.

Palabras clave: Síndrome de Sturge-Weber; Angioma Venoso Cerebral; Diagnóstico por imagen; Neuroimagen.

1. Introdução

A Síndrome de Sturge-Weber (SSW), também conhecida como angiomatose encefalotrigeminal, é uma facomatose esporádica, não-hereditária, com incidência estimada em 1 a cada 20.000-50.000 nascidos vivos (Cremé-Lambert et al., 2020; Jiménez-Legido et al., 2020; Kasasbeh et al., 2020; Vedmurthy et al., 2022). Sua forma típica está relacionada à presença de Mancha Vinho do Porto (MVP) facial e pode levar a acometimento da drenagem venosa cerebral e ocular (Sarti et al., 2019; Velásquez-Gallego et al., 2019). A incidência de MVP na população é de 0,3% dos nascidos vivos e estima-se que 8-20% destes apresentem lesão neuro-ocular (Bar et al., 2020; Morales Querol et al., 2017; Velásquez-Gallego et al., 2019). A MVP geralmente está localizada nas regiões inervadas pelos ramos oftálmico e maxilar do Nervo Trigêmeo, é plana, de coloração rosa e pode escurecer com a idade até alcançar um vermelho intenso (Cremé-Lambert et al., 2020; Velásquez-Gallego et al., 2019). Ocorre por malformações capilares desordenadas, de paredes finas e dilatadas, situadas na derme e tecido subcutâneo (Cremé-Lambert et al., 2020). Sua presença na fronte e na pálpebra superior representa um risco de 8-35% de comprometimento cerebral (Catsman-Berrepoets et al., 2022; Cremé-Lambert et al., 2020; Sarti et al., 2019; Velásquez-Gallego et al., 2019). O angioma é mais comum na pia-máter dos lobos occipital e parietal ipsilaterais à MVP (Cremé-Lambert et al., 2020).

A SSW foi primeiro citada em 1860 por Rudolf Schirmer, que relacionou o angioma facial com buftalmo. Em 1879, William Allen Sturge reconheceu o envolvimento neurológico e, em 1922, Frederick Parkes Weber descreveu os achados radiológicos que incluíam a calcificação intracraniana. O termo SSW foi dado por Hilding Bergstrand em 1935 em homenagem aos dois (Steele & Shipman, 2021). Em 2013 foi atribuída à mutação somática em mosaico do gene GNAQ (c.548G→A, p.R18Q) presente no cromossomo 9, que é encontrada nas lesões cutâneas e cerebrais. O gene codifica a subunidade alfa de proteínas G heterotriméricas (Gαq) que são trifosfatases de guanosina (GTPases) e transmitem a sinalização dos receptores acoplados à proteína G transmembrana que são importantes na função de vários fatores de crescimento, peptídeos vasoativos (como a endotelina) e neurotransmissores. A mutação afeta a atividade da GTPase e mantém a Gαq ativa unida à GTP, hiperativando as vias posteriores que incluem RAS-MEK-ERK, HIPPO-YAP, 5e e mTOR (Cremé-Lambert et al., 2020; Vedmurthy et al., 2022; Velásquez-Gallego et al., 2019). A angiomatose então se desenvolve secundariamente à falha de regressão e maturação do plexo venoso cefálico no primeiro trimestre do desenvolvimento (Kasasbeh et al., 2020). A extensão da MVP e a afecção cerebral e ocular dependem do momento em que a mutação se reproduz (Catsman-Berrepoets et al., 2022; Higueros et al., 2017).

Acredita-se que o excesso de vascularização meníngea, gerado pela mutação, cause inicialmente uma aceleração da mielinização (Andica et al., 2019). Com o tempo, há estase venosa, trombose de pequenos vasos, congestão e hipertensão venosa focal (Sarti et al., 2019). O efeito compensatório é transmitido para tecidos vizinhos e gera circulação colateral (Vézina, 2015) com desvio da circulação superficial para o sistema venoso profundo, causando isquemia cortical e alargamento de veias medulares profundas (Pilli, Chugani, et al., 2017), do plexo coroide e do seio cavernoso (Pasquini et al., 2019). A isquemia leva a diminuição do metabolismo cerebral, hipomielinização, atrofia progressiva, astrocitose, gliose e calcificação cortical (Cremé-Lambert et al., 2020; Velásquez-Gallego et al., 2019). As convulsões resultantes do excesso de glutamato liberado pela hipóxia crônica também resultam na progressão das lesões por via excitotóxica, resultando em um ciclo vicioso (Cremé-Lambert et al., 2020; Velásquez-Gallego et al., 2019).

A classificação de Roach divide a SSW em 3 tipos: Tipo 1 (clássico) – Presença de MVP e angiomatose leptomeníngea, com ou sem glaucoma; Tipo 2 (mais comum) – MVP sem angioma, com ou sem glaucoma, este tipo pode ser considerado uma condição puramente dermatológica e não uma variante da SSW; Tipo 3 (menos frequente) – angiomatose sem MVP (Cremé-Lambert et al., 2020; Pasquini et al., 2019; Velásquez-Gallego et al., 2019).

Os principais sintomas neurológicos são: epilepsia em 75% no acometimento unilateral e 90% do bilateral (Bar et al., 2020; Cremé-Lambert et al., 2020); eventos stroke-like em 33% (Cremé-Lambert et al., 2020); cefaleia em 30-62% (Cremé-Lambert et al., 2020; de la Torre et al., 2018; Higueros et al., 2017); e prejuízo intelectual em 50-60%, sendo 33% de grau severo (Cremé-Lambert et al., 2020; de la Torre et al., 2018; Higueros et al., 2017). A primeira crise epiléptica ocorre antes de 1 ano de idade em 75% dos casos, antes dos 2 anos em 86-90% e apenas 5-7% após os 5 anos (Bar et al., 2020; Sarti et al., 2019). O aparecimento antes dos 6 meses de idade, comprometimento bilateral e alta frequência de crises são marcadores de pior prognóstico para o controle das crises e para o desfecho cognitivo (Bar et al., 2020; de la Torre et al., 2018; Sarti et al., 2019). As primeiras crises são em maioria do tipo focal, com movimentos clônicos, e com o tempo passam a ser tônico-clônicas generalizadas (Catsman-Berrepoets et al., 2022; Cremé-Lambert et al., 2020; Velásquez-Gallego et al., 2019). Os espasmos infantis e crises mioclônicas e atônicas são mais raras (Morales Querol et al., 2017) e as crises apneicas, por acometimento da região perisilviana e da amígdala, são mais comuns que na população geral, assim como o comportamento de agrupamento de crises intensas seguidas de um longo período sem crises (de la Torre et al., 2018; Sudarsanam & Ardern-Holmes, 2014). Doenças febris são desencadeantes importantes e podem levar a status epilepticus (de la Torre et al., 2018; Higueros et al., 2017; Sudarsanam & Ardern-Holmes, 2014). Os eventos stroke-like são caracterizados por déficits focais agudos e transitórios como a hemiparesia ou defeitos de campo visual, que podem durar de minutos a semanas e podem gerar hemiatrofia do membro afetado (de la Torre et al., 2018; Sarti et al., 2019; Velásquez-Gallego et al., 2019). A cefaleia geralmente apresenta características de migrânea, aparece em idades mais precoces que na população geral e pode vir acompanhada de aura prolongada e déficits neurológicos (de la Torre et al., 2018; Velásquez-Gallego et al., 2019). O prejuízo intelectual aparece como atraso do desenvolvimento, baixo QI e dificuldade com habilidades sociocomportamentais, havendo maior prevalência de TDAH (40%), TOD, depressão, ansiedade e sintomas psicóticos (Cremé-Lambert et al., 2020; de la Torre et al., 2018; Vedmurthy et al., 2022; Velásquez-Gallego et al., 2019).

O aparecimento de crises epilépticas antes dos 2 anos de idade é considerado um marco prognóstico (Vedmurthy et al., 2022). Quando não tratada adequadamente, tende a se tornar refratária e provocar deterioração motora e atraso grave da linguagem (Velásquez-Gallego et al., 2019). O diagnóstico da SSW antes do desenvolvimento da epilepsia é visto, então, como crucial para o desfecho neurocognitivo. Através dele é possível o planejamento de tratamento pré-sintomático, a educação da família quanto à doença, o tratamento pós-sintomático e a previsão da eficácia dessas intervenções (Bar et al., 2020; Catsman-Berrepoets et al., 2022; Pinto et al., 2018). O objetivo dessa revisão é analisar a literatura quanto aos métodos de neuroimagem indicados atualmente para o diagnóstico do angioma leptomeníngeo em crianças com fatores de risco para SSW. Para tanto, buscamos definir os fatores de risco, caracterizar os métodos, os achados e as atuais indicações de investigação por imagem, além de comparar suas acurácias, vantagens e desvantagens.).

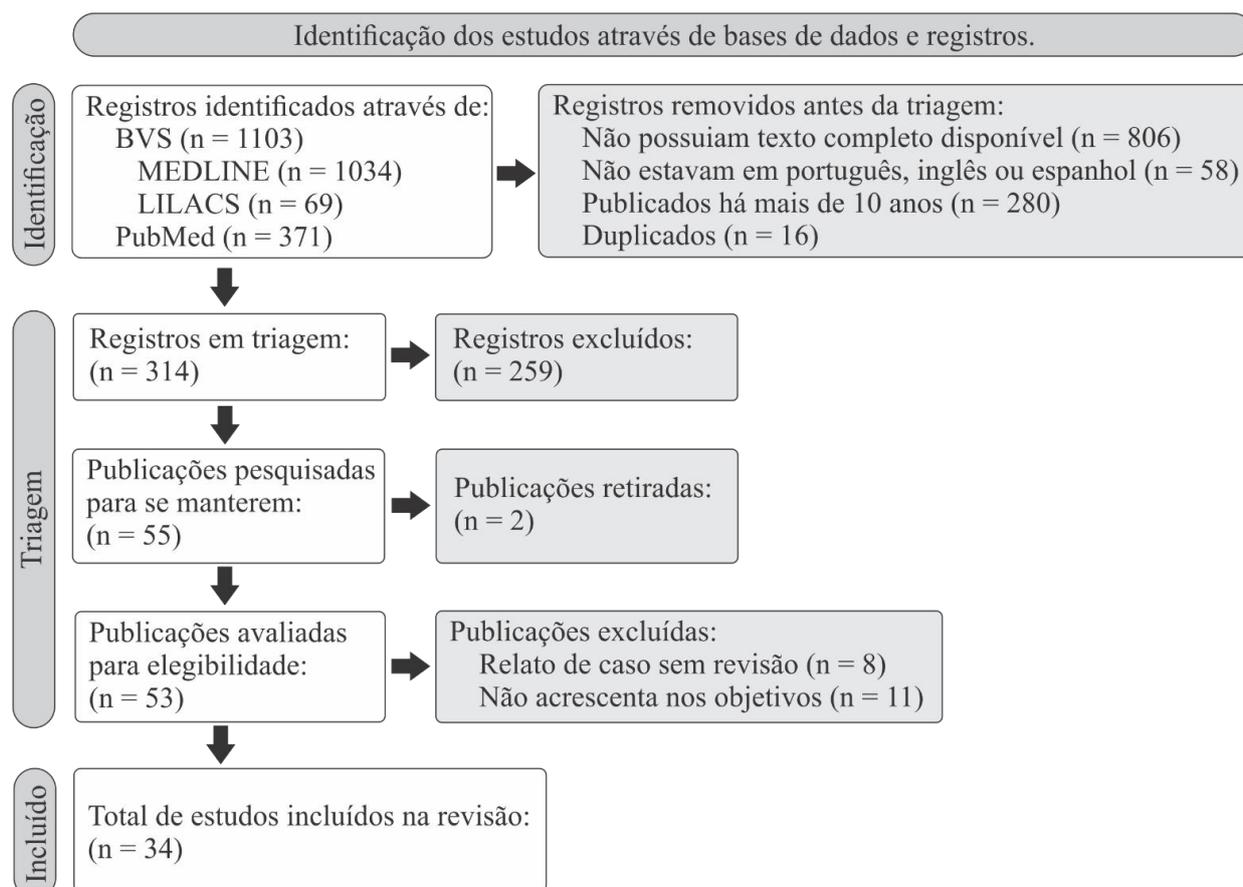
2. Metodologia

Trata-se de uma revisão integrativa com base em Botelho et al. (2011), realizada através de pesquisa qualitativa nas bases de dados MEDLINE e LILACS via BVS e PubMed em setembro de 2022. Os descritores, obtidos através do DeCS e MeSH, foram utilizados com a seguinte estratégia de busca: ("Síndrome de Sturge-Weber" OR "Sturge-Weber Syndrome") AND (Angioma) AND ("Diagnóstico por imagem" OR "Neuroimagem" OR "Diagnostic Imaging" OR "Neuroimaging"). Os critérios de inclusão foram: texto completo disponível; escritos em português, inglês ou espanhol; e publicados nos últimos 10 anos. Os resultados foram compilados e as duplicatas foram identificadas e excluídas manualmente com ajuda da plataforma Rayyan. Seguiu-se a leitura de títulos, resumos, palavras-chave e artigos na íntegra, sendo excluídos aqueles que não atendiam aos objetivos do estudo.

3. Resultados

Na busca inicial foram obtidos 1474 resultados, sendo 1103 via BVS (1034 Medline e 69 LILACS) e 371 via PubMed. Desses, 806 não possuíam texto completo disponível, 58 não estavam escritos nas línguas escolhidas. 280 foram publicados há mais de 10 anos e 16 estavam duplicados nas bases de dados. 259 artigos foram excluídos após a leitura do título, resumo e palavras-chaves. Não foi possível obter a publicação completa em 2 casos e outros 19 não atenderam aos objetivos após leitura na íntegra. Assim, foram obtidos 34 artigos para discussão. A Figura 1 mostra o fluxograma com os passos tomados e o Quadro 1 mostra a relação de artigos selecionados.

Figura 1 - Fluxograma de seleção para revisão.



Fonte: Elaborada pelos autores

Quadro 1 - Estudos selecionados para a discussão.

Autores	Título	Periódico
Catsman-Berrevoets CE, et al. (2022)	Early MRI diagnosis of Sturge Weber Syndrome type 1 in infants.	European journal of paediatric neurology: EJPN
Vedmurthy P, et al. (2022)	Study protocol: retrospectively mining multisite clinical data to presymptomatically predict seizure onset for individual patients with Sturge-Weber.	BMJ open
Sabeti S, et al. (2021)	Consensus Statement for the Management and Treatment of Sturge-Weber Syndrome: Neurology, Neuroimaging, and Ophthalmology Recommendations.	Pediatric neurology
Steele L; Shipman AR (2021)	Neuroimaging in infants and children in select neurocutaneous disorders.	Clinical and experimental dermatology
Cremé-Lambert, L, et al.	Síndrome Sturge-Weber. Revisión de la literatura a propósito de un caso.	Rev. inf. cient

(2020)		
Bar C, et al. (2020)	Early magnetic resonance imaging to detect presymptomatic leptomeningeal angioma in children with suspected Sturge-Weber syndrome.	Developmental medicine and child neurology
Jiménez-Legido M, et al. (2020)	Utility of the transcranial doppler in the evaluation and follow-up of children with Sturge-Weber Syndrome.	European journal of paediatric neurology: EJPN
Kasasbeh AS, et al. (2020)	Atypical Intracerebral Developmental Venous Anomalies in Sturge-Weber Syndrome: A Case Series and Review of Literature.	Pediatric neurology
Goto M, et al. (2020)	Effect of changing the analyzed image contrast on the accuracy of intracranial volume extraction using Brain Extraction Tool 2.	Radiological physics and technology
Velásquez-Gallego, C, et al. (2019)	Síndrome De Sturge-Weber: Reporte De Un Caso Y Revisión De La Literatura.	Rev. ecuat. neurol
Sarti, M, et al. (2019)	Síndrome de Stuger-Weber (SSW) Experiencia en cuatro pacientes con episodios de déficit motor transitorio (DM).	Ludovica pediátr
Pasquini L, et al. (2019)	Asymmetric cavernous sinus enlargement: a novel finding in Sturge-Weber syndrome.	Neuroradiology
Andica C, et al. (2019)	Aberrant myelination in patients with Sturge-Weber syndrome analyzed using synthetic quantitative magnetic resonance imaging.	Neuroradiology
Ferraz A, et al. (2019)	Role of the cerebral ultrasound in a case of Sturge-Weber syndrome.	BMJ case reports
De la Torre AJ, et al. (2018)	A Multidisciplinary Consensus for Clinical Care and Research Needs for Sturge-Weber Syndrome.	Pediatric neurology
Warne RR, et al. (2018)	The Bone Does Not Predict the Brain in Sturge-Weber Syndrome.	AJNR. American journal of neuroradiology
Zallmann M, et al. (2018a)	Screening for Sturge-Weber syndrome: A state-of-the-art review.	Pediatric dermatology
Zallmann M, et al. (2018b)	Retrospective review of screening for Sturge-Weber syndrome with brain magnetic resonance imaging and electroencephalography in infants with high-risk port-wine stains.	Pediatric dermatology
Pinto ALR, et al. (2018)	Quantitative Apparent Diffusion Coefficient Mapping May Predict Seizure Onset in Children With Sturge-Weber Syndrome.	Pediatric neurology
Morales Querol, MC, et al. (2017)	Angiomatosis encefalotrigeminal o síndrome de Sturge-Weber. A propósito de un caso.	Rev. medica electron
Higueros E, et al. (2017)	Síndrome de Sturge-Weber: Revisión.	Actas dermo-sifiliograficas
Pilli VK, et al. (2017a)	Clinical and metabolic correlates of cerebral calcifications in Sturge-Weber syndrome.	Developmental medicine and child neurology
Pilli VK, et al. (2017b)	Enlargement of deep medullary veins during the early clinical course of Sturge-Weber syndrome.	Neurology
Offermann EA, et al. (2017)	Reliability and Clinical Correlation of Transcranial Doppler Ultrasound in Sturge-Weber Syndrome.	Pediatric neurology
Dymerska M, et al. (2017)	Size of Facial Port-Wine Birthmark May Predict Neurologic Outcome in Sturge-Weber Syndrome.	The Journal of pediatrics
Juhász C, et al. (2016)	Imaging increased glutamate in children with Sturge-Weber syndrome: Association with epilepsy severity.	Epilepsy research
Kaseka ML, et al. (2016)	Predictive Factors for Epilepsy in Pediatric Patients With Sturge-Weber Syndrome.	Pediatric neurology
Vézina G (2015)	Neuroimaging of phakomatoses: overview and advances.	Pediatric radiology
Planche, V, et al. (2014)	Sturge-Weber syndrome with late onset hemiplegic migraine-like attacks and progressive unilateral cerebral atrophy.	Cephalalgia
Sudarsanam A; Ardern-Holmes SL; (2014)	Sturge-Weber syndrome: from the past to the present.	European journal of paediatric neurology: EJPN

Cagneaux, M, et al. (2013)	Pre- and postnatal imaging of early cerebral damage in Sturge-Weber syndrome.	Pediatr Radiol
Jagtap, S, et al. (2013)	Sturge-Weber syndrome: clinical spectrum, disease course, and outcome of 30 patients.	J Child Neurol
Piram, M, et al. (2012)	Sturge-Weber syndrome in patients with facial port-wine stain.	Pediatr Dermatol
Alkonyi, B, et al. (2012)	Increased L-[1-11 C] leucine uptake in the leptomeningeal angioma of sturge-weber syndrome: a PET study.	J Neuroimaging

Fonte: Elaborado pelos autores.

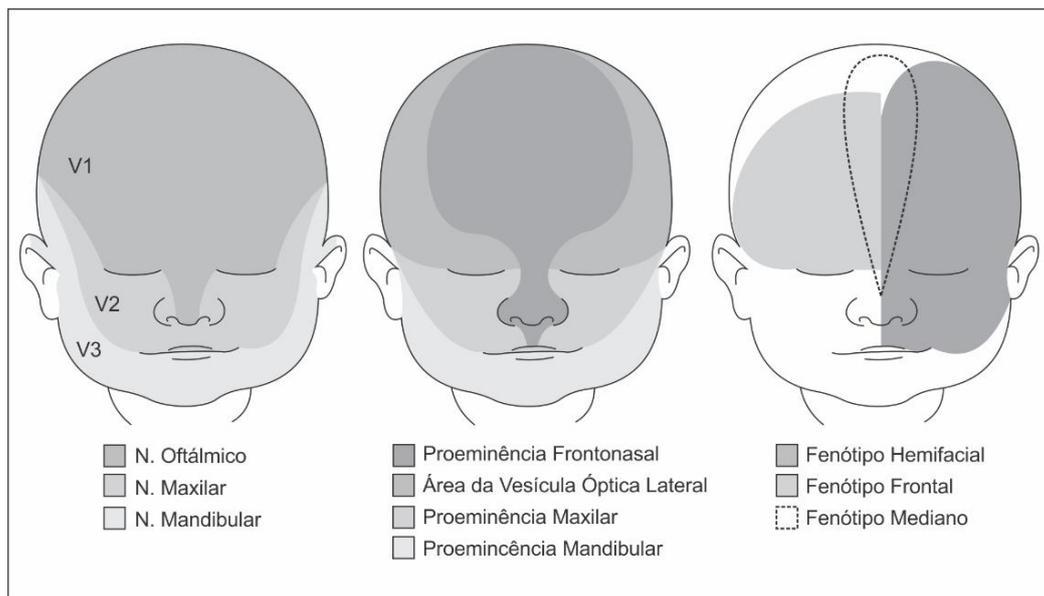
4. Discussão

Os exames de neuroimagem permitem a visualização das alterações vasculares, meníngeas e parenquimatosas que decorrem da síndrome. Esses exames complementares avaliam a extensão do angioma, o grau de atrofia do parênquima, alterações isquêmicas que afetam as substâncias branca e cinzenta, presença de calcificações corticais, hiperplasia dos plexos coroides e anomalias venosas parenquimatosas (Morales Querol et al., 2017).

4.1 Fatores de Risco e Indicações de Rastreamento

A identificação dos fatores de risco para envolvimento cerebral na SSW é necessária para a indicação da investigação por métodos de imagem. A presença de MVP facial é o principal fator de risco conhecido, apesar de nem todas estas estarem associadas à SSW. No entanto, a definição das áreas de distribuição com maior risco continua a ser discutida. Em estudos anteriores, eram consideradas as regiões de pele inervadas pelo Nervo Oftálmico (V1) (Dymerska et al., 2017; Piram et al., 2012; Steele & Shipman, 2021; Sudarsanam & Ardern-Holmes, 2014). Atualmente os estudos passaram a citar a região ectodérmica afetada pela mutação como melhor preditor do envolvimento cerebral (Dymerska et al., 2017; Steele & Shipman, 2021; Zallmann, Leventer, et al., 2018; Zallmann, Mackay, et al., 2018). Dessa forma, se considera de maior risco a MVP que afeta a pele derivada embriologicamente da proeminência frontonasal, pelo compartilhamento de células progenitoras cerebrais. São elas as regiões frontal, hemifacial e mediana (Sabeti et al., 2021; Zallmann, Leventer, et al., 2018; Zallmann, Mackay, et al., 2018), além de regiões independentes como pálpebra superior, nariz, linha média superior e linha temporal (Zallmann, Leventer, et al., 2018). Também se nota que o tamanho da MVP e o envolvimento bilateral estão relacionados a maior risco e maior severidade do quadro clínico (Dymerska et al., 2017; Kaseka et al., 2016). A Figura 2 demonstra os fenótipos de MVP de maior risco.

Figura 2 - Regiões de inervação do nervo trigêmeo, proeminências faciais e fenótipos de MVP que oferecem maior risco para a Síndrome de Sturge-Weber.



Fonte: Elaborada pelos autores, com base em Dymerska et al. (2017) e Zallmann et al. (2018).

A suspeita deve ser levantada em qualquer indivíduo com MVP (Velásquez-Gallego et al., 2019) e atualmente é recomendado que todas as crianças com MVP de alto risco sejam acompanhadas por neurologistas para avaliação periódica (Sabeti et al., 2021). Crianças com alto risco podem apresentar achados de imagem na Ressonância Nuclear Magnética (RNM) desde o nascimento, porém as recomendações para realização desses exames são poucas devido à taxa de falsos negativos, que varia entre 3-23% (Sabeti et al., 2021) e se acentua nos menores de 6 meses, podendo levar a uma falsa sensação de segurança dos familiares. Nessa faixa etária, a indicação de exames de neuroimagem pode ocorrer em casos selecionados, como na presença de MVP bilateral ou quando há planejamento de tratamento pré-sintomático (Sabeti et al., 2021; Steele & Shipman, 2021). Nas crianças que apresentam os primeiros sintomas, o exame de imagem inicial indicado é a RNM contrastada e não há recomendação para o uso rotineiro de Tomografia Computadorizada (TC) nesse momento (Sabeti et al., 2021). Nos casos que se mantêm assintomáticos até os 2 anos de idade, uma RNM pode ser feita e é desnecessária a repetição quando não são detectadas anormalidades nesta idade (Cremé-Lambert et al., 2020). A repetição de exames em pacientes diagnosticados previamente também não é necessária, todavia, quando há piora da epilepsia, aparecimento de novos achados neurológicos ou deterioração de função cognitiva, um novo exame sem contraste pode avaliar se há progressão dos achados anteriores (de la Torre et al., 2018; Sabeti et al., 2021).

4.2 Ressonância Nuclear Magnética

A RNM contrastada com gadolínio é o método de imagem padrão-ouro no diagnóstico da SSW (Cremé-Lambert et al., 2020; Ferraz et al., 2019; Higueros et al., 2017; Juhász et al., 2016). É capaz de detectar alterações em neonatos com alta acurácia e a sensibilidade nestes casos varia de 25% a 100% em diferentes estudos (Steele & Shipman, 2021). Neste último, a sensibilidade e especificidade foram de, respectivamente, 85% e 94% na presença do sinal direto; 100% e 94% na presença do sinal direto ou ao menos 1 sinal indireto; e 77% e 100% na presença do sinal direto e ao menos 1 sinal indireto (Bar et al., 2020). A alta chance de falsos negativos em crianças com menos de 1 ano pode ocorrer devido a mielinização incompleta, por isso alguns autores preferem postergar para após esta idade o início da investigação de pacientes assintomáticos nos quais não há planejamento de terapia preventiva (de la Torre et al., 2018). Nos pacientes com resultado negativo antes de um ano de idade, é indicado que o

exame seja repetido após um ou dois anos se nenhum sintoma surgir até esse momento (de la Torre et al., 2018; Zallmann, Mackay, et al., 2018).

Além da disponibilidade limitada e do alto custo, outras desvantagens da RNM são a utilização de contraste venoso e a necessidade de sedação. A primeira oferece risco de hipersensibilidade, deposição sistêmica em tecidos variados (de la Torre et al., 2018; Sarti et al., 2019; Zallmann, Leventer, et al., 2018) e, raramente, fibrose nefrogênica sistêmica por imaturidade renal (Zallmann, Leventer, et al., 2018). A segunda demonstra baixa associação com efeitos cognitivos a longo prazo, havendo também estudos que negam essa associação (de la Torre et al., 2018; Sarti et al., 2019; Zallmann, Leventer, et al., 2018). O risco de morte por anestesia geral em crianças é de 0,1-1,2 casos por 10.000 anestésias aplicadas e os casos relacionados ao contraste ocorrem quase exclusivamente em neonatos com comorbidades (Zallmann, Leventer, et al., 2018; Zallmann, Mackay, et al., 2018). A realização da RNM sem contraste ou sedação pode ser feita às custas da sensibilidade do exame.

Vários protocolos têm sido empregados para diagnóstico e é indicado o uso de imagens ponderadas ao menos em T1 contrastada, T2, FLAIR e SWI (Zallmann, Leventer, et al., 2018; Zallmann, Mackay, et al., 2018). É considerado sinal direto de SSW a presença de malformações capilares leptomeníngeas e outros achados como o alargamento do plexo coroide, anormalidades da substância branca, atrofia cortical e calcificação cortical são sinais indiretos (Catsman-Berrevoets et al., 2022). A presença do sinal direto e ao menos um sinal indireto dá certeza diagnóstica de SSW, enquanto na presença de sinal direto sem sinais indiretos ou de sinais indiretos sem sinal direto são considerados casos suspeitos nos quais o exame deve ser repetido após 1 ano de idade (Bar et al., 2020).

Anomalias venosas, como malformações leptomeníngeas e alargamento de veias medulares profundas e espinhais, são melhor vistas em T1 contrastada e SWI (Jagtap et al., 2013; Pilli, Chugani, et al., 2017; Planche et al., 2014; Vedmurthy et al., 2022). Podem ser observadas como realce serpiginoso em T1 pós-contraste ou áreas serpiginosas escuras ao longo dos sulcos em SWI, alargamento assimétrico dos plexos coroídeos em T1 pré e pós-contraste (Bar et al., 2020; Catsman-Berrevoets et al., 2022) e alargamento assimétrico do seio cavernoso (Pasquini et al., 2019). Anomalias venosas do desenvolvimento geradas para compensar a drenagem venosa debilitada podem ser confundidas com lesões de alto fluxo ou fístulas arteriovenosas (Kasasbeh et al., 2020). Alguns autores também trazem alterações na medula óssea nos ossos craniofaciais como sinais indiretos de angioma (Velásquez-Gallego et al., 2019; Vézina, 2015; Warne et al., 2018), o que tem sido desmentido e relacionado apenas à presença de MVP (Warne et al., 2018). Atrofia, infarto e displasia cortical ou polimicrogiria são observados em T1, T2, FLAIR e SWI (Vedmurthy et al., 2022). A extração de volume intracraniano também pode ser útil na análise da atrofia e métodos de quantificação como o BET2 têm sido estudados para facilitar essa mensuração (Goto et al., 2020). Difusão anormal, mielinização acelerada ou lesão isquêmica são geralmente vistos em ADC (Vedmurthy et al., 2022). Nesses casos, podem ser vistas como hipersinal na gliose e hipointensidade na mielinização excessiva (Jagtap et al., 2013). O mapeamento de ADC tem sido estudado como marcador por permitir a avaliação de mudanças precoces na substância branca que podem estar relacionadas ao desenvolvimento de epilepsia, mas ainda necessita de validação (Pinto et al., 2018), e a RNM quantitativa pode ser pós-processada para criar ponderações sintéticas para mostrar anormalidades relacionadas à mielina e estimar o volume de mielina cerebral (Andica et al., 2019). Lesão de microestruturas de substância branca ou de tratos são vistos em DTI (Vedmurthy et al., 2022) e anormalidades de substância branca aparecem como baixo sinal ao longo dos tratos neuronais em T2 e FLAIR (Catsman-Berrevoets et al., 2022). A isquemia é vista como alto sinal em DWI e baixo sinal nas áreas correspondentes de ADC (restrição de difusão) (Catsman-Berrevoets et al., 2022; Sarti et al., 2019). Calcificações são melhores detectadas em SWI (de la Torre et al., 2018; Jagtap et al., 2013; Pilli, Behen, et al., 2017; Planche et al., 2014; Vedmurthy et al., 2022) e podem aparecer como pontos focais ou áreas subcorticais hipointensas ao longo dos sulcos (Catsman-Berrevoets et al., 2022).

4.3 Tomografia Computadorizada

A TC é sensível a calcificações cerebrais e proporciona alguma informação anatômica (Cremé-Lambert et al., 2020; de la Torre et al., 2018; Higueros et al., 2017; Jagtap et al., 2013; Morales Querol et al., 2017; Velásquez-Gallego et al., 2019), apresenta maior disponibilidade nos serviços de saúde e não necessita de contraste ou sedação. Assim, é utilizada normalmente em urgências para diagnóstico diferencial de hemiparesia ou convulsões (Higueros et al., 2017). No entanto, o seu uso para diagnóstico e seguimento da SSW geralmente não é recomendado (de la Torre et al., 2018). Pela fisiopatologia da SSW, as calcificações são achados tardios e, portanto, podem não estar presentes antes do surgimento dos sintomas neurológicos (Jagtap et al., 2013), sendo mais detectadas após 1 ano de idade (Higueros et al., 2017). Além disso, a RNM com SWI pode detectar calcificações com acurácia comparável ou até maior (de la Torre et al., 2018), sem a exposição excessiva à radiação encontrada na TC. Ela encontra sua maior indicação nos casos em que há crescimento craniofacial concomitante, por ser o padrão-ouro para imagens de osso cortical (de la Torre et al., 2018). Além das calcificações, a TC pode detectar perda de volume do parênquima cerebral, alargamento de ventrículo, alargamento do plexo coroide (Higueros et al., 2017) e gliose secundária à isquemia (Morales Querol et al., 2017).

4.4 Tomografia por Emissão de Pósitrons (PET) e por Emissão de Fóton Único (SPECT)

Os estudos funcionais de neuroimagem ajudam na monitorização das alterações de fluxo sanguíneo e metabolismo cerebral (Jiménez-Legido et al., 2020; Velásquez-Gallego et al., 2019). Eles expõem o paciente a radiação e são tipicamente usados em casos selecionados durante a avaliação pré-cirúrgica da epilepsia resistente a drogas (de la Torre et al., 2018; Juhász et al., 2016).

A PET com fluorodeoxiglicose (FDG-PET) pode ser usada para avaliar a extensão e a severidade de anormalidades hipometabólicas no hemisfério afetado, assim como a integridade funcional do hemisfério oposto na SSW unilateral, pela medição da utilização de glicose (Alkonyi et al., 2012; de la Torre et al., 2018; Morales Querol et al., 2017). O hipometabolismo predomina na área sob o angioma, mas frequentemente se estende para áreas além das lesões estruturais aparentes na RNM (Alkonyi et al., 2012). Pode ser visto também um hipermetabolismo inter-ictal que pode preceder a evolução para o hipometabolismo (de la Torre et al., 2018). Um dos mecanismos plausíveis para as mudanças metabólicas transientes na epilepsia da SSW envolve o papel do excesso de glutamato liberado pela hipóxia crônica gerada pela drenagem venosa insuficiente, o que causa estímulo excessivo de receptores glutamatérgicos no parênquima afetado e pode facilitar convulsões, além de levar a lesão cerebral excitotóxica (Velásquez-Gallego et al., 2019). Como uma proporção significativa de metabolismo energético cerebral é utilizado para a atividade sináptica e reciclagem de glutamato, o aumento deste pode também contribuir para o aumento do metabolismo de glicose, o que pode ser medido pelo FDG-PET (Juhász et al., 2016). Também foi encontrada uma associação inversa significativa entre a severidade do hipometabolismo e o aumento de captação de leucina em crianças com mais de 2 anos (Alkonyi et al., 2012). Dessa forma, a PET pode ser aplicada como biomarcador de imagem na progressão da doença e para a função neurocognitiva (de la Torre et al., 2018).

A SPECT pode ser usada para localizar áreas epileptogênicas em casos nos quais a semiologia, EEG e outras modalidades de imagem não são concordantes (de la Torre et al., 2018). O estudo de fluxo sanguíneo cerebral com inalação de xenônio-133 demonstra a redução de perfusão no tecido afetado (Morales Querol et al., 2017).

4.5 Ultrassonografia (USG) Craniana e Doppler Transcraniano (DTC)

Apesar de amplamente disponível, o papel da USG Craniana no período neonatal para diagnóstico da SSW é escasso na literatura (Ferraz et al., 2019). Ela pode oferecer informações úteis, demonstrando aumento da reflexão dos sulcos e irregularidades hiperecogênicas corticais e da substância branca subcortical que são relacionadas ao angioma leptomeníngeo

(Cagneaux et al., 2013; Ferraz et al., 2019). O prejuízo na microvasculatura cerebral pode estar presente precocemente, mesmo no período pré-natal, levando a malformações corticais como polimicrogiria (Cagneaux et al., 2013) e podem ser detectadas na USG pré-natal e confirmadas com RNM (Velásquez-Gallego et al., 2019). Após a evolução da doença, podem ser detectadas hipertrofia de plexo coroide, dilatação de veias colaterais profundas desenvolvidas ao redor do ventrículo lateral, necrose com calcificação intralesional e atrofia do parênquima. Quando não há disponibilidade de RNM, a USG pode ter um papel importante e impactar no manejo dos pacientes, sendo um possível primeiro passo para a detecção e caracterização do envolvimento cerebral (Ferraz et al., 2019).

O DTC é um procedimento vascular não invasivo que analisa a situação hemodinâmica cerebral, podendo medir a velocidade do fluxo nos vasos sanguíneos cerebrais (Jiménez-Legido et al., 2020; Offermann et al., 2017), e tem sido utilizado com sucesso em pacientes com doenças neurovasculares como na previsão da progressão neurológica da doença falciforme (Jiménez-Legido et al., 2020; Offermann et al., 2017). Foi observado que os pacientes com SSW tiveram uma menor velocidade de fluxo nas artérias cerebral média (ACM) e cerebral posterior (ACP), assim como maiores valores do índice de pulsabilidade da ACM no hemisfério afetado quando comparado ao não afetado. O DTC é uma ferramenta promissora para monitorar o fluxo sanguíneo anormal na SSW e pode se provar um biomarcador útil para monitorar e prever sua progressão neurológica (Offermann et al., 2017; Velásquez-Gallego et al., 2019), além de ter potencial para detectar o envolvimento leptomeníngeo antes de 1 ano e ajudar a determinar a efetividade do tratamento clínico (Jiménez-Legido et al., 2020).

4.6 Radiografia e outros exames

A radiografia simples de crânio foi usada historicamente como método diagnóstico (Velásquez-Gallego et al., 2019) e pode demonstrar as calcificações corticais giriformes clássicas, também chamadas de “linhas de trem”, que afetam a íntima das artérias meníngeas e estão adjacentes ao angioma, podendo aparecer em crianças maiores de 2 anos (Cremé-Lambert et al., 2020; Higueros et al., 2017). A angiografia não é feita como rotina e pode ser útil na avaliação de anomalias vasculares associadas em casos atípicos (Higueros et al., 2017), como a ausência de veias corticais superficiais (Cremé-Lambert et al., 2020; Velásquez-Gallego et al., 2019), ou na identificação de grandes vasos diploicos, a fim de evitar grandes sangramentos quando há necessidade de craniectomia (Higueros et al., 2017).

5. Conclusão

Ainda não há consenso quanto ao início da busca pelo angioma leptomeníngeo em crianças com MVP de alto risco. As alterações podem ou não estar presentes ao nascimento, o que aumenta a taxa de falsos negativos em faixas etárias menores. Dessa forma, as recomendações mais atuais tendem a postergar a pesquisa para após o primeiro ano em crianças assintomáticas, apesar de estudos recentes demonstrarem a possibilidade de alta sensibilidade e especificidade muito antes dessa idade. A RNM contrastada segue sendo considerada o método de neuroimagem de escolha por apresentar melhor acurácia no diagnóstico dos sinais diretos e indiretos. A TC não é recomendada como primeiro método, mas pode ser usada para diagnóstico diferencial em emergências ou para evidenciar as calcificações em crianças mais velhas ou adultos que não obtiveram diagnóstico prévio. Os métodos funcionais como PET e SPECT podem ajudar no estudo perfusional e metabólico para planejamento de intervenções cirúrgicas, mas também não são métodos de escolha para o diagnóstico primário. A USG e doppler transcranianos são métodos promissores que podem auxiliar no diagnóstico quando não há disponibilidade de outros métodos e também na avaliação de intervenções medicamentosas que visam a melhora do fluxo sanguíneo cerebral.

A SSW ainda é pouco compreendida em vários aspectos. Assim, são necessários novos estudos sobre a aplicação dos métodos de imagem, especialmente USG e DTC, para que se possa estabelecer um protocolo eficaz de rastreamento nas crianças com risco para a síndrome. Ademais, há escassez de dados epidemiológicos no Brasil, se fazendo necessária a atualização destes

para que se possa avaliar seu impacto na saúde pública.

Referências

- Alkonyi, B., Chugani, H. T., Muzik, O., Chugani, D. C., Sundaram, S. K., Kupsky, W. J., Batista, C. E., & Juhász, C. (2012). Increased L-[1- ¹¹C] Leucine Uptake in the Leptomeningeal Angioma of Sturge-Weber Syndrome: A PET Study. *Journal of Neuroimaging*, 22(2), 177–183. <https://doi.org/10.1111/j.1552-6569.2010.00565.x>
- Andica, C., Hagiwara, A., Hori, M., Haruyama, T., Fujita, S., Maekawa, T., Kamagata, K., Yoshida, M. T., Suzuki, M., Sugano, H., Arai, H., & Aoki, S. (2019). Aberrant myelination in patients with Sturge-Weber syndrome analyzed using synthetic quantitative magnetic resonance imaging. *Neuroradiology*, 61(9), 1055–1066. <https://doi.org/10.1007/s00234-019-02250-9>
- Bar, C., Pedespan, J. M., Boccarda, O., Garcelon, N., Levy, R., Grévent, D., Boddaert, N., & Nabbout, R. (2020). Early magnetic resonance imaging to detect presymptomatic leptomeningeal angioma in children with suspected Sturge-Weber syndrome. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 62(2), 227–233. <https://doi.org/10.1111/dmcn.14253>
- Botelho, L. L. R., Cunha, C. C. de A., & Macedo, M. (2011). O Método da Revisão Integrativa nos Estudos Organizacionais. *Gestão e Sociedade*, 5(11), 121–136.
- Cagneaux, M., Paoli, V., Blanchard, G., Ville, D., & Guibaud, L. (2013). Pre- and postnatal imaging of early cerebral damage in Sturge-Weber syndrome. *Pediatric Radiology*, 43(11), 1536–1539. <https://doi.org/10.1007/s00247-013-2743-9>
- Catsman-Berreoets, C. E., Koudijs, S. M., Buijze, M. S. J., de Laat, P. C. J., Pasmans, S. G. M. A., & Dremmen, M. H. G. (2022). Early MRI diagnosis of Sturge Weber Syndrome type 1 in infants. *European Journal of Paediatric Neurology*, 38, 66–72. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2022.04.002>
- Cremé-Lambert, L., Díaz-Estévez, H., & Lamas-Ávila, M. (2020). Síndrome Sturge-Weber. Revisión de la literatura a propósito de un caso. *Revista Información Científica*, 99(1), 89–101.
- de la Torre, A. J., Luat, A. F., Juhász, C., Ho, M. L., Argersinger, D. P., Cavuoto, K. M., Enriquez-Algeciras, M., Tikkanen, S., North, P., Burkhart, C. N., Chugani, H. T., Ball, K. L., Pinto, A. L., & Loeb, J. A. (2018). A Multidisciplinary Consensus for Clinical Care and Research Needs for Sturge-Weber Syndrome. *In Pediatric Neurology*, 84, 11–20. Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2018.04.005>
- Dymerska, M., Kirkorian, A. Y., Offermann, E. A., Lin, D. D., Comi, A. M., & Cohen, B. A. (2017). Size of Facial Port-Wine Birthmark May Predict Neurologic Outcome in Sturge-Weber Syndrome. *The Journal of Pediatrics*, 188, 205–209. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2017.05.053>
- Ferraz, A., Morais, S., & Mimoso, G. (2019). Role of the cerebral ultrasound in a case of sturge-weber syndrome. *BMJ Case Reports*, 12(4), 1–3. <https://doi.org/10.1136/bcr-2018-227834>
- Goto, M., Hagiwara, A., Kato, A., Fujita, S., Hori, M., Kamagata, K., Aoki, S., Abe, O., Sakamoto, H., Sakano, Y., Kyogoku, S., & Daida, H. (2020). Effect of changing the analyzed image contrast on the accuracy of intracranial volume extraction using Brain Extraction Tool 2. *Radiological Physics and Technology*, 13(1), 76–82. <https://doi.org/10.1007/s12194-019-00551-5>
- Higueros, E., Roe, E., & Granell, E., Baselga, E. (2017). Síndrome de Sturge-Weber: revisión. In *Actas Dermo-Sifiliográficas*. 108 (5), 407–417. Elsevier *Doyma*. <https://doi.org/10.1016/j.ad.2016.09.022>
- Jagtap, S., Srinivas, G., Harsha, K. J., Radhakrishnan, N., & Radhakrishnan, A. (2013). Sturge-weber syndrome: Clinical spectrum, disease course, and outcome of 30 patients. *Journal of Child Neurology*, 28(6), 722–728. <https://doi.org/10.1177/0883073812451326>
- Jiménez-Legido, M., Martínez-de-Azagra-Garde, A., Bernardino-Cuesta, B., Solís-Muñiz, I., Soto-Insuga, V., Cantarín-Extremuera, V., García-Salido, A., Duat-Rodríguez, A., García-Peñas, J. J., & Ruiz-Falcó-Rojas, M. L. (2020). Utility of the transcranial doppler in the evaluation and follow-up of children with Sturge-Weber Syndrome. *European Journal of Paediatric Neurology*, 27, 60–66. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2020.04.006>
- Juhász, C., Hu, J., Xuan, Y., & Chugani, H. T. (2016). Imaging increased glutamate in children with Sturge-Weber syndrome: Association with epilepsy severity. *Epilepsy Research*, 122, 66–72. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2016.02.010>
- Kasasbeh, A. S., Kalaria, A., Comi, A. M., Lo, W., & Lin, D. D. M. (2020). Atypical Intracerebral Developmental Venous Anomalies in Sturge-Weber Syndrome: A Case Series and Review of Literature. *Pediatric Neurology*, 104, 54–61. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2019.08.002>
- Kaseka, M. L., Bitton, J. Y., Décarie, J. C., & Major, P. (2016). Predictive Factors for Epilepsy in Pediatric Patients With Sturge-Weber Syndrome. *Pediatric Neurology*, 64, 52–58. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2016.08.009>
- Morales Querol, M. C., Benítez, E. M. S., Pérez, M. Q. L., Oquendo, J. A. M., Lorenzo, L. R., & Álvarez, T. C. L. (2017). Angiomatosis encefalotrigeminal o síndrome de Sturge-Weber. A propósito de un caso Encephalotrigeminal angiomatosis or Sturge-Weber syndrome. A propos of a case. *Rev Méd Electrón [Internet]*, 39(3), 592–601.
- Offermann, E. A., Sreenivasan, A., DeJong, M. R., Lin, D. D. M., McCulloch, C. E., Chung, M. G., Comi, A. M., Ball, K. L., Fisher, B. J., Hammill, A., Juhász, C., Koenig, J., Lawton, M., Lo, W., Marchuk, D., Miles, D., Moses, M., & Wilfong, A. (2017). Reliability and Clinical Correlation of Transcranial Doppler Ultrasound in Sturge-Weber Syndrome. *Pediatric Neurology*, 74, 15–23.e5. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2017.04.026>
- Pasquini, L., Tortora, D., Manunza, F., Rossi Espagnet, M. C., Figà-Talamanca, L., Morana, G., Occella, C., Rossi, A., & Severino, M. (2019). Asymmetric cavernous sinus enlargement: a novel finding in Sturge-Weber syndrome. *Neuroradiology*, 61(5), 595–602. <https://doi.org/10.1007/s00234-019-02182-4>
- Pilli, V. K., Behen, M. E., Hu, J., Xuan, Y., Janisse, J., Chugani, H. T., & Juhász, C. (2017). Clinical and metabolic correlates of cerebral calcifications in Sturge-Weber syndrome. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 59(9), 952–958. <https://doi.org/10.1111/dmcn.13433>

- Pilli, V. K., Chugani, H. T., & Juhász, C. (2017). Enlargement of deep medullary veins during the early clinical course of Sturge-Weber syndrome. *Neurology*, 88(1), 103–105. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003455>
- Pinto, A. L. R., Ou, Y., Sahin, M., & Grant, P. E. (2018). Quantitative Apparent Diffusion Coefficient Mapping May Predict Seizure Onset in Children With Sturge-Weber Syndrome. *Pediatric Neurology*, 84, 32–38. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2018.04.004>
- Piram, M., Lorette, G., Sirinelli, D., Herbreteau, D., Giraudeau, B., & Maruani, A. (2012). Sturge-Weber syndrome in patients with facial port-wine stain. *Pediatric Dermatology*, 29(1), 32–37. <https://doi.org/10.1111/j.1525-1470.2011.01485.x>
- Planche, V., Chassin, O., Leduc, L., Regnier, W., Kelly, A., & Colamarino, R. (2014). Sturge-Weber syndrome with late onset hemiplegic migraine-like attacks and progressive unilateral cerebral atrophy. *Cephalalgia*, 34(1), 73–77. <https://doi.org/10.1177/0333102413505237>
- Sabeti, S., Ball, K. L., Bhattacharya, S. K., Bitrian, E., Blieden, L. S., Brandt, J. D., Burkhart, C., Chugani, H. T., Falchek, S. J., Jain, B. G., Juhasz, C., Loeb, J. A., Luat, A., Pinto, A., Segal, E., Salvin, J., & Kelly, K. M. (2021). Consensus Statement for the Management and Treatment of Sturge-Weber Syndrome: Neurology, Neuroimaging, and Ophthalmology Recommendations. *Pediatric Neurology*, 121, 59–66. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2021.04.013>
- Sarti, M., Blanco, M., Cano, E., Cordero, G., & Lucero, M. (2019). Síndrome de Sturge Weber (SSW) Experiencia en cuatro pacientes con episodios de déficit motor transitorio (DM). *Ludovica Pediátrica*, 22(01), 8-13.
- Steele, L., & Shipman, A. R. (2021). Neuroimaging in infants and children in select neurocutaneous disorders. In *Clinical and Experimental Dermatology*, 46(3), 438–443. <https://doi.org/10.1111/ced.14471>
- Sudarsanam, A., & Ardern-Holmes, S. L. (2014). Sturge-Weber syndrome: From the past to the present. In *European Journal of Paediatric Neurology*, 18(3), 257–266. W.B. Saunders Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2013.10.003>
- Vedmurthy, P., Pinto, A. L. R., Lin, D. D. M., Comi, A. M., & Ou, Y. (2022). Study protocol: retrospectively mining multisite clinical data to presymptomatically predict seizure onset for individual patients with Sturge-Weber. *BMJ Open*, 12(2), 1-11. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-053103>
- Velásquez-Gallego, C., Felipe Ceballos-Ruiz, J., Ruiz-Jaramillo, N., & Villamizar-Londoño, C. (2019). Sturge-Weber Syndrome: A Case Report And Literature Review. *Revista Ecuatoriana de Neurología*, 28(2), 105-114.
- Vézina, G. (2015). Neuroimaging of phakomatoses: overview and advances. *Pediatric Radiology*, 45(Suppl 3), 433–442. <https://doi.org/10.1007/s00247-015-3282-3>
- Warne, R. R., Carney, O. M., Wang, G., Bhattacharya, D., Chong, W. K., Aylett, S. E., & Mankad, K. (2018). The bone does not predict the brain in sturge-weber syndrome. *American Journal of Neuroradiology*, 39(8), 1550–1554. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A5722>
- Zallmann, M., Leventer, R. J., Mackay, M. T., Ditchfield, M., Bekhor, P. S., & Su, J. C. (2018). Screening for Sturge-Weber syndrome: A state-of-the-art review. *Pediatric Dermatology*, 35(1), 30–42. <https://doi.org/10.1111/pde.13304>
- Zallmann, M., Mackay, M. T., Leventer, R. J., Ditchfield, M., Bekhor, P. S., & Su, J. C. (2018). Retrospective review of screening for Sturge-Weber syndrome with brain magnetic resonance imaging and electroencephalography in infants with high-risk port-wine stains. *Pediatric Dermatology*, 35(5), 575–581. <https://doi.org/10.1111/pde.13598>