



# SÍNDROME DE STURGE WEBER, TRIADA CLÁSICA DESDE UN ENFOQUE GENÉTICO, MOLECULAR Y FISIOPATOLÓGICO

STURGE WEBER SYNDROME, CLASSIC TRIAD FROM A GENETIC, MOLECULAR AND PATHOPHYSIOLOGICAL APPROACH

Gabriela Quezada<sup>1</sup>, Claudia Saldaña-Díaz<sup>2</sup>, Jose Arturo-Vargas<sup>3</sup>, Juan Carlos-Roque<sup>4</sup>,  
Joseph Alburqueque-Melgarejo<sup>4</sup>

ARTÍCULO DE REVISIÓN

## RESUMEN

El síndrome de Sturge Weber (SSW) se caracteriza por el compromiso clásico de malformaciones vasculares neurooculocutáneas esporádicas, cuya fisiopatología hasta la fecha no se ha podido dilucidar del todo.

El descubrimiento de un perfil molecular tanto arterial como venoso en el endotelio presente en las malformaciones vasculares aunado a zonas de atresia vascular distales a las zonas ectásicas, han llevado a cuestionar las teorías embriológicas planteadas desde hace décadas, para explorar las características moleculares y genéticas en el tejido afectado.

A la actualidad se ha reportado una elevada prevalencia de la mutación somática en el gen GNAQ en los tejidos afectados de los pacientes con SSW el cual codifica una subunidad alfa de una proteína Gq, cuya cascada de señalización estimula la proliferación celular, pudiendo esta ser responsable del crecimiento sostenido de las malformaciones de las tres regiones mencionadas. El presente estudio se propone a explicar las manifestaciones clínicas clásicas del SSW desde un enfoque genético, molecular y fisiopatológico.

**Palabras clave:** Síndrome de Sturge-Weber; Genética; Fisiopatología (fuente: DeCS BIREME).

## ABSTRACT

Sturge Weber syndrome (SSW) is characterized by the classic involvement of sporadic neuro-oculocutaneous vascular malformations, the pathophysiology of which to date has not been fully elucidated. The discovery of both an arterial and venous molecular profile in the endothelium present in vascular malformations, together with vascular atresia zones distal to the ectatic zones, have led to questioning the embryological theories put forward for decades, to explore the molecular and genetic characteristics in the affected tissue.

Currently, a high prevalence of somatic mutation in the GNAQ gene has been reported in the affected tissues of patients with SSW, which encodes an alpha subunit of a Gq protein, whose signaling cascade stimulates cell proliferation, which may be responsible of the sustained growth of malformations in the three mentioned regions. The present study aims to explain the classic clinical manifestations of SSW from a genetic, molecular and pathophysiological perspective.

**Key words:** Sturge-Weber Syndrome; Genetics; Physiopathology (source: MeSH NLM).

<sup>1</sup> Área de Oftalmología, Hospital nacional Edgardo Rebagliatti Martins, Lima-Perú.

<sup>2</sup> Unidad Funcional de Investigación, Instituto Nacional Materno Perinatal, Lima-Perú.

<sup>3</sup> Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina Humana, Universidad Científica del Sur, Lima-Perú.

<sup>4</sup> Universidad Ricardo Palma, Lima-Perú.

**Citar como:** Gabriela Quezada, Claudia Saldaña-Díaz, Jose Arturo-Vargas, Juan Carlos-Roque, Joseph Alburqueque-Melgarejo. Síndrome de sturge weber, triada clásica desde un enfoque genético, molecular y fisiopatológico. Rev. Fac. Med. Hum. Julio 2020; 20(3):489-493. DOI 10.25176/RFMH.v20i3.2974

Journal home page: <http://revistas.urp.edu.pe/index.php/RFMH>

Artículo publicado por la Revista de la Facultad de Medicina Humana de la Universidad Ricardo Palma. Es un artículo de acceso abierto, distribuido bajo los términos de la Licencia Creative Commons: Creative Commons Attribution 4.0 International, CC BY 4.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), que permite el uso no comercial, distribución y reproducción en cualquier medio, siempre que la obra original sea debidamente citada. Para uso comercial, por favor póngase en contacto con [revista.medicina@urp.pe](mailto:revista.medicina@urp.pe)



## INTRODUCCIÓN

El síndrome de Sturge Weber, también conocido como angiomatosis encéfalo trigeminal, se encuentra dentro del grupo de las facomatosis, junto con la neurofibromatosis, síndrome de Klippel Trenaunay, síndrome de Von Hippel Lindau y Esclerosis tuberosa<sup>(1-3)</sup>.

Este posee un compromiso clásico de malformaciones vasculares neuro oculo cutáneas esporádicas, con una frecuencia estimada de 1 por cada 50 000 nacidos vivos sin un patrón hereditario definido, sin diferencias de género, ni predisposición malignizar<sup>(1-3)</sup>.

El diagnóstico se establece acorde identificando 2 de las características de su triada clásica, la mancha de vino de oporto (MVO), glaucoma y malformaciones leptomeningeadas. En algunas situaciones se pueden presentar manifestaciones sistémicas por otras facomatosis asociadas; esto permite clasificar al SWS cuatro tipos<sup>(2,4)</sup>.

## FISIOPATOLOGÍA GENERALIDADES

### La teoría embriológica

La teoría clásica explica las anomalías neurooculocutáneas en el SSW por la persistencia del plexo vascular primordial, una microvasculatura cefálica embrionaria presente en el ectodermo precursor del tejido tegumentario facial, globo ocular y neuroectodermo destinada a la génesis de la vascularización del área parietooccipital cerebral, la cual por una alteración en las células de la cresta neural no regresiona durante la edad gestacional estimada, esto es quinta a octava semana. A la actualidad de se ha reforzado la teoría proponiéndose mutaciones somáticas que eviten dicha regresión<sup>(1,2,5-7)</sup>.

### Genética y bases moleculares

Se han reportado anomalías cromosómicas tales como inversión paracéntrica del cromosoma 4p y trisomía del cromosoma 3 en cultivos de fibroblastos de las regiones afectadas por malformaciones leptomeningeadas en individuos con SSW<sup>(5)</sup>; a su vez se ha asociado los genes de la región 17p1-p13, relacionados a retinitis pigmentosa, síndrome de Klippel Trenaunay, facomatosis pigmento vascularis, astrocitoma cerebral y estenosis subglotica<sup>(2)</sup>.

El 2013 Shirley et al encontró en el 92% de SSW, 88% de MVO y 0% de tejido dérmico sano, la mutación somática mosaico de sustitución del nucleótido Arg183Gln, en el gen GNAQ, ubicado en el cromosoma 9q21, el cual codifica la subunidad alfa

de la proteína Gq, la cual forma parte de la vía de las proteínas quinasas activadas por mitógeno (MAPK) junto con las proteínas quinasas, ERK, JNK y proteína quinasa de estrés activada (p38/SAPK), los cuales controlan una serie de procesos como la proliferación celular, diferenciación celular, apoptosis y respuesta al estrés celular, por medio de la activación modesta y no polifacética que podría estimular un crecimiento sostenido de la malformación vascular, de esta forma se asoció al SSW la activación de la vía MAPK, una vía de crecimiento y proliferación celular; a comparación de la mutación Gln209Leu en el gen GNAQ el cual lleva a una activación excesiva y polifacética en el melanoma primario de úvea y nevus azul<sup>(2,8-10)</sup>.

Se han encontrado niveles elevados de factor de crecimiento vasculoendotelial-A (VEGF-A) y un aumento en la expresión de su receptor de superficie en MVO y malformaciones leptomeningeadas los cuales generarían una activación de la vía de las MAPK<sup>(10)</sup>.

## MANCHA DE VINO DE OPORTO

### Definición y epidemiología

La mancha de vino de oporto con una incidencia de 0,3-0,5% es la malformación vascular más frecuente en la etapa neonatal, de origen multifactorial y ubicación en la dermis facial, preferentemente en una hemicara, siendo infrecuente el compromiso bilateral, pudiendo a su vez comprometer las mucosas oral, gingival, lingual y/o faríngea. Si bien estudios recientes proponen que la MVO sigue la distribución vascular embrionaria facial, la propuesta clásica menciona el compromiso de regiones sensitivas del quinto par craneal ramas oftálmica, maxilar y mandibular dando un riesgo del 8% para SSW, siendo este el motivo de referencia del paciente por la especialidades de oftalmología y neurología para descartar de complicaciones; entre otras estadísticas importantes para la MVO tenemos un 78% para desordenes neurooculares más frecuentemente ipsilateral, cuando se compromete toda la región del V1 y 26% cuando hay compromiso parcial del V1, 35% de malformaciones vasculares leptomeningeadas en caso de compromiso bilateral del área V1. De haber compromiso palpebral, hay un 50% de probabilidad de presentar de anomalías en la circulación conjuntival, episcleral, retinal y/o corioidea, esto es, polo anterior y posterior del globo ocular, llevando a glaucoma y/o malformaciones vasculares corioideas, siendo infrecuente la asociación MVO bilateral y hemangioma corioideo bilateral; así como un alto riesgo para patologías leptomeningeadas, aunque su ausencia no excluye su presencia<sup>(1,2,5,6,8,10-15)</sup>.



## Fisiopatología y clínica

La dilatación progresiva de los capilares y vénulas postcapilares llevan al estasis vascular generando una tonalidad violácea por aumento de la hemoglobina desoxigenada, al examen físico se visualiza una vitropresión positiva, esto es una desaparición de la tonalidad rojiza al realizar presión. Se ha propuesto a la disminución en la inervación de los vasos afectados como una teoría propuesta para explicar dicho hallazgo. A diferencia de los tumores vasculares, este no presenta proliferación vascular y hasta la fecha no se ha reportado crecimiento maligno, estos también son diferentes de los hemangiomas infantiles, que involucionan con el tiempo<sup>(1,2,5,6,10,11,14)</sup>.

Sin tratamiento, la dermis del área comprometida puede presentar un engrosamiento progresivo y evolucionar de manchas a lesiones hipertróficas, la cual se presenta en una media de 9 años y una desviación estándar de 1-29 años, y finalmente nodulares los cuales son susceptibles de granulomas piógenos, dermatitis eczematosas y sangrado espontáneo, ocurriendo en dos tercios de pacientes de 50 años con una media de 22 años y una desviación estándar de 14-53 años<sup>(3,6,10,11,14)</sup>.

## Biología molecular e histología

La génesis de arteriolas y vénulas dérmicas proviene del plexo capilar primario (PCP), la inhibición del EphB2 y expresión del EphB1 es crucial para la diferenciación dérmica del PCP a arteriolas, en caso de no inhibirse la EphB1, por defecto las PCP se diferenciarán en vénulas con la expresión consistente de EphB1, el endotelio de los vasos anómalos coexpresa marcadores celulares progenitores endoteliales CD133 y CD166 y marcadores venosos EphB1 y arteriales EphB2, generando un vaso sanguíneo con un perfil celular venoso y arterial de comportamiento hipermetabólico por lo que varios estudios sugieren categorizar a estos vasos como vasculatura similar a la venosa, asociado a un aumento en la exocitosis vesicular, pudiendo esta ser responsable en señales paracrina para otras células endoteliales, pericitos y fibroblastos y autocrinas para la misma célula, Estos cambios moleculares explicarían el fenotipo vascular predominante en la proliferación de pericitos y duplicación de membrana basal sin ectasia significativa, previo a dilatación vascular, lo que sugiere a la dilatación vascular como una anomalía secundaria, los cuales estarían asociados a la activación de la vía de las MAPK por la EphB1 y EphB2<sup>(10)</sup>.

Los fibroblastos presentan un estado hipermetabólico e hiperbiosintético con abundante retículo endoplasmático rugoso, aparato de Golgi, mitocondrias y ribosomas libres en su citoplasma, probables responsables de la evolución de la MVO de manchas a lesiones hipertróficas y nodulares, dados por la síntesis, depósito exagerado y desordenado de matriz extracelular, el cual podría ser resultado de señales paracrina dadas por las células endoteliales de los vasos anómalos a los fibroblastos<sup>(10)</sup>.

Al analizar el perfil de Kinasas de la vía MAPK presente en las MVO y cada uno de sus estadios evolutivos de la MVO, encontró la activación de las Kinasas C-JUN y ERK de la vía de las MAPK en biopsias dérmicas de MVO, lo que explicaría el desarrollo progresivo de esta malformación vascular, a su vez se encontró activación de las Kinasas AKT y fosfatidil inositol 3 quinasa en MVO hipertróficas, y activación de la subunidad gamma de la fosfolipasa C en la mayoría de MVO de presentación nodular<sup>(10,16)</sup>.

## MALFORMACIONES VASCULARES OCULARES

### Definición y epidemiología

Estas malformaciones venosas se caracterizan por disminución del flujo, aumento en la presión venosa y dilataciones vasculares, tanto en el polo anterior como en el polo posterior del globo ocular. La manifestación ocular más frecuente es el glaucoma, el cual se da en el polo anterior, presente en un 30-70% casos, la cual una vez diagnosticada requiere evaluaciones anuales de rutina por ser una enfermedad crónica que progresa a la pérdida de la visión<sup>(1,2,5)</sup>.

### Glaucoma

Presente en un 72% cuando el MVO compromete ambos párpados y 21% cuando compromete solo el párpado superior, su forma más frecuente es la de ángulo abierto; posee una presentación bimodal, 60% la desarrolla en la infancia, estos presentan diámetros corneales aumentados (25%), miopía, megalocornea, bftalmos, heterocromia iridia, se asocia a anomalías en el ángulo de la cámara anterior, con un aumento en la resistencia para el drenaje del humor acuoso, y presentación tardía, 40% en la niñez o adultez temprana, con un ángulo normal, pero un aumento en la presión venosa episcleral, causa por corto circuitos arteriovenosos por hemangiomas episclerales<sup>(1,2,5)</sup>.

Dentro de los mecanismos postulados para el desarrollo de glaucoma en el SSW se ha propuesto,

malformaciones congénitas del ángulo de la cámara anterior que llevan a un aumento en la resistencia del flujo de salida del humor acuoso, comprometiendo el drenaje del canal de Schlemm, un aumento en la presión venosa episcleral dada por cortocircuitos arteriovenosos lo que podría aumentar la presión venosa y disminuir el filtrado del humor acuoso, hipersecreción de fluidos por el cuerpo ciliar que lleva a un aumento del volumen del humor acuoso y envejecimiento prematuro de la malla trabecular del canal de Schlemm<sup>(2)</sup>.

### Hemangiomas coroideos

Disminución en el flujo venoso disminuye el drenaje de las venas vorticosas, causa dilatación y expansión de los capilares coroideos lo que lleva a ectasia vascular, elevación de la presión y propensión a ruptura<sup>(1,2,5,17)</sup>.

Los hemangiomas coroideos están presentes en el 20-70% de los casos, estos se dividen en difusos (más frecuente) y localizados. Dentro de sus complicaciones está la disminución de la agudeza visual generada por desprendimiento exudativo de retina y el edema macular. Entre otras complicaciones tenemos a la degeneración de fotorreceptores y coloboma del disco óptico. Es infrecuente la asociación PWS bilateral y hemangioma coroideo bilateral<sup>(18)</sup>, hasta ahora solo se ha reportado un caso por Chavala et al<sup>(19)</sup>, evidenciables por medio del fondo de ojo, donde estos se verán de coloración roja oscura. La ecografía nos permite diagnosticar y monitorear los hemangiomas coroideos, evaluar su extensión, características y ecogenicidad, en especial cuando el paciente presente opacidad de medios<sup>(2)</sup>. La tomografía de coherencia óptica con dominio espectral es el Gold standard para la evaluación de la morfología coroidea y retinal, ya que nos permite cuantificar el grosor, morfología y calibre vascular coroideo<sup>(2)</sup>.

## MALFORMACIONES VASCULARES ENCEFÁLICAS

### Definición y epidemiología

Las malformaciones cerebrales clásicas consisten en vasos hipoplásicos corticales y malformaciones leptomeníngicas de ubicación preferente en los lóbulos parietal y occipital, donde el 85% de pacientes presenta un compromiso unilateral, siendo la presentación bilateral un indicador predictivo de pobre pronóstico, un 75-90% de los pacientes presentan convulsiones, un 75% al año y un 90% a los 2 años, por lo que se sugieren iniciar estudios

de imagen para el descarte de malformaciones leptomeníngicas entre los 4-6 meses y su posterior repetición a los 2 años de edad, si todavía no se ha establecido el diagnóstico, 50-75% presenta retraso mental, 20-60% hemiparesia y hemiatrofia contralateral al hemisferio comprometido, 40-60% presenta cefalea vascular y 40-45% presenta hemianopsia<sup>(5,6,8,9)</sup>.

### Fisiopatología y clínica

Las malformaciones cerebrales clásicas consisten en vasos hipoplásicos corticales y malformaciones leptomeníngicas de ubicación preferente en los lóbulos parietal y occipital, explicado por la teoría de la persistencia del plexo vascular primordial, corroborado con hallazgos de imágenes de perfusión dando evidencia macroscópica de vasos venosos tortuosos y dilatados y ausencia en el drenaje central del sistema venoso comunicante cortical superficial al sistema venoso dural, lo que impide un flujo venoso centrifugo, generando cianosis leptomeníngica análoga a la MVO resultado de la estasis venosa, elevación de la presión venosa y engrosamiento leptomeníngico, lo que lleva a un drenaje venoso colateral centrípeto hacia las venas medulares profundas y cerebrales subependimales; dentro de sus complicaciones tenemos la génesis de un ambiente hipóxico en el tejido cortical drenado, llevando a eventos de injuria y necrosis neuronal, probables gestores de las convulsiones, retraso mental progresivo y déficits neurológicos transitorios, donde posteriormente la reparación por gliosis y depósitos de calcificación distrófica, se manifestarían macroscópicamente como atrofia cerebral y focos de calcificación cortical por estudios de imagen. De manera independiente la estasis venosa predispondría a un ambiente protrombótico generando trombosis venosa, aportando a la muerte neuronal y sus consecuencias previamente mencionadas<sup>(1,5,6,8,9,20)</sup>.

Los estudios de imagen nos permiten observar las malformaciones leptomeníngicas, atrofia cerebral, gliosis cerebral y calcificación distrófica cortical, siendo la resonancia magnética con contraste de gadolinio el Gold standard para el diagnóstico de malformaciones leptomeníngicas; la secuencia T1 nos permite visualizar su extensión, a su vez la secuencia T2 permite observar lesiones asociadas tales como atrofia cortical ipsilateral a la región de la malformación leptomeníngica, áreas de la sustancia blanca isquémicas y/o necróticas vistas como hiperintensas, áreas de gliosis con un patrón



hipointenso y dilatación del ventrículo lateral ipsilateral. La resonancia magnética de perfusión nos permite evidenciar hipoperfusión cortical por debajo de la malformación, explicado por la alteración en el drenaje venoso cortical previamente mencionado; la tomografía computarizada es el mejor estudio de imagen para la observación de calcificaciones, siendo su principal limitación la radiación a la que se expone el paciente menor de edad<sup>(1,2,5,7)</sup>.

La edad más frecuente respecto al desarrollo de convulsiones fluctúa entre 6-18 meses, siendo razonable iniciar estudios de imagen entre los 4-6 meses y su posterior repetición a los 2 años de edad, si todavía no se ha establecido el diagnóstico. El tipo más frecuente de convulsión es la focal motora con o sin pérdida de la conciencia, los niños más afectados tendrán convulsiones complejas parciales o secundarias generalizadas en el primer a segundo año de vida; estas pueden ser gatillo para migrañas y déficits neurológicos transitorios. El retraso mental es de mayor frecuencia en pacientes con convulsiones de inicio temprano (antes de los 2 años), convulsiones refractarias al manejo médico y compromiso leptomeningeo bilateral<sup>(2,5,6,8)</sup>.

**Correspondencia:** Juan Carlos Ezequiel Roque Quezada.

**Dirección:** INICIB, Av. Benavides 5440. Santiago de Surco, Lima-Perú.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Higuero E, Roe E, Granell E, Baselga E. Sturge-Weber Syndrome: A Review. *Actas Dermosifiliogr* 2017;108:407-17. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ad.2016.09.022>.
- Mantelli F, Bruscolini A, La Cava M, Abdolrahimzadeh S, Lambiasi A. Ocular manifestations of Sturge-Weber syndrome: pathogenesis, diagnosis, and management. *Clin Ophthalmol* 2016;10:871-8. DOI: <https://doi.org/10.2147/OPHT.S101963>.
- Neerupakam M, Reddy PS, Babu BA, Krishna GV. Sturge Weber Syndrome: A Case Study. *J Clin Diagn Res* 2017;11:ZD12-4. DOI: <https://doi.org/10.7860/JCDR/2017/25593.9891>.
- Shaikh SM, Goswami M, Singh S, Singh D. Sturge-Weber syndrome - A case report. *J Oral Biol Craniofac Res* 2015;5:53-6. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jobcr.2015.01.002>.
- Comi AM. Update on Sturge-Weber syndrome: diagnosis, treatment, quantitative measures, and controversies. *Lymphat Res Biol* 2007;5:257-64. DOI: <https://doi.org/10.1089/lrb.2007.1016>.
- Parsa CF. Focal venous hypertension as a pathophysiologic mechanism for tissue hypertrophy, port-wine stains, the Sturge-Weber syndrome, and related disorders: proof of concept with novel hypothesis for underlying etiological cause (an American Ophthalmological Society thesis). *Trans Am Ophthalmol Soc* 2013;111:180-215. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3871829/>
- Di Rocco C, Tamburrini G. Sturge-Weber syndrome. *Childs Nerv Syst* 2006;22:909. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00381-006-0143-2>.
- Comi A. Current Therapeutic Options in Sturge-Weber Syndrome. *Semin Pediatr Neurol* 2015;22:295-301. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.spn.2015.10.005>.
- 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;368:1971-9. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1213507>.
- 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. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms20092243>.

## Biología molecular

Estudios de inmunohistoquímica han demostrado un aumento en la presencia de VEGF en las malformaciones vasculares, y una sobreexpresión en su endotelio de receptores VEGFR-1 y VEGFR-2, así como un aumento en el factor de transcripción HIF-2alfa, sugiriendo un estado continuo de hipoxia y remodelado vascular<sup>(1,5,8)</sup>.

**Contribuciones de autoría:** Gabriela Quezada, Juan Carlos Roque, Claudia Saldaña y Arturo Vargas participaron en la Concepción y diseño del artículo, Claudia Saldaña, Joseph Alburquerque-Melgarejo, Juan Carlos Roque, Arturo Vargas participaron en Redacción del artículo, Gabriela Quezada participo en la redacción crítica del artículo, Gabriela Quezada, Juan Carlos Roque, Claudia Saldaña, Arturo Vargas y Joseph Alburquerque-Melgarejo participaron en la búsqueda bibliográfica.

**Financiamiento:** Autofinanciado.

**Conflicto de interés:** Los autores declaran no tener conflictos de interés en la publicación de este artículo.

**Recibido:** 09 de mayo 2020

**Aprobado:** 24 de junio 2020

**Teléfono:** +51945558094

**Correo:** 100017716@ucientifica.edu.pe

