

Consensus multicentrica e multidisciplinare per la presa in carico dei pazienti affetti da Sindrome di Sturge Weber

May El Hachem¹, Andrea Diociaiuti^{1}, Angela Galeotti², Francesca Grussu³, Elena Gusson⁴, Alessandro Ferretti^{5,14}, Carlo Efisio Marras⁶, Davide Vecchio⁷, Simona Cappelletti⁸, Mariasavina Severino⁹, Carlo Gandolfo⁹, Simone Reali¹⁰, Rosa Longo⁴, Carmen D'Amore¹¹, Lodovica Gariazzo¹², Federica Marraffa¹, Marta Luisa Ciofi Degli Atti^{11†}, Maria Margherita Mancardi^{13†} and the Sturge-Weber Syndrome Multidisciplinary Group*

1 Unità di Dermatologia, Unità di Ricerca sulle Genodermatosi, Area di Ricerca in Pediatria Traslazionale e Genetica Clinica, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Piazza San Onofrio 4, 00165 Roma, Italia.

2 Unità di Odontoiatria, Unità di Ricerca sugli Esiti Clinici e i Percorsi Assistenziali, Area di Ricerca in Gestione Clinica e Innovazioni Tecnologiche, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma, Italia.

3 Unità di Chirurgia Plastica e Maxillo-Facciale, Unità di Ricerca sulle Innovazioni Tecnologiche in Chirurgia Plastica, Area di Ricerca in Gestione Clinica e Innovazioni Tecnologiche, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma, Italia.

4 Unità Oculistica, Dipartimento di Scienze Chirurgiche Odontostomatologiche Materno-Infantili, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona, Verona, Italia.

5 Unità di Neurologia, Epilessia e Disturbi del Movimento, Unità di Ricerca in Neurologia e Neurochirurgia, Area di Ricerca in Pediatria Traslazionale e Genetica Clinica, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma, Italia.

6 Unità di Neurochirurgia e Unità di Ricerca in Neurologia e Neurochirurgia, Area di Ricerca in Gestione Clinica e Innovazioni Tecnologiche, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma, Italia.

7 Unità Malattie Rare e Genetica Medica e Unità di Ricerca su Disordini Cromosomici e Disformologie, Area di Ricerca in Pediatria Traslazionale e Genetica Clinica, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma, Italia.

8 Unità di Neuroradiologia, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova, Italia.

9 Unità di Neuroradiologia Funzionale e Interventistica e Unità di Ricerca in Imaging Multimodale, Area di Ricerca in Gestione Clinica e Innovazioni Tecnologiche, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma, Italia.

10 Dipartimento di Anestesia e Terapia Intensiva e Unità di Ricerca sugli Esiti Clinici e i Percorsi Assistenziali, Area di Ricerca in Gestione Clinica e Innovazioni Tecnologiche, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma, Italia.

11 Unità di Epidemiologia, Percorsi Clinici e Rischio Clinico, Direzione Medica; Unità di Ricerca sugli Esiti Clinici e i Percorsi Assistenziali, Area di Ricerca in Gestione Clinica e Innovazioni Tecnologiche, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma, Italia.

12 Dipartimento di Dermatologia e Centro Angiomi, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova, Italia.

13 Unità di Neuropsichiatria Infantile, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova, Italia.

14 Indirizzo Attuale: Unità di Pediatria, Dipartimento di Neuroscienze, Salute Mentale e Organi di Senso (NESMOS), Facoltà di Medicina e Psicologia, Università "La Sapienza" di Roma, Roma, Italia.

[†]Marta Luisa Ciofi Degli Atti and Maria Margherita Mancardi are contributed equally.

*Correspondence: Andrea Diociaiuti andrea.diociaiuti@opbg.net

Introduzione alla malattia:

La sindrome di Sturge–Weber (SSW) è una malattia rara che si verifica in casi isolati con una frequenza di 1 neonato su 20.000–50.000 nati l'anno. È causata da mutazioni somatiche (presenti solo in alcune cellule del corpo) a carico del gene GNAQ (sul cromosoma 9q21) o meno frequentemente del gene GNA11 (sul cromosoma 19p13), responsabili della produzione delle subunità alfa-q e alfa-11 della proteina legante il nucleotide guanina. La sindrome di Sturge–Weber è una malattia neurocutanea che colpisce cute, cervello e occhi; i pazienti affetti presentano almeno 2 delle 3 seguenti caratteristiche fondamentali: macchia cutanea color vino che origina dalla malformazione dei vasi superficiali della cute, malformazione vascolare delle membrane che rivestono il cervello (meningi) e anomalie oculari.

Le malformazioni dei vasi superficiali (malformazioni capillari, MC) si manifestano nello 0,5% di tutti i neonati come macchie ben delimitate, persistenti, di colore dal rosa al rosso presenti dalla nascita. La localizzazione di tali macchie in determinate regioni del viso induce al sospetto di SSW e alla ricerca di eventuale coinvolgimento neurologico e oculare. Le malformazioni capillari possono interessare anche la bocca (mucosa orale), con conseguenze sulla salute delle gengive e dei denti. In corrispondenza delle malformazioni vascolari su viso e bocca, in alcuni casi, si possono sviluppare dei noduli (granulomi piogenici) che possono sanguinare spontaneamente.

Con il passare del tempo, le macchie si modificano diventando più scure e i tessuti sottostanti, comprese le ossa, possono andare incontro ad un anomalo aumento di dimensione che si verifica, nel 65% dei casi, entro i 50 anni. L'accrescimento eccessivo della cute del viso e delle gengive può causare asimmetria facciale, sanguinamento gengivale e difficoltà masticatorie, richiedendo l'intervento del chirurgo plastico e del dentista/chirurgo maxillofacciale.

Le malformazioni dei vasi possono essere presenti anche nelle membrane che rivestono il cervello, causando segni e sintomi neurologici estremamente diversi da un paziente all'altro, ma anche nello stesso paziente ad età diverse. Le manifestazioni più frequenti sono crisi epilettiche, episodi simil-ictus ("stroke-like"), mal di testa, riduzione della funzione motoria di un lato del corpo (emiparesi), alterazioni della vista (deficit del campo visivo), disabilità intellettiva e disturbi del comportamento o psichiatrici. L'origine e l'andamento di tali manifestazioni non è ancora ben compresa. Tuttavia, l'esordio dell'epilessia in età precoce, l'alta frequenza delle crisi epilettiche ed il coinvolgimento di entrambi gli emisferi cerebrali sono fattori che sembrano avere un impatto negativo sullo sviluppo delle abilità cognitive.

A livello oculare possono esserci malformazioni dei vasi, differenza di colorazione dei due occhi (eterocromia dell'iride) e, più frequentemente, glaucoma, che colpisce dal 30% al 70% dei soggetti affetti.

Nel complesso, la SSW ha un forte impatto sulla qualità di vita dei pazienti e delle loro famiglie.

L'andamento della malattia è diverso da paziente a paziente ma rimane fondamentale la diagnosi precoce per poter fornire un adeguato trattamento.

L'origine dello studio

Le indicazioni per la gestione e il trattamento della SSW sono state sviluppate dalla Sturge–Weber Foundation nel 2018, ed implementate, nel 2021, da due lavori statunitensi che hanno fornito raccomandazioni pratiche per le manifestazioni cutanee, neurologiche e oculari della SSW.

Il lavoro che presentiamo qui (Consensus) è il primo documento a livello italiano sulla gestione della SSW ed è il risultato del lavoro di un gruppo di specialisti esperti nella Sindrome (dermatologi, anestesisti, oculisti, neuropsichiatri infantili, neurologi, neurochirurghi, neuroradiologi, dentisti, chirurghi plastici, pediatri e psicologi) che ha sviluppato raccomandazioni pratiche multidisciplinari per la diagnosi, il trattamento e il monitoraggio (follow-up) di tutte le manifestazioni della SSW, in conformità con la legge italiana sulla cura delle malattie rare.

Gli esperti provengono da tre centri di riferimento italiani (Ospedale Bambino Gesù di Roma, IRCCS Giannina Gaslini di Genova ed Ospedale Universitario di Verona), molti di loro fanno parte del Comitato Scientifico dell'Associazione Italiana Pazienti Sturge–Weber (<https://sturgeweberitaliakia.org/>). Inoltre, tutte le istituzioni partecipanti sono membri a pieno titolo di una Rete di Riferimento Europea (ERN) per le epilessie rare e complesse, EpiCARE (<https://epicare.eu/>), collegata alla gestione della SSW. Infine, l'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù è anche membro di altre tre ERN coinvolte nella gestione della SSW: ERN-Skin per i disturbi cutanei rari e non diagnosticati (<https://ern-skin.eu/>), il gruppo VASCA di VASCERN per le anomalie vascolari rare (<https://vascern.eu/groupe/vascular-anomalies/>), e ERN-ITHACA per le sindromi malformative rare, i disturbi intellettivi e altri disturbi del neurosviluppo (<https://ern-ithaca.eu/>).

Questo lavoro ha permesso di formulare 28 raccomandazioni inerenti 6 ambiti (dermatologia, neurologia, oculistica, chirurgia plastica, odontoiatria e pediatria).

Raccomandazioni in ambito dermatologico

1: In quale zona del viso si trova la macchia cutanea che fa porre il sospetto di sindrome di Sturge Weber?

Le macchie rosso-violacee del viso compatibili con SSW sono prevalentemente localizzate a livello della fronte con o senza estensione alle tempie e possono essere presenti su un solo lato del viso o su entrambi. Meno frequentemente, si trovano al centro del volto, nella zona che va dalla fronte al naso.

In particolare, una macchia cutanea localizzata in qualsiasi parte della fronte, delimitata in basso da una linea immaginaria che collega l'angolo esterno dell'occhio con la parte alta dell'attaccatura dell'orecchio, estesa alla palpebra superiore e alla prominenza frontonasale, deve considerarsi il più forte indicatore del rischio di SSW.

È importante sapere che le macchie centrali, localizzate tra fronte e naso, devono essere distinte da un'altra condizione molto più comune e benigna chiamata *nevus simplex*, o macchia salmone. Quest'ultima può



Fig. 1: Macchia rossa estesa su entrambi i lati del viso (causata dalla malformazione dei vasi superficiali tipica) in un neonato con sindrome di Sturge Weber che ha sviluppato epilessia nei primi mesi di vita.

comparire in diversi punti del corpo, come sulle palpebre superiori, sulla nuca, sulla sommità del capo o sulla schiena. A differenza delle macchie associate alla SSW, il nevus simplex ha contorni poco definiti e tende a schiarirsi spontaneamente nei primi anni di vita.

2: Qual è l'età più indicata per iniziare il trattamento con laser dye pulsato (PDL)?

L'età più appropriata per iniziare il trattamento laser delle malformazioni vascolari è la prima infanzia.

Il laser dye pulsato è il trattamento di prima scelta per queste macchie e funziona grazie alla fototermolisi selettiva dell'emoglobina, una tecnologia che danneggia i vasi sanguigni superficiali malformati tramite la produzione di calore, emesso dalla luce del laser. Per ottenere risultati migliori sono necessarie più sedute, generalmente ogni 4–6 settimane.

Il PDL è ritenuto sicuro ed efficace a tutte le età, ma i migliori risultati si ottengono se il trattamento inizia presto, in particolare nel primo anno di vita, quando le macchie sono ancora piccole (meno di 20 cm²). Infatti, con il tempo, molte macchie tendono a diventare più scure, più spesse e più grandi, fattori che rendono il trattamento meno efficace, mentre alla nascita la pelle è più sottile (circa il 40–60% in meno rispetto a quella adulta), più chiara (poiché dotata di minore quantità di melanina) e con meno peli: tutte caratteristiche che permettono una migliore penetrazione del laser.

Il trattamento precoce può, pertanto, ridurre il numero di sedazioni o anestesie richieste, dato che la macchia tende a schiarirsi prima, e prevenire complicazioni future (formazione di noduli, granulomi o l'ispessimento dei tessuti molli del volto). Infatti, l'obiettivo principale del trattamento precoce è ridurre al minimo lo stigma associato alle macchie cutanee del viso e garantire una migliore qualità di vita ai pazienti e alle famiglie. Il trattamento può essere effettuato in due modalità: con sedazione o con crema anestetica. L'uso della sedazione è raccomandato perché permette di aumentare l'efficacia del trattamento e aiuta a evitare sofferenze fisiche e psicologiche ai bambini.

Quando la zona da trattare si trova vicino agli occhi, la sedazione è indispensabile poiché è necessario che il bambino resti fermo. Studi recenti hanno riportato che il trattamento con laser è efficace e sicuro anche senza anestesia locale o generale nei neonati e nei lattanti, tuttavia, non è raccomandato poiché non si conoscono ancora gli effetti a lungo termine del dolore sulla memoria e sul benessere psicologico del bambino.

3: Il trattamento con PDL senza sedazione è consigliato nel primo anno di vita?

Nel primo anno di vita, l'esposizione al dolore deve essere evitata e l'uso di sedazione o anestesia generale per il trattamento delle malformazioni capillari con laser è la strategia più diffusa e raccomandata. Prima dei 18 mesi, lo stimolo doloroso risulta più intenso poiché i meccanismi che modulano la percezione del dolore non sono ancora completamente sviluppati. Il cervello del neonato, inoltre, si plasma sulle stimolazioni esterne, pertanto, l'esposizione al dolore può comportare lo sviluppo di una "memoria del dolore" e aumentare il rischio di alterazioni neurocomportamentali come disabilità fisica e psicologica a breve e lungo termine, disturbi cognitivi e alterazioni della sensibilità. L'obiettivo è che il bambino non provi dolore, pertanto, deve affrontare il trattamento sotto anestesia e, se necessario, ricevere terapia analgesica anche nel periodo post-operatorio. Nonostante l'indicazione a limitare l'uso degli anestetici, non ci sono ancora chiare evidenze che questi possano generare danni a lungo termine, tuttavia gli studi sono ancora in corso; non sembrano comunque esserci

differenze nello sviluppo neurocognitivo tra i bambini sottoposti ad anestesia generale e quelli trattati con anestesia locale, nel periodo neonatale o nella prima infanzia.

In considerazione di tali elementi, nella pratica clinica quotidiana, i trattamenti laser in sedazione o anestesia generale spesso si effettuano dopo i 6 mesi di età, pur lasciando la possibilità di iniziare alcuni trattamenti anche prima con la sola anestesia locale. Quest'ultima rappresenta un'opzione che si è dimostrata fattibile con risultati migliori se effettuata entro i 12 mesi, anche in considerazione della minore estensione dell'area cutanea interessata e della maggiore facilità nel mantenere il paziente fermo garantendone la sicurezza. Tuttavia, è importante considerare l'effetto generato dall'esposizione a stimoli dolorosi ripetuti nel tempo, che può comportare conseguenze negative a breve e lungo termine sul comportamento, atteggiamenti di chiusura nei confronti delle cure, stress e insoddisfazione nell'ambiente familiare.

Pertanto, l'uso della sedazione o dell'anestesia generale nei bambini sotto l'anno di età deve essere una strategia valutata con attenzione da un gruppo multidisciplinare dedicato all'interno di un percorso di cura condiviso, e personalizzato in base alle condizioni cliniche e ai bisogni di ciascun paziente.

4: Qual è la sedazione raccomandata per il trattamento con laser PDL?

La sedazione di un paziente con sindrome di Sturge-Weber deve essere scelta in maniera individualizzata dopo una valutazione medica approfondita basata sulla storia clinica, l'esame obiettivo, gli esami ematochimici, radiologici e, nei pazienti in terapia anticonvulsivante, l'elettroencefalogramma dei 3 mesi precedenti.

Se non ci sono stati sintomi neurologici nei tre mesi precedenti all'intervento, l'approccio anestesilogico non è diverso da quello utilizzato nei bambini sani della stessa età.

Al contrario, nei pazienti con sintomi neurologici non controllati dalla terapia, la sedazione deve essere seguita da un'osservazione clinica di almeno 24 ore dopo la procedura. Nei pazienti con epilessia, la condizione di stabilità clinica con assenza di crisi nei tre mesi precedenti al trattamento è, quando disponibile, il dato più significativo per stabilire l'idoneità ad una sedazione in regime ambulatoriale.

Il migliore approccio nei bambini non collaboranti consiste nella combinazione tra crema anestetica locale e farmaci sedativi per via respiratoria.

Gli aspetti più importanti a cui prestare attenzione sono il mantenimento della funzionalità delle vie aeree (talvolta coinvolte dalla malformazione vascolare), della respirazione spontanea e di valori stabili di pressione arteriosa, intracranica e intraoculare, per evitare l'insorgenza eventi "stroke-like" o danni oculari acuti, e la scelta farmacologica, evitando l'utilizzo di farmaci con effetto pro-convulsivante.

La strategia farmacologica combinata è efficace e consiste nell'utilizzo di un anestetico locale (lidocaina o prilocaina), che blocca il dolore nell'area da trattare, combinato ad una sedazione endovenosa con midazolam o dexmedetomidina.

Il midazolam, somministrabile per via orale o intranasale, è un farmaco sedativo a breve durata d'azione che riduce l'ansia e elimina il ricordo di eventuali fastidi durante la procedura.

La dexmedetomidina è un farmaco sedativo che agisce sul dolore e sull'ansia ed ha un effetto neuroprotettivo, riducendo l'infiammazione a carico del sistema nervoso.

Questi due farmaci possono anche essere utilizzati in maniera combinata. Entrambi sono privi di effetti pro-convulsivanti.

Per garantire l'efficacia del trattamento e la sicurezza del paziente, è raccomandato un intervallo da 2 settimane a 3 mesi tra una seduta e l'altra.

Raccomandazioni in ambito neurologico:

5: La visita neurologica con elettroencefalogramma (EEG) è raccomandata nei bambini con sospetto clinico di sindrome di Sturge-Weber?

Tutti i bambini con un sospetto di sindrome di Sturge Weber, anche in assenza di sintomi o segni neurologici (epilessia, ritardo dello sviluppo, episodi "stroke-like") dovrebbero effettuare una valutazione neurologica ed un elettroencefalogramma precocemente, preferibilmente entro i primi 3 mesi di vita. Questo perché quando l'epilessia si sviluppa nel primo anno di vita, come spesso avviene nella sindrome di Sturge Weber, può avere conseguenze negative sullo sviluppo psicomotorio, che possono essere limitate solo dall'avvio precoce del trattamento. Pertanto, è essenziale un riconoscimento precoce delle crisi epilettiche, considerando anche che la risonanza dell'encefalo nel primo anno di vita non sempre ci aiuta nell'identificare l'eventuale coinvolgimento neurologico.

Durante la visita, infatti, il neurologo può descrivere ai genitori le varie manifestazioni dell'epilessia ed i fattori che possono scatenare le crisi e fornire consigli pratici su come riconoscerle e gestirle.

L'EEG consente di diagnosticare una crisi epilettica solo nei casi in cui avvenga in corso di registrazione. In tutti gli altri casi, le caratteristiche del tracciato elettroencefalografico (rallentamenti, anomalie epilettiformi e asimmetrie) possono solo stimare il rischio di sviluppare epilessia e suggerire al clinico con che tempistica effettuare il successivo controllo strumentale.

Per rendere più interpretabile il risultato dell'esame è importante che venga eseguito in sonno (per ridurre gli artefatti generati dal movimento), che duri almeno 30 minuti e che vengano utilizzati altri accorgimenti strumentali specifici (utilizzo di almeno 8 canali e poligrafia). Se il paziente non ha crisi, anche in presenza di un tracciato alterato, si suggerisce di posticipare l'esecuzione della risonanza dell'encefalo dopo i 12 mesi di vita per evitare risultati falsamente negativi e dover ripetere l'esame successivamente.

6: Nei bambini con diagnosi confermata di sindrome di Sturge Weber è raccomandato effettuare visite neurologiche di controllo?

Nei bambini con diagnosi confermata di sindrome di Sturge Weber è raccomandato effettuare visite neurologiche comprensive di elettroencefalogramma ogni 6 mesi per i primi due anni di vita. Durante le visite vengono forniti consigli alle famiglie e viene monitorata l'eventuale insorgenza di crisi epilettiche o altri segni neurologici di allarme (alterazioni della vista, movimenti oculari anomali, uso preferenziali di un arto, ritardo o assenza di progressione dello sviluppo).

Dopo i due anni di età, la cadenza dei controlli neurologici viene stabilita dallo specialista in base al quadro clinico e alle esigenze del paziente e della famiglia.

7: La risonanza magnetica cerebrale è indicata per tutti i soggetti con sospetto di sindrome di Sturge-Weber, anche in assenza di segni o sintomi neurologici?

La risonanza magnetica con mezzo di contrasto (gadolinio) rappresenta lo strumento diagnostico principale (gold standard) per i pazienti con SSW, in quanto consente di evidenziare la presenza, l'estensione e la gravità del coinvolgimento intracranico.

La risonanza magnetica cerebrale con mezzo di contrasto è indicata, in caso di sospetto di SSW, anche in assenza di segni/sintomi neurologici, preferibilmente dopo i 12 mesi di vita. All'esordio di segni o sintomi neurologici è indicato effettuare una risonanza encefalo con gadolinio nei pazienti che non l'abbiano mai eseguita e ripeterla nei pazienti risultati negativi ad un precedente esame effettuato prima dei 12 mesi di vita. Se il paziente non ha sintomi ed ha effettuato una risonanza prima dei 12 mesi, risultata negativa, è preferibile ripeterla in regime di collaborazione (solitamente dopo i 6 anni) per evitare una ulteriore sedazione.

Queste indicazioni in merito alle tempistiche di esecuzione della risonanza cerebrale con mezzo di contrasto sono state stabilite tenendo in considerazione il rischio di ottenere risultati poco attendibili dagli esami effettuati precocemente, soprattutto prima dei 12 mesi di età.

Nei primi mesi di vita infatti può non essere visibile la captazione del mezzo di contrasto a livello delle meningi (membrane che avvolgono il sistema nervoso centrale), elemento cardine per stabilire il coinvolgimento intracranico. Anche in questi casi, tuttavia, possono essere presenti altri segni indiretti, rilevabili senza somministrazione di mezzo di contrasto, che aiutano a stabilire l'interessamento cerebrale (ingrossamento del plesso coroideo omolaterale, inversione del segnale della sostanza bianca, atrofia cerebrale).

Vi sono indicazioni tecniche, protocolli e sequenze dedicate per migliorare la precisione diagnostica nella rilevazione delle anomalie cerebrali tipiche della sindrome di Sturge-Weber (aree di sofferenza/ischemia cerebrale, depositi di sangue ed alterazioni vascolari).

Nei centri di terzo livello in caso di neonati per i quali vi sia un forte sospetto di SSW, si può valutare di effettuare una prima risonanza magnetica entro le 4 settimane di vita, poiché in questo intervallo, si ha il vantaggio di poter utilizzare la tecnica "feed-and-wrap" che consiste nell'eseguire l'esame senza anestesia, durante il sonno dopo la poppata o con l'ausilio di basse dosi midazolam orale, monitorando in continuo i parametri vitali. Tale esame viene eseguito preferibilmente con scanner a 3 Tesla e senza mezzo di contrasto, per evitare il rischio di risvegli o movimenti improvvisi e il sovraccarico dei reni, ancora immaturi nei neonati. L'obiettivo è individuare precocemente un coinvolgimento intracranico, attraverso i segni indiretti, menzionati sopra, senza tuttavia dimenticare la possibilità di risultati falsamente negativi. Individuare precocemente un coinvolgimento intracranico, prima della comparsa delle manifestazioni neurologiche correlate (tra cui l'epilessia), offre l'opportunità ai medici di personalizzare il tipo e la tempistica dei controlli di follow-up e di istruire i genitori al riconoscimento precoce delle crisi epilettiche, alla prevenzione dei fattori scatenanti e alla predisposizione piani di trattamento d'emergenza.

L'esito negativo di una RM encefalo con mezzo di contrasto effettuata dopo l'anno di vita, associato ad un esame neurologico negativo e all'assenza di crisi epilettiche, esclude in genere il coinvolgimento dell'encefalo nei pazienti con SSW.

La risonanza dell'encefalo può essere utilizzata anche a scopo di ricerca o come mezzo per la pianificazione e l'esecuzione di un intervento chirurgico, utilizzando sequenze e tecniche specifiche.



Fig. 3: Immagine di Risonanza Magnetica dell'encefalo dopo somministrazione di mezzo di contrasto in un paziente con SSW. Si vede la tipica captazione del contrasto delle membrane che rivestono le regioni temporali posteriori a destra (^) dell'encefalo (lato sinistro della figura). Dallo stesso lato si vedono anche malformazioni a carico dei vasi coroidei (*) nel globo oculare.

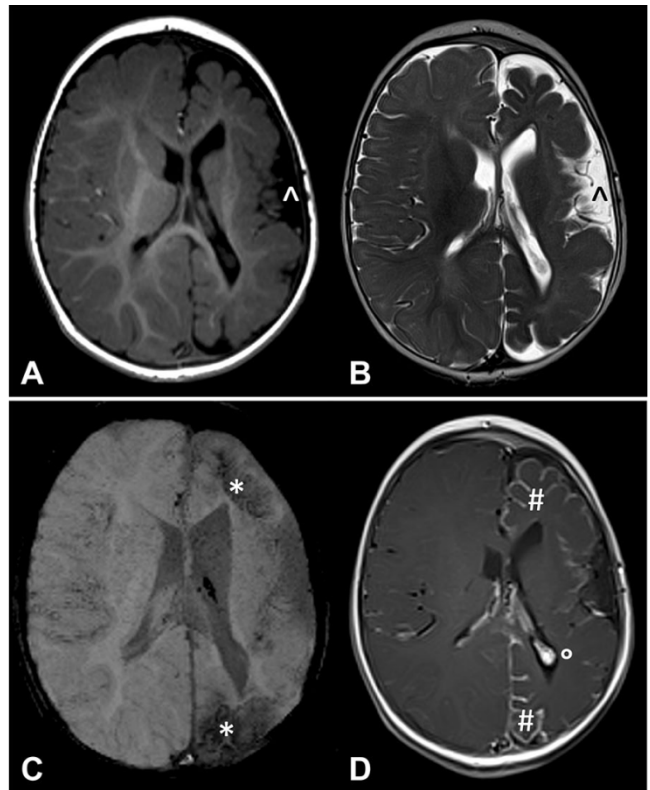


Fig. 2: Immagini di risonanza magnetica cerebrale di un paziente affetto da sindrome di Sturge Weber in diverse sequenze (**A:** assiale T1; **B:** assiale T2; **C:** suscettività magnetica; **D:** T1 dopo somministrazione di mezzo di contrasto). Si può osservare la riduzione delle dimensioni dell'emisfero sinistro (lato destro delle immagini) con corrispondente ampliamento dello spazio al di sotto delle membrane di rivestimento dell'encefalo (^). In **figura C** vediamo una riduzione del segnale nella sostanza bianca, indicativo di calcificazioni cerebrali (*). In **D** vediamo la presa di contrasto delle leptomeningi in sede anteriore frontale e posteriore parietale a sn (#) (lato destro della figura) e l'ingrandimento del plesso coroideo (°), struttura che produce il liquido presente nel cervello.

8: La tomografia computerizzata (TC) cerebrale è indicata nei pazienti con sospetto dermatologico di sindrome di Sturge-Weber?

La TC cerebrale non è indicata di routine nei pazienti con sospetto di SSW perché espone il paziente a radiazioni ionizzanti e, rispetto alla risonanza magnetica, è meno affidabile nel rilevare il coinvolgimento cerebrale, soprattutto nei pazienti più piccoli. L'utilizzo della TC è giustificato quando la risonanza magnetica non è disponibile oppure in situazioni di emergenza, come in caso di trauma cranico o sospetto di emorragia.

9: È necessario fare controlli di risonanza magnetica nei pazienti con sindrome di Sturge-Weber confermata?

Nei pazienti con diagnosi confermata di SSW, la ripetizione della risonanza è indicata solo nel caso in cui si notino inattesi peggioramenti del quadro neurologico, per verificare se vi sia una progressione del danno intracranico (calcificazioni o atrofia).

Inoltre, durante gli eventi acuti, come crisi epilettiche prolungate (stato epilettico), forti emicranie o episodi “stroke like”, la risonanza encefalo può aiutare a capire l’origine della sintomatologia ma non cambia la gestione del paziente. Pertanto, non c’è una indicazione stretta a ripetere l’esame in questi casi. Talvolta i traumi cranici possono comportare insorgenza di episodi “stroke like”, ma solitamente, anche in questi casi, la risonanza non è necessaria.

10: È indicato l’avvio di terapia antiepilettica prima della comparsa delle crisi nei bambini con sindrome di Sturge-Weber?

In alcuni casi, sì. Nei bambini con un coinvolgimento cerebrale esteso (tutto un emisfero cerebrale o entrambi), il rischio di sviluppare epilessia precocemente è elevato, pertanto, si può considerare l’uso di farmaci antiepilettici anche prima che compaiano le crisi. Questo perché alcuni fattori, come l’esordio precoce delle crisi, la loro frequenza e la presenza di anomalie all’elettroencefalogramma, sembrano associarsi ad un peggiore sviluppo cognitivo e motorio nei bambini con SSW. Inoltre, le crisi possono innescare episodi simili a ictus nelle aree cerebrali in cui la perfusione sia già compromessa.

Questa scelta viene fatta caso per caso, spiegando bene alle famiglie che si tratta di un approccio basato sull’esperienza clinica (non su prove certe) e che i farmaci possono avere effetti collaterali. Infatti, alcuni studi che hanno coinvolto una piccola casistica di pazienti, suggeriscono che l’inizio di terapia antiepilettica, prima dell’esordio delle crisi, comporta un beneficio in termini di sviluppo cognitivo, intensità delle crisi e quadro neurologico globale. Tuttavia, mancano ancora studi controllati e affidabili che confermino questi risultati. In ogni caso, la cosa più importante è stabilire con le famiglie un piano di intervento d’emergenza personalizzato con somministrazione di diazepam rettale o di midazolam orale, in caso di crisi epilettiche prolungate o ravvicinate (“a grappolo”) da associare ad una corretta idratazione e gestione della temperatura corporea.

11: Quali farmaci antiepilettici sono più indicati nei pazienti con SSW e crisi epilettiche?

Nella gestione del paziente con SSW il controllo delle convulsioni è fondamentale, pertanto, la terapia antiepilettica è il trattamento di prima linea. La scelta del farmaco deve essere sempre personalizzata in base al tipo di crisi, all’età del paziente e alla presenza di eventuali altre comorbidità.

Nella maggior parte dei casi, i pazienti con SSW hanno crisi epilettiche a partenza focale (cioè che iniziano in un’area specifica del cervello). Pertanto, i farmaci di prima scelta per questo tipo di crisi sono: Oxcarbazepina, Carbamazepina e Levetiracetam. Tra questi, l’Oxcarbazepina è spesso preferita perché tende a dare meno effetti collaterali.

Se questi farmaci risultano inefficaci e se il paziente non può essere operato, si possono considerare altre terapie usate efficacemente nell’epilessia associata a SSW, da utilizzare in maniera alternativa o additiva, come: Lacosamide, Lamotrigina, Fenobarbital, Cannabidiolo (CBD), Topiramato, Clobazam, dieta chetogenica. Per i

pazienti che soffrono anche di forti mal di testa è consigliato l'uso di Acido Valproico o Lamotrigina, poiché sono efficaci su entrambi i sintomi.

La terapia antiepilettica comporta degli effetti collaterali da monitorare. Per esempio, Carbamazepina e Oxcarbazepina possono determinare ipotiroidismo, peraltro il funzionamento tiroideo può già essere ridotto nei pazienti con SSW. Il Topiramato non sembra aumentare il rischio di base che i pazienti hanno di sviluppare glaucoma.

In caso di crisi prolungate o a grappolo i farmaci di scelta sono Midazolam (spray buccale o nasale) e Diazepam rettale.

Il Sirolimus, farmaco che agisce sulle anomalie vascolari, recentemente è stato indicato come potenzialmente efficace nel ridurre la frequenza delle crisi epilettiche in un numero ristretto di pazienti con epilessia resistente.

12: Quali farmaci usare per il mal di testa o l'emicrania nei pazienti con SSW?

Nei pazienti con SSW, soprattutto nei bambini più grandi e negli adulti, sono molto comuni e invalidanti mal di testa ed emicrania (forma di mal di testa episodico caratterizzata da dolore tipicamente pulsante, a carico di un solo lato della testa, spesso di forte entità ed accompagnato da nausea e/o vomito, fastidio per le luci ed i rumori).

Attualmente non esistono linee guida ufficiali per il trattamento. Tuttavia, nella pratica clinica si indicano il riposo, una corretta idratazione, Ibuprofene o Paracetamolo e farmaci antinausea (antiemetici).

Nei bambini più piccoli quando si associano irritabilità, segni neurologici e crisi ravvicinate, può essere utile combinare alla terapia analgesica un breve ciclo di farmaci antiepilettici/sedativi (benzodiazepine) per ridurre l'intensità e la durata della fase acuta. Anche i Triptani possono essere utilizzati in acuto. I farmaci più utilizzati per prevenire il mal di testa sono la Flunarizina ed alcuni farmaci antiepilettici con azione antiemicranica (Valproato, Lamotrigina, Topiramato, Gabapentin).

13: L'aspirina a basso dosaggio è indicata nei pazienti con SSW?

Anche se mancano studi clinici controllati che ne confermino l'efficacia, l'aspirina a basso dosaggio (fino a un massimo di 100 mg al giorno) potrebbe essere consigliata nei pazienti in fase precoce della malattia, dopo la comparsa di sintomi neurologici. In particolare, viene indicata in caso di coinvolgimento cerebrale esteso e/o in caso di crisi epilettiche ravvicinate che comportino un peggioramento del quadro neurologico.

La SSW si caratterizza per anomalie a carico dei vasi venosi (vene midollari, subependimali e profonde) che possono comportare un rallentamento del flusso sanguigno. Pertanto, l'utilizzo di aspirina a basse dosi, rendendo il sangue più fluido, avrebbe un ruolo nel ridurre l'incidenza di crisi epilettiche ed episodi "stroke like", come confermano alcuni studi retrospettivi e dati provenienti da una casistica limitata di pazienti. Tuttavia, non vi sono evidenze che l'aspirina influenzi lo sviluppo neurologico e possa cambiare il decorso della malattia. Gli effetti indesiderati dell'aspirina a queste dosi sono rari e di lieve entità. I più comuni sono l'aumento di ematomi e di sanguinamento dal naso.

Per questo motivo, molti specialisti ritengono che i potenziali benefici superino i rischi. Negli USA, quasi la metà dei pazienti (49%) con SSW viene trattata con ASA, mentre in Italia l'esperienza è più limitata.

14: Quando è indicata una valutazione specialistica per il trattamento chirurgico dell'epilessia nella SSW?

Nella SSW le crisi non sono responsive alla terapia farmacologica antiepilettica (epilessia farmaco-resistente) almeno nel 20-25% dei casi. In questi casi la chirurgia dell'epilessia deve essere valutata, soprattutto nei bambini più piccoli e in cui siano già presenti ritardi dello sviluppo o deficit neurologici.

Non c'è un approccio standard e il tipo di intervento va sempre valutato in un centro di terzo livello specializzato in chirurgia dell'epilessia. Gli interventi eseguiti maggiormente consistono nella disconnessione della regione del cervello che produce epilessia (area epilettogena) o nella sua rimozione. La scelta dipende dalla sua estensione e vicinanza con aree cerebrali deputate a funzioni essenziali. Quando l'area epilettogena è molto estesa si pratica la disconnessione di un intero emisfero (emisferotomia) o di molteplici aree cerebrali (disconnessioni multilobari); nei casi in cui l'estensione è ridotta si predilige la rimozione di un lobo o di una sua parte (resezioni lobari/sublobari).

La chirurgia precoce, attraverso il controllo delle crisi epilettiche, avrebbe il ruolo di favorire lo sviluppo motorio e cognitivo.

Tuttavia, quando la chirurgia è estesa a tutto l'emisfero, l'intervento è sempre seguito da emiparesi — cioè da una disfunzione permanente del lato del corpo opposto rispetto all'emisfero oggetto della procedura. Per questo motivo, tale approccio è preferibile nei primi 4 anni di vita, quando il cervello è più plastico e ci sono maggiori probabilità di recupero motorio parziale post-chirurgico, o nei pazienti che abbiano già un grave danno della funzione motoria nelle aree interessate dall'intervento.

Alcuni esperti consigliano di eseguire tale intervento precocemente anche nei pazienti in cui sia atteso un peggioramento progressivo della motricità (emiparesi) oppure un declino cognitivo significativo. La rimozione dell'intero emisfero (emisferectomia), rispetto alla sua disconnessione, non presenta differenze statisticamente significative in termini di efficacia nel ridurre le crisi.

Quando l'area epilettogena è più limitata, oltre alle resezioni sub-lobari o lobari, si possono praticare tecniche combinate in cui, grazie a disconnessioni mirate, si riduce ulteriormente l'area di tessuto cerebrale da rimuovere.

Per coinvolgimenti più estesi che non interessino l'intero emisfero, si può ricorrere ad ampie disconnessioni multilobari.

Nei pazienti con coinvolgimento di entrambi gli emisferi e crisi resistenti ai farmaci che abbiano un impatto significativo sulla qualità di vita, la chirurgia (emisferotomia dell'emisfero più epilettogeno o impianto di stimolatore del nervo vago) può essere proposta in casi selezionati con intento palliativo.

15: Si deve fare una valutazione dello sviluppo psicomotorio e neuropsicologico nei bambini con SSW?

Sì, è fondamentale monitorare lo sviluppo nei bambini con sindrome di Sturge-Weber poiché presentano frequentemente disturbi cognitivi e comportamentali. Circa il 60% dei bambini con SSW ha una disabilità intellettiva; altre frequenti comorbidità sono ADHD (disturbo da deficit di attenzione e iperattività), disturbi dell'apprendimento, difficoltà comportamentali ed emotive, disturbo dello spettro autistico.

Una valutazione dello sviluppo/neurocognitiva deve essere effettuata al momento della diagnosi, all'esordio delle crisi epilettiche, in caso di sospetto di ritardo nello sviluppo o in caso di presentazione di problemi comportamentali o cognitivi.

Spesso i genitori non notano i primi segnali di un ritardo. Il pediatra deve seguire l'evoluzione del bambino e, se nota segnali di allarme, inviarlo ad una visita psicologica e valutazione neuropsicologica che preveda strumenti standardizzati (es. scale Bayley, Griffiths) al fine di attivare tempestivamente interventi riabilitativi e pianificare un progetto educativo personalizzato.

16 Qual è l'impatto psicologico della SSW su pazienti e genitori? Come affrontarlo?

L'impatto psicologico della sindrome di Sturge-Weber è spesso poco indagato e sottovalutato, ma può avere conseguenze importanti nei pazienti sia in età precoce (ritardo dello sviluppo, difficoltà emotive-comportamentali e disturbi dell'apprendimento) sia in età adulta (disturbi dell'umore, bassa autostima, disturbi della sfera emozionale, isolamento sociale). In particolare, il 50% dei pazienti adulti presenta un disagio psicologico come depressione, ansia, bassa autostima, senso di vergogna, difficoltà nella regolazione emotiva ed isolamento. Se si nota disagio emotivo è importante inviare il paziente ad una valutazione psicodiagnostica, dalla quale possono essere valutati l'impatto estetico e lo stigma percepito dal paziente e dalla famiglia e l'eventuale necessità di sedute di psicoterapia, supporti sociali/educativi e counselling genitoriale. Anche se poco studiato, l'impatto psicologico è uno dei bisogni più trascurati dei pazienti con SSW e delle loro famiglie. Il disagio psicologico ed il rischio di suicidio sono reali e deve essere valutato con attenzione, anche nella scelta dei farmaci.

Raccomandazioni in ambito oculistico

17: Quali parametri bisogna analizzare per la diagnosi di glaucoma nei bambini con malformazione vascolare suggestiva di sindrome di Sturge-Weber?

Circa il 50% dei pazienti con SSW presenta anomalie oculari, in genere dallo stesso lato della macchia cutanea. Le malformazioni vascolari possono colpire differenti strutture dell'occhio: palpebra, congiuntiva, episclera, retina e coroide. È inoltre elevato il rischio di sviluppare glaucoma, una malattia caratterizzata da incremento della pressione oculare con conseguente danno del nervo ottico che, se non adeguatamente trattata e monitorata, può portare alla perdita della vista. L'esordio avviene durante l'infanzia nel 60% dei casi.

Quando il glaucoma si manifesta precocemente, tipicamente origina da una malformazione della parte anteriore dell'occhio che determina la chiusura dell'angolo irido-corneale, sede del drenaggio del liquido interno all'occhio (umor acqueo). Se non viene drenato correttamente il liquido si accumula, determinando un incremento pressorio acuto. Negli adulti, invece, di solito l'angolo irido corneale rimane pervio ma il drenaggio dell'umor acqueo è ostacolato dall'aumento della pressione venosa dei vasi superficiali.

I parametri oculari alterati che fanno porre diagnosi di glaucoma sono: l'incremento della pressione intraoculare (IOP), l'ingrandimento del diametro della cornea (membrana superficiale dell'occhio) e della lunghezza dell'occhio (asse antero-posteriore) e l'aumento del rapporto tra la cavità e il disco ottico "cup-to-disc ratio" (parametro che indica un danno del nervo). I sintomi, quando presenti, sono: contrazione involontaria delle palpebre (blefarospasmo), lacrimazione eccessiva e fastidio per la luce (fotofobia).

Se un neonato mostra segni di malformazioni vascolari compatibili con la SSW, è importante fare un controllo oculistico completo soprattutto per capire quanto è estesa la malformazione e se coinvolge le palpebre determinandone una caduta (ptosi palpebrale). In particolare, si esamina la porzione anteriore dell'occhio per

valutare eventuali alternazioni dell'estensione e della trasparenza della cornea; successivamente, mediante la dilatazione della pupilla, si ricercano eventuali anomalie vascolari o danni a carico della retina.

In assenza di reperti sospetti o patologici, è sufficiente ripetere l'esame una volta l'anno per tenere la situazione sotto controllo. Nei neonati in cui si sospetta il glaucoma, è opportuno effettuare la valutazione in anestesia inalatoria per facilitare l'esplorazione, la misurazione della pressione intraoculare, del diametro corneale trasverso e della lunghezza assiale. Tali parametri vengono utilizzati per monitorare la crescita oculare, che può risultare anomala in caso di glaucoma secondario alla sindrome di Sturge-Weber. Tale monitoraggio dovrebbe essere ripetuto 2 o 3 volte all'anno, finché la situazione non è sotto controllo e sia possibile effettuare i test di monitoraggio in regime ambulatoriale.

Per misurare con precisione la pressione oculare nei bambini, lo strumento più affidabile è il tonometro di Goldmann. Se il bambino ha una ptosi (la palpebra cade e copre parzialmente l'occhio), è importante rivalutare entro 3-6 mesi, perché c'è il rischio che si sviluppi un'ambliopia (cioè l'"occhio pigro").

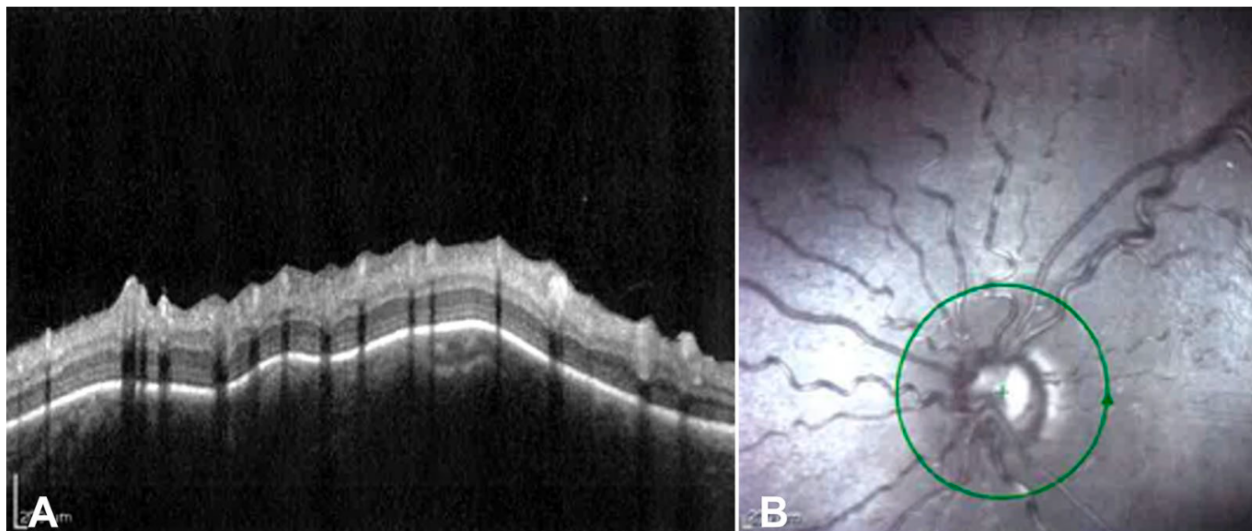


Fig. 4: Tomografia a coerenza ottica (OCT) di un paziente affetto da sindrome di Sturge Weber che mostra nella **figura A** una malformazione dei vasi dell'occhio, nella **figura B** la lesione del nervo ottico (escavazione) da glaucoma e il rigonfiamento dei vasi per l'incremento della pressione venosa dell'occhio.

18: I cambiamenti della retina si possono vedere con l'esame del fondo oculare? Quando è giustificato l'uso di esami diagnostici per la retina e quali strumenti si usano?

Sì, l'esame del fondo dell'occhio (fundus oculi) in molti casi può rivelare alterazioni retiniche dovute a malformazioni vascolari. Tali malformazioni sono prevalentemente unilaterali ma possono essere bilaterali nel 10-30% dei pazienti. Possono essere localizzate (visibili anche al fundus oculi come macchie arancioni) oppure diffuse (conferendo al fundus un colore rosso scuro, detto anche "fondo ketchup").

Nei neonati può essere utile eseguire l'esame in sedazione profonda.

Per individuare e monitorare eventuali anomalie oculari, è importante fare esami diagnostici specifici. Uno di questi è la Tomografia a Coerenza Ottica (OCT), esame strumentale rapido e non invasivo, considerato il "gold standard" per lo studio di retina e coroide e per la caratterizzazione della sede e dell'estensione delle anomalie riscontrate in tali distretti. L'angiografia con il colorante verde indocianina è un altro esame che può mettere in

evidenza anomalie dei vasi della coroide e eventuali perdite di liquido (essudazione). Nei bambini o nei soggetti non collaboranti, quando vi sia il sospetto di essudazione, viene eseguita una fotografia del fondo oculare (retinografia) con eventuale angiografia.

L'ecografia oculare serve invece a studiare la struttura interna della lesione, anche in caso di ispessimento della coroide. Nei bambini piccoli o in persone che non riescono a collaborare, questo esame può essere fatto con una leggera anestesia. Infine, a risonanza magnetica con gadolinio è utile per studiare meglio una lesione della coroide a forma di falce, che risulta più spessa nella parte posteriore dell'occhio più sottile nella parte anteriore.

19 C'è indicazione ad effettuare controlli oculistici a vita nei pazienti con sindrome di Sturge-Weber?

Poiché il rischio di sviluppare il glaucoma si mantiene per tutta la vita, il monitoraggio deve essere regolare e continuo. È consigliabile effettuare controlli almeno una volta all'anno sin dalla nascita, in assenza di complicanze. Viceversa, in presenza di anomalie (ambliopia, glaucoma o malformazioni vascolari retiniche) la cadenza delle visite viene personalizzata. La misurazione della pressione oculare (tonometria) viene eseguita mediante anestesia inalatoria fino a quando il paziente non diventi collaborante e possa effettuare il monitoraggio ambulatorialmente. Una valutazione oculistica pediatrica completa dovrebbe includere anche la misurazione dell'acuità visiva (definizione visiva misurata in base alla capacità di identificare lettere o numeri in una tabella ottotipica) e la refrazione in cicloplegia (esame che, mediante la dilatazione della pupilla, può individuare difetti rifrattivi come miopia, ipermetropia, astigmatismo e presbiopia).

In età adulta, i controlli possono essere più frequenti a seconda del rischio clinico di sviluppare glaucoma, e devono comprendere l'esame del campo visivo che consente di stimare l'estensione e la progressione della perdita visiva periferica legata all'ipertensione oculare. Inoltre, il danno anatomico del nervo ottico negli adulti può essere monitorato con l'OCT.

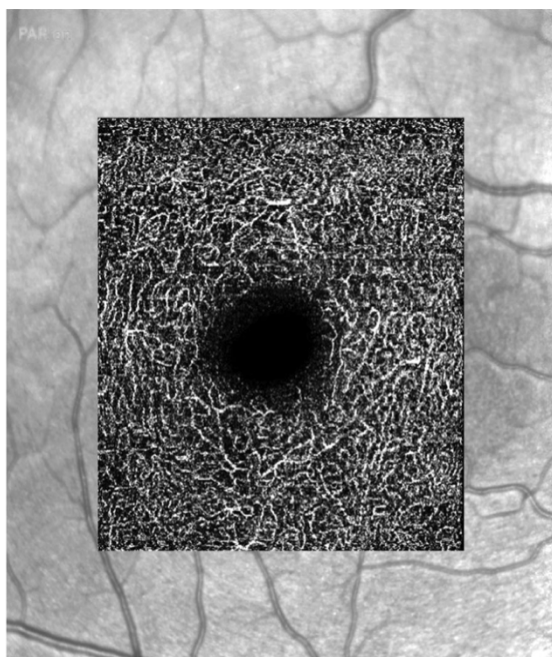


Fig. 5: Immagine ottenuta con tomografia a coerenza ottica (OCT-angiografia) dell'occhio di un paziente con sindrome di Sturge-Weber che mostra il rigonfiamento dei vasi profondi.

20 La terapia farmacologica ha un ruolo nella gestione del glaucoma nei pazienti con SSW?

Il glaucoma a esordio infantile richiede solitamente un trattamento chirurgico; la terapia medica viene utilizzata solo nella fase iniziale della malattia, in attesa dell'intervento. Nel glaucoma dell'adulto, la terapia farmacologica può essere impiegata, a seconda del grado di ipertensione oculare, secondo le linee guida internazionali. L'obiettivo della terapia medica è ridurre la pressione intraoculare, che rappresenta la causa principale del danno al nervo ottico. Nel caso di glaucoma nell'adulto, il trattamento iniziale prevede generalmente la somministrazione di un farmaco o di una combinazione di farmaci. Si utilizzano farmaci topici (colliri) appartenenti a diverse classi: beta-bloccanti, inibitori dell'anidrasi carbonica, analoghi delle prostaglandine e alfa-2 agonisti.

Se non si ottengono i livelli di pressione desiderati con terapia medica appropriata, e il quadro è peggiorativo o ha un impatto negativo sulla qualità di vita del paziente, si deve considerare l'intervento chirurgico.

21 Quali sono le indicazioni per l'intervento chirurgico e quale tipo di chirurgia è più adatto per il trattamento del glaucoma nella SSW?

La chirurgia è indicata quando la pressione intraoculare si mantiene elevata nonostante una terapia farmacologica appropriata e alla dose massima, quando vi sia intolleranza o allergia ai farmaci utilizzati per ridurre la pressione oculare oppure per scarsa aderenza al trattamento. La chirurgia ha l'obiettivo di creare una via alternativa per far defluire l'umor acqueo allo scopo di abbassare la pressione intraoculare. Ciò può essere ottenuto mediante procedure filtranti penetranti che creano un passaggio diretto dalla camera anteriore dell'occhio allo spazio sottocongiuntivale, tra queste le più utilizzate sono la goniectomia, la trabeculectomia, trabeculectomia combinata con trabeculectomia, la sclerectomia profonda e l'uso di dispositivi di drenaggio per il glaucoma. In caso di inefficacia, si possono utilizzare, come ultima risorsa, impianti valvolari detti sistemi di drenaggio retro-equatoriali. Le terapie laser, come il laser ad argon o la trabeculoplastica selettiva, non si utilizzano per il trattamento del glaucoma nei pazienti con SSW.

22: Quando è indicato il trattamento laser per le malformazioni vascolari retiniche?

Il trattamento laser delle malformazioni dei vasi della coroide può essere indicato in caso di rischio di complicanze quali emorragie, distacco della retina, accumulo di liquido con possibile formazione di edema maculare cistoide o sollevamento degli strati della retina.

Lo scopo del laser è far regredire queste lesioni e ridurre i liquidi che si accumulano nell'occhio, cercando di proteggere il più possibile la parte sensibile della retina responsabile della visione.

La decisione di intervenire dipende da quanto la lesione rischi di compromettere la vista e da quanto sia esteso il distacco della retina. Trattare queste malformazioni è spesso difficile, perché possono estendersi all'emergenza del nervo ottico (papilla ottica) o alla fovea (parte centrale della macula, regione della retina specializzata nella visione definita).

Il trattamento con il laser ad argon può causare un calo della vista, tendenza alla recidiva dell'accumulo di liquido che comporta la ripetizione del trattamento o distacco della retina. Inoltre, se usato vicino al nervo ottico o alla macula, può provocare danni permanenti al campo visivo (scotomi).

Raccomandazioni in ambito odontoiatrico:

23: Quando inviare il paziente con SSW dal dentista e come pianificare i controlli?

Anomalie a carico della bocca, che siano di lieve entità o estese e complesse, interessano il 40–50% dei pazienti con SSW. Consistono in un modesto o grave iper-accrescimento delle gengive e/o nella formazione di noduli, correlati alle malformazioni capillari.

A volte i noduli possono crescere così tanto da coprire completamente i denti, rendendone difficile la pulizia.

L'incremento di dimensione delle gengive dato dalla malformazione vascolare, può essere ulteriormente peggiorato da alcuni farmaci antiepilettici, comunemente utilizzati per la SSW. Ciò favorisce l'accumulo della placca e lo stato infiammatorio che porta, a sua volta, al rigonfiamento gengivale e alla formazione di

“pseudotasche”. Si possono, inoltre, verificare sanguinamenti gengivali spontanei, a causa della crescita anomala di nuovi vasi sanguigni (neoangiogenesi), o provocati da piccoli traumi durante la masticazione. In aggiunta, nei bambini con sindrome di Sturge Weber può esserci ritardo nei tempi di permuta



Fig.6: Caratteristiche del viso di una adolescente affetta da sindrome di Sturge-Weber: vediamo la macchia vascolare sul viso e l'asimmetria della faccia. Si può notare come la linea che unisce le pupille (linea nera) sia dritta e parallela allo sfondo, mentre la linea della chiusura dei denti (linea rossa) sia inclinata, a causa dell'asimmetria della mascella.

dentale, presenza di denti di grandi dimensioni (macrodonia) e alterazione nel processo di crescita delle ossa del viso dallo stesso lato della malformazione capillare, che può generare una asimmetria del volto e malocclusione.

La prima valutazione dovrebbe essere effettuata non appena viene posta la diagnosi per valutare precocemente eventuali lesioni vascolari della mucosa orale, alterazioni della conformazione dei denti e/o dei tempi di permuta e asimmetrie scheletriche. In assenza di un coinvolgimento odontoiatrico, le visite di controllo dovrebbero essere fatte ogni sei mesi. In caso di lesioni, la rivalutazione dovrebbe avvenire ogni quattro mesi per monitorare lo stato di salute e le dimensioni delle gengive, la tendenza al sanguinamento spontaneo e le eventuali conseguenze scheletriche e funzionali. A seconda dell'età ci sono elementi da monitorare ad ogni visita di controllo. In tutti i casi, le tempistiche del monitoraggio vanno personalizzate in base al quadro clinico.

24: Quali sono gli aspetti odontoiatrici da monitorare in relazione all'età nei pazienti?

La valutazione odontoiatrica deve considerare aspetti specifici in base all'età del paziente.

Da 0 a 3 anni:

- Controllare se ci siano anomalie dei vasi in bocca o nelle regioni circostanti.
- Verificare la simmetria del viso e l'eruzione dei denti da latte.
- Impostare da subito un programma di prevenzione dentale adatto all'età del bambino, seguendo le raccomandazioni nazionali.

Da 3 a 6 anni:

- Proseguire i controlli indicati per la fascia precedente.
- Monitorare le prime fasi della permuta dei denti e identificare eventuali asimmetrie nelle ossa del viso.

Da 6 a 12 anni:

- Proseguire i controlli indicati per la fascia precedente.
- Monitorare il passaggio alla dentizione completa.
- Fare una radiografia panoramica per individuare eventuali anomalie non riscontrabili clinicamente.
- Controllare lo stato delle gengive.

- Verificare la presenza di asimmetrie ossee e malocclusioni correlate a eventuali lesioni vascolari e la posizione della lingua.

Dopo i 12 anni:

- Monitorare le lesioni vascolari nella bocca.
- Valutare la posizione dei denti e l'occlusione.
- Controllare lo stato delle gengive.
- Se necessario, è indicata una valutazione congiunta con il chirurgo maxillo-facciale per discutere le indicazioni al posizionamento di apparecchio ortodontico e/o alla chirurgia.

Riconoscere precocemente le alterazioni a carico della bocca permette di ridurre il numero di accertamenti diagnostici da fare in urgenza. È molto importante eseguire una corretta igiene orale quotidiana e pulizie dentali professionali periodiche. Possono essere eseguiti interventi conservativi o estrazioni dei denti coinvolti dalla malformazione capillare. In caso di intervento chirurgico è importante adottare alcuni accorgimenti come il blocco temporaneo del flusso di sangue (embolizzazione) dei vasi principali (arterie mascellari) per ridurre il rischio di sanguinamento, il ricambio di aghi sterili ad ogni infiltrazione in corso di anestesia e il costante utilizzo di punti di sutura per facilitarne la guarigione delle ferite chirurgiche.

Nei casi più gravi, può essere necessaria una trasfusione di sangue. È fondamentale valutare la presenza di asimmetrie nella crescita delle ossa e dei tessuti molli, che possono causare problemi nell'allineamento dei denti e della mascella ed effettuare una radiografia panoramica a completamento diagnostico. Nei casi di disallineamento, il posizionamento dell'apparecchio (terapia ortodontica) deve essere pianificato tenendo conto dell'età e della capacità di collaborazione. In alcuni casi, non è consigliabile cercare una perfetta compensazione dentale, soprattutto se ci sono gravi asimmetrie ossee che devono essere valutate anche dal chirurgo maxillofacciale.

Fascia di età	Coinvolgimento orale	Frequenza del follow-up	Punti focali
0 – 6 anni	No	Ogni 6 mesi	Crescita dei denti decidui, igiene orale, presenza di carie
	Sì	Ogni 3–4 mesi	Lesioni della mucosa orale, crescita dei denti decidui, igiene orale, presenza di carie
6 – 12 anni	No	Ogni 6 mesi	Permuta dei denti, igiene orale, presenza di carie e malocclusioni
	Sì	Ogni 3–4 mesi	Lesioni della mucosa orale, permuta dei denti, igiene orale, carie, malocclusioni
> 12 anni	No	Ogni 6 mesi	Dentizione permanente, stato delle gengive, carie, malocclusioni
	Sì	Ogni 3–4 mesi	Lesioni della mucosa orale, dentizione permanente, stato delle gengive, carie, malocclusioni

Tab. 1 – Tempistiche e valutazioni delle visite di monitoraggio oro-dentale nei pazienti affetti da sindrome di Sturge-Weber

25: Il laser può essere efficace nel trattamento delle lesioni vascolari della bocca?

Sì, il laser consente di rimuovere il tessuto gengivale in eccesso (gengivectomia) ed effettuare una pulizia profonda in modo non invasivo. L'utilizzo del laser ha ridotto le complicanze chirurgiche in quanto garantisce:

- Assenza di punti di sutura.
- Minore invasività rispetto alla chirurgia tradizionale.
- Minor sanguinamento, anche in presenza di vasi anomali.
- Meno dolore dopo l'intervento.
- Maggiore collaborazione del paziente e buon rapporto costo/beneficio.

Per questo motivo, oggi è considerato il trattamento di prima scelta. I laser più usati sono: Laser CO₂, Laser Nd:YAG e Laser a diodo. La scelta del tipo di laser e dei parametri di utilizzo dipende dall'intervento da eseguire.

26: Quando ricorrere alla chirurgia per il ripristino del corretto allineamento delle ossa mascellari (chirurgia ortognatica)?

I soggetti con adeguato sviluppo neuro-cognitivo possono richiedere di sottoporsi al trattamento per la correzione della malocclusione, che si verifica frequentemente nei pazienti con iper-accrescimento delle gengive e anomalie a carico della mascella. In passato non si eseguivano interventi di chirurgia ortognatica a causa del rischio di sanguinamento intraoperatorio. Tuttavia, grazie ai buoni risultati ottenuti negli ultimi anni, le indicazioni all'intervento attualmente sono le stesse dei soggetti sani.



Fig. 7: Radiografie di due pazienti con sindrome di Sturge-Weber.

A: L'immagine del cranio di un adolescente, vista da davanti, mostra delle differenze asimmetrie tra i due lati del cranio, in particolare la cavità aerea (seno) frontale, la parte dell'osso temporale vicino all'orecchio e il bordo inferiore della mandibola non sono simmetrici.

B: L'immagine mostra una panoramica di un bambino di 8 anni con una macchia vascolare sul lato destro del viso. Da notare che la permuta dei denti sta avvenendo in maniera più rallentata a destra (lato sinistro dell'immagine) rispetto a sinistra (lato destro dell'immagine).

27: Qual è il ruolo della chirurgia plastica nei pazienti con SSW che abbiano una malformazione capillare associata a iper-accrescimento tissutale?

Il trattamento chirurgico, un tempo considerato controindicato per il rischio di sanguinamento, è oggi ritenuto sicuro e affidabile.

Le indicazioni chirurgiche includono:

- Il rimodellamento (debulking) delle aree, in corrispondenza delle malformazioni vascolari, caratterizzate da marcato iper-accrescimento tissutale (soprattutto le labbra).
- la rimozione di noduli maggiori o minori.
- il sanguinamento ricorrente.

Lo scopo della chirurgia plastica nei pazienti con SSW è ridurre l'impatto sociale della malformazione, ridurre la crescita dei noduli e l'eccessivo rigonfiamento dei tessuti molli.

Il gold standard per prevenire e trattare i noduli proliferanti resta la terapia laser, ma alcuni possono non rispondere al trattamento.

L'intervento sui noduli maggiori viene effettuato agendo su singole aree del volto che hanno in comune le stesse caratteristiche estetiche, e rispettando le linee di tensione cutanea.

A seconda del numero di aree coinvolte, il trattamento può richiedere più fasi chirurgiche.

È ovviamente essenziale garantire supporto psicologico al paziente per affrontare questo percorso chirurgico complesso.

Raccomandazione in ambito pediatrico

28: Qual è il ruolo del pediatra nella cura dei bambini con SSW?

Se il pediatra sospetta la sindrome di Sturge Weber deve inviare il bambino ad una valutazione presso un Centro di Riferimento.

Il ruolo del pediatra è fondamentale per garantire la migliore qualità di vita del paziente e per aiutare le famiglie nella gestione della malattia.

In particolare, è fondamentale che monitori la crescita e lo sviluppo neurologico del bambino e che identifichi precocemente eventuali deficit ormonali (soprattutto ormoni tiroidei e ormone della crescita).

I bambini con Sturge Weber sviluppano frequentemente un ipotiroidismo centrale, condizione in cui la riduzione di ormoni tiroidei dovuta ad una disfunzione di una regione del cervello, ed una carenza dell'ormone della crescita.

Poiché entrambe le condizioni richiedono un trattamento medico, è importante che il paziente venga monitorato durante le visite di controllo ed inviato all'endocrinologo quando necessario.

Non ci sono controindicazioni alle vaccinazioni; il vaccino anti-influenzale annuale viene raccomandato da alcuni esperti.

A seconda dell'organizzazione sanitaria del Paese di provenienza, i pazienti pediatrici con SSW vengono seguiti dal pediatra di libera scelta o dal medico di medicina generale, che, in entrambi i casi, deve prendere in carico il paziente in maniera globale e coordinarsi con il Centro di Riferimento per la gestione delle visite specialistiche di controllo.

Considerazioni finali

La Sindrome di Sturge-Weber è una patologia complessa, che richiede il coinvolgimento di più specialisti, formati e competenti, per garantire la migliore qualità di vita di questi bambini. L'approccio multidisciplinare deve tenere in conto molti aspetti, tra i quali anche quelli odontoiatrici di cui abbiamo parlato. A seconda dell'organizzazione ospedaliera e delle esigenze del paziente, le singole valutazioni specialistiche possono

essere erogate in varie modalità. È fondamentale, tuttavia, che la condizione del singolo paziente venga discussa in équipe, e che sia condiviso un piano di trattamento e follow-up comune.

Questo è il primo documento ufficiale sulla gestione della SSW, elaborato da esperti di tre Centri di Riferimento Nazionali, membri del comitato scientifico dell'Associazione Italiana Sindrome di Sturge-Weber.

È stato formulato con il metodo Delphi, tecnica di previsione che coinvolge un gruppo di esperti che vengono interpellati in maniera anonima per raggiungere un parere unanime su una determinata questione. Questo lavoro ha consentito di definire raccomandazioni pratiche per la presa in carico globale dei pazienti SSW, con l'obiettivo di uniformare le prestazioni nei Centri di Riferimento e migliorare la gestione anche nelle altre strutture ospedaliere o ambulatoriali. Sebbene nato in Italia, questo documento può essere adattato anche in altri Paesi europei. Infatti, in seguito alla Raccomandazione del Consiglio dell'Unione Europea del 2009, gli Stati membri europei hanno sviluppato e implementato piani specifici per migliorare l'assistenza ai pazienti affetti da malattie rare, come la SSW.

Ci sono ancora numerose questioni controverse nella gestione e nel trattamento ottimale della malattia, che richiedono ulteriori studi per essere chiarite. Infatti:

- Non esistono linee guida definitive sulle tempistiche di esecuzione della risonanza magnetica cerebrale, necessaria per valutare il coinvolgimento del cervello.
- In caso di ampio coinvolgimento cerebrale, mancano studi approfonditi sull'efficacia del trattamento con farmaci antiepilettici prima dell'esordio delle crisi.
- Non c'è un parere unanime in merito all'utilizzo del laser per le malformazioni capillari in anestesia generale/sedazione, soprattutto nei primi mesi di vita.

Con questo documento, sono state elaborate le seguenti indicazioni:

1. La risonanza magnetica (RM) nei pazienti asintomatici è raccomandata dopo i 12 mesi di età.
2. L'uso preventivo (prima dell'esordio delle crisi) dei farmaci antiepilettici può essere considerato solo nei casi di malattia estesa, a rischio elevato di epilessia precoce.
3. Il trattamento laser (PDL) delle malformazioni capillari va preferibilmente effettuato in sedazione durante il primo anno di vita.

Si sottolinea che queste raccomandazioni derivano dall'opinione di esperti, poiché la letteratura scientifica disponibile non è ancora sufficiente per fornire prove certe.

Un'ulteriore limite è che non tutti i Centri di Riferimento italiani sono stati coinvolti nello studio.

Bibliografia

1. Sánchez-Espino LF, Ivars M, Antoñanzas J, Baselga E. Sturge–Weber Syndrome: a review of pathophysiology, genetics, clinical features, and current management approach. *Appl Clin Genet*. 2023;16:63–81.
2. Waelchli R, Aylett SE, Robinson K, Chong WK, Martinez AE, Kinsler VA. New vascular classification of port-wine stains: improving prediction of Sturge–Weber risk. *Br J Dermatol*. 2014;171:861–7.
3. Poliner A, Fernandez Faith E, Blieden L, Kelly KM, Metry D. Port-wine birthmarks: update on diagnosis, risk assessment for Sturge–Weber syndrome, and management. *Pediatr Rev*. 2022;43:507–16.
4. Geronemus RG, Ashinoff R. The medical necessity of evaluation and treatment of port-wine stains. *J Dermatol Surg Oncol*. 1991;17:76–9.
5. Ainuz BY, Wolfe EM, Wolfe SA. Surgical management of facial port-wine stain in Sturge weber syndrome. *Cureus*. 2021;13:e12637.
6. Yeom S, Comi AM. Updates on Sturge–Weber syndrome. *Stroke*. 2022;53:3769–79.
7. De la Torre AJ, Luat AF, Juhász C, Ho ML, Argersinger DP, Cavuoto KM, et al. A multidisciplinary consensus for clinical care and research needs for Sturge–Weber syndrome. *Pediatr Neurol*. 2018;84:11–20.
8. Khaier A, Nischal KK, Espinosa M, Manoj B. Periorcular port wine stain: the Great Ormond Street hospital experience. *Ophthalmology*. 2011;118:2274-8.e1.
9. 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;28:725–31.
10. Sinawat S, Auvichayapat N, Auvichayapat P, Yospaiboon Y, Sinawat S. 12-year retrospective study of Sturge–Weber syndrome and literature review. *J Med Assoc Thai*. 2014;97:742–50.
11. Fournier H, Calcagni N, Morice-Picard F, Quintard B. Psychosocial implications of rare genetic skin diseases affecting appearance on daily life experiences, emotional state, self-perception and quality of life in adults: a systematic review. *Orphanet J Rare Dis*. 2023;18:39.
12. Sabeti S, Ball KL, Burkhardt C, Eichenfield L, Fernandez Faith E, Frieden IJ, et al. Consensus statement for the management and treatment of port-wine birthmarks in Sturge–Weber syndrome. *JAMA Dermatol*. 2021;157:98–104.
13. Sabeti S, Ball KL, Bhattacharya SK, Bitrian E, Blieden LS, Brandt JD, et al. Consensus statement for the management and treatment of Sturge–Weber syndrome: neurology, neuroimaging, and ophthalmology recommendations. *Pediatr Neurol*. 2021;121:59–66.
14. Italian Law on Rare Disease Care (N. 175, 10 November 2021, Section II, Article 4, “Personalized care plan and essential levels of care for rare diseases”, <https://www.gazzettaufficial.it/eli/gu/2021/11/27/283/sg/pdf>. Accessed 24 Sept 2023.
15. Hsu CC, Sandford BA. The Delphi Technique: Making Sense of Consensus. *Pract Assess Res Eval*. 2007; 12:10. Available online: <http://pareonline.net/getvn.asp?v=12&n=10>.
16. Williamson PR, Altman DG, Bagley H, Barnes KL, Blazeby JM, Brookes ST, et al. The COMET Handbook: version 1.0. *Trials*. 2017;18:280.
17. Dutkiewicz AS, Ezzedine K, Mazereeuw-Hautier J, Lacour JP, Barbarot S, Vabres P, et al. A prospective study of risk for Sturge–Weber syndrome in children with upper facial port-wine stain. *J Am Acad Dermatol*. 2015;72:473–80.
18. Zallmann M, Leventer RJ, Mackay MT, Ditchfield M, Bekhor PS, Su JC. Screening for Sturge–Weber syndrome: a state-of-the-art review. *Pediatr Dermatol*. 2018;35:30–42.
19. Higueros E, Roe E, Granell E, Baselga E. Sturge–Weber syndrome: a review. *Actas Dermosifiliogr*. 2017;108:407–17.
20. Brightman LA, Geronemus RG, Reddy KK. Laser treatment of port-wine stains. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2015;8:27–33.
21. Chen JK, Ghasri P, Aguilar G, van Drooge AM, Wolkerstorfer A, Kelly KM, Heger M. An overview of clinical and experimental treatment modalities for port wine stains. *J Am Acad Dermatol*. 2012;67:289–304.
22. Shahriari M, Makkar H, Finch J. Laser therapy in dermatology: Kids are not just little people. *Clin Dermatol*. 2015;33:681–6.
23. Updyke KM, Khachemoune A. Port-wine stains: a focused review on their management. *J Drugs Dermatol*. 2017;16:1145–51.
24. Masnari O, Schiestl C, Rössler J, Gütlein SK, Neuhaus K, Weibel L, et al. Stigmatization predicts psychological adjustment and quality of life in children and adolescents with a facial difference. *J Pediatr Psychol*. 2013;38:162–72.
25. Hansen K, Kreiter CD, Rosenbaum M, Whitaker DC, Arpey CJ. Long-term psychological impact and perceived efficacy of pulsed-dye laser therapy for patients with port-wine stains. *Dermatol Surg*. 2003;29:49–55.
26. Troilius A, Wrangsjö B, Ljunggren B. Potential psychological benefits from early treatment of port-wine stains in children. *Br J Dermatol*. 1998;139:59–65.
27. Tran JM, Kelly KM, Drolet BA, Krakowski AC, Arkin LM. Light-based treatment of pediatric port-wine birthmarks. *Pediatr Dermatol*. 2021;38:351–8.
28. Ashinoff R, Geronemus RG. Flashlamp-pumped pulsed dye laser for port-wine stains in infancy: earlier versus later treatment. *J Am Acad Dermatol*. 1991;24:467–72.
29. Morelli JG, Weston WL, Huff JC, Yohn JJ. Initial lesion size as a predictive factor in determining the response of port-wine stains in children treated with the pulsed dye laser. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1995;149:1142–4.
30. Nguyen CM, Yohn JJ, Huff C, Weston WL, Morelli JG. Facial port wine stains in childhood: prediction of the rate of improvement as a function of the age of the patient, size and location of the port wine stain and the number of treatments with the pulsed dye (585 nm) laser. *Br J Dermatol*. 1998;138:821–5.
31. Shi W, Wang J, Lin Y, Geng J, Wang H, Gong Y, et al. Treatment of port wine stains with pulsed dye laser: a retrospective study of 848 cases in Shandong Province, People’s Republic of China. *Drug Des Devel Ther*. 2014;8:2531–8.
32. Chapas AM, Eickhorst K, Geronemus RG. Efficacy of early treatment of facial port wine stains in newborns: a review of 49 cases. *Lasers Surg Med*. 2007;39:563–8.
33. Jeon H, Bernstein LJ, Belkin DA, Ghalili S, Geronemus RG. Pulsed dye laser treatment of port-wine stains in infancy without the need for general anesthesia. *JAMA Dermatol*. 2019;155:435–41.
34. Minkis K, Geronemus RG, Hale EK. Port wine stain progression: a potential consequence of delayed and inadequate treatment? *Lasers Surg Med*. 2009;41:423–6.
35. Williams MD, Lascelles BD. Early neonatal pain: a review of clinical and experimental implications on painful conditions later in life. *Front Pediatr*. 2020;8:30.
36. Italian Ministry of Health. Pain in the child. Practical tools for evaluation and treatment. 2010. https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_1256_allegato.pdf. Accessed 12 Nov 2023.
37. Perry M, Tan Z, Chen J, Weidig T, Xu W, Cong XS. Neonatal pain: perceptions and current practice. *Crit Care Nurs Clin North Am*. 2018;30:549–61.
38. Orser BA, Suresh S, Evers AS. SmartTots update regarding anesthetic neurotoxicity in the developing brain. *Anesth Analg*. 2018;126:1393–6.
39. Sinner B, Becke K, Engelhard K. General anaesthetics and the developing brain: an overview. *Anaesthesia*. 2014;69:1009–22.
40. McCann ME, de Graaff JC, Dorris L, Disma N, Withington D, Bell G, et al. Neurodevelopmental outcome at 5 years of age after general anaesthesia or awake-regional anaesthesia in infancy (GAS): an international, multicentre, randomised, controlled equivalence trial. *Lancet*. 2019;393:664–77.
41. Habre W, Disma N, Virag K, Becke K, Hansen TG, Jöhr M, et al. APRICOT Group of the European Society of Anaesthesiology Clinical Trial Network: incidence of severe critical events in paediatric anaesthesia (APRICOT): a prospective multicentre observational study in 261 hospitals in Europe. *Lancet Respir Med*. 2017;5:412–25.
42. Disma N, Veyckemans F, Virag K, Hansen TG, Becke K, Harlet P, et al. Morbidity and mortality after anaesthesia in early life: results of the European prospective multicentre observational study, neonate and children audit of anaesthesia practice in Europe (NECTARINE). *Br J Anaesth*. 2021;126:1157–72.
43. Mathes EF, Frieden IJ. Early use of laser for port-wine stains: timing, efficacy, and shared decision making. *JAMA Dermatol*. 2019;155:421–3.
44. Khanna P, Ray BR, Govindrajani SR, Sinha R, Chandralekha, Talawar P. Anesthetic management of pediatric patients with Sturge–Weber syndrome: our experience and a review of the literature. *J Anesth*. 2015;29:857–61.
45. Lee JR, Joseph B, Hofacer RD, Upton B, Lee SY, Ewing L, et al. Effect of dexmedetomidine on sevoflurane-induced neurodegeneration in neonatal rats. *Br J Anaesth*. 2021;126:1009–21.
46. Patterson MC. Sturge Weber syndrome. In: UpToDate. 2022. https://www.uptodate.com/contents/Sturge-Weber-syndrome?search=sturge%20web%20syndrome&source=search_result&selectedTitle=1~33&usage_type=default&displays_rank=1. Accessed 5 Dec 2023.

47. 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.
48. Sujansky E, Conradi S. Sturge–Weber syndrome: age of onset of seizures and glaucoma and the prognosis for affected children. *J Child Neurol.* 1995;10:49–58.
49. Bar C, Kaminska A, Nabbout R. Spikes might precede seizures and predict epilepsy in children with Sturge–Weber syndrome: a pilot study. *Epilepsy Res.* 2018;143:75–8.
50. Hatfield LA, Crone NE, Kossoff EH, Ewen JB, Pyzik PL, Lin DD, et al. Quantitative EEG asymmetry correlates with clinical severity in unilateral Sturge–Weber syndrome. *Epilepsia.* 2007;48:191–5.
51. Kossoff EH, Bachur CD, Quain AM, Ewen JB, Comi AM. EEG evolution in Sturge–Weber syndrome. *Epilepsy Res.* 2014;108:816–9.
52. Ewen JB, Kossoff EH, Crone NE, Lin DD, Lakshmanan BM, Ferenc LM, et al. Use of quantitative EEG in infants with port-wine birthmark to assess for Sturge–Weber brain involvement. *Clin Neurophysiol.* 2009;120:1433–40.
53. Kossoff EH, Ferenc L, Comi AM. An infantile-onset, severe, yet sporadic seizure pattern is common in Sturge–Weber syndrome. *Epilepsia.* 2009;50:2154–7.
54. Catsman-Berrevoets CE, Koudijs SM, Buijze MSJ, de Laat PCJ, Pasmans SGMA, Dremmen MHG. Early MRI diagnosis of Sturge Weber Syndrome type 1 in infants. *Eur J Paediatr Neurol.* 2022;38:66–72.
55. Moltoni G, Lucignani G, Sgrò S, Guarnera A, Rossi Espagnet MC, Delle- piane F, et al. MRI scan with the “feed and wrap” technique and with an optimized anesthesia protocol: a retrospective analysis of a single- center experience. *Front Pediatr.* 2024;12:1415603.
56. Pasquini L, Napolitano A, Visconti E, Longo D, Romano A, Tomà P, et al. Gadolinium-based contrast agent-related toxicities. *CNS Drugs.* 2018;32:229–40.
57. Cerron-Vela CR, Manteghinejad A, Clifford SM, Andronikou S. Alternative venous pathways: a potential key imaging feature for early diagnosis of Sturge–Weber syndrome type 1. *Am J Neuroradiol.* 2024. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A8426>.
58. 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.* 2020;62:227–33.
59. Zolkipli Z, Aylett S, Rankin PM, Neville BG. Transient exacerbation of hemiplegia following minor head trauma in Sturge–Weber syndrome. *Dev Med Child Neurol.* 2007;49:697–9.
60. 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.
61. Ville D, Enjolras O, Chiron C, Dulac O. Prophylactic antiepileptic treatment in Sturge–Weber disease. *Seizure.* 2002;11:145–50.
62. 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.
63. 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.
64. Chhabra R, Gupta R, Gupta LK. Intranasal midazolam versus intravenous/rectal benzodiazepines for acute seizure control in children: a systematic review and meta-analysis. *Epilepsy Behav.* 2021;125:108390.
65. Garnock-Jones KP. Oromucosal midazolam: a review of its use in pediatric patients with prolonged acute convulsive seizures. *Paediatr Drugs.* 2012;14:251–61.
66. Bachur CD, Comi AM. Sturge–Weber syndrome. *Curr Treat Options Neurol.* 2013;15:607–17.
67. Comi AM. Sturge–Weber syndrome and epilepsy: an argument for aggressive seizure management in these patients. *Expert Rev Neurother.* 2007;7:951–6.
68. 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.
69. Smegal LF, Sebold AJ, Hammill AM, Juhász C, Lo WD, Miles DK, et al. Multicenter research data of epilepsy management in patients with Sturge–Weber syndrome. *Pediatr Neurol.* 2021;119:3–10.
70. Kanner AM, Ashman E, Gloss D, Harden C, Bourgeois B, Bautista JF, et al. Practice guideline update summary: efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs I: treatment of new-onset epilepsy: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology.* 2018;91:74–81.
71. Kaplan EH, Offermann EA, Sievers JW, Comi AM. Cannabidiol treatment for refractory seizures in Sturge–Weber syndrome. *Pediatr Neurol.* 2017;71:18–23.
72. Sun B, Han T, Wang Y, Gao Q, Cui J, Shen W. Sirolimus as a potential treatment for Sturge–Weber syndrome. *J Craniofac Surg.* 2021;32:257–60.
73. 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;22:720–6.
74. Sudarsanam A, Arden-Holmes SL. Sturge–Weber syndrome: from the past to the present. *Eur J Paediatr Neurol.* 2014;18:257–66.
75. 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;28:213–8.
76. 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;36:524–7.
77. Powell S, Fosi T, Stoneem J, Hawkins C, Richardson H, Aylett S. Neurological presentations and cognitive outcome in Sturge–Weber syndrome. *Eur J Paediatr Neurol.* 2021;34:21–32.
78. Frank NA, Greuter L, Dill PE, Guzman R, Soleman J. Focal lesionectomy as surgical treatment of epilepsy in patients with Sturge–Weber syndrome: a case-based systematic review and meta-analysis. *Neurosurg Focus.* 2022;52:E4.
79. Arzimanoglou A, Aicardi J. The epilepsy of Sturge–Weber syndrome: clinical features and treatment in 23 patients. *Acta Neurol Scand Suppl.* 1992;140:18–22.
80. Wang S, Pan J, Zhao M, Wang X, Zhang C, Li T, et al. Characteristics, surgical outcomes, and influential factors of epilepsy in Sturge–Weber syndrome. *Brain.* 2022;145:3431–43.
81. Bourgeois M, Crimmins DW, de Oliveira RS, Arzimanoglou A, Garnett M, Roujeau T, et al. Surgical treatment of epilepsy in Sturge–Weber syndrome in children. *J Neurosurg.* 2007;106(Suppl 1):20–8.
82. Tuxhorn IE, Pannek HW. Epilepsy surgery in bilateral Sturge–Weber syndrome. *Pediatr Neurol.* 2002;26:394–7.
83. Roach ES, Riela AR, Chugani HT, Shinnar S, Bodensteiner JB, Freeman J. Sturge–Weber syndrome: recommendations for surgery. *J Child Neurol.* 1994;9:190–2.
84. Peacock WJ, Wehby-Grant MC, Shields WD, Shewmon DA, Chugani HT, Sankar R, et al. Hemispherectomy for intractable seizures in children: a report of 58 cases. *Childs Nerv Syst.* 1996;12:376–84.
85. Devlin AM, Cross JH, Harkness W, Chong WK, Harding B, Vargha-Khadem F, et al. Clinical outcomes of hemispherectomy for epilepsy in childhood and adolescence. *Brain.* 2003;126:556–66.
86. Davies KG, Maxwell RE, French LA. Hemispherectomy for intractable seizures: long-term results in 17 patients followed for up to 38 years. *J Neurosurg.* 1993;78:733–40.
87. Ito M, Sato K, Ohnuki A, Uto A. Sturge–Weber disease: operative indications and surgical results. *Brain Dev.* 1990;12:473–7.
88. Cheviré JJ, Specola N, Aicardi J. Secondary bilateral synchrony in unilateral pial angiomatosis: successful surgical treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1988;51:663–70.
89. Hata D, Ito T, Nakanishi M, Tanaka T. Intraoperative electrocorticography and successful focus resection in a case of Sturge–Weber syndrome. *Seizure.* 1998;7:505–8.
90. Shekhtman Y, Kim I, Riviere JJ Jr, Milla SS, Weiner HL. Focal resection of leptomeningeal angioma in a rare case of Sturge–Weber syndrome without facial nevus. *Pediatr Neurosurg.* 2013;49:99–104.
91. Bianchi F, Auricchio AM, Battaglia DI, Chieffo DRP, Massimi L. Sturge–Weber syndrome: an update on the relevant issues for neurosurgeons. *Childs Nerv Syst.* 2020;36:2553–70.
92. Kan P, Van Orman C, Kestle JR. Outcomes after surgery for focal epilepsy in children. *Childs Nerv Syst.* 2008;24:587–9.
93. Lance EI, Lanier KE, Zabel TA, Comi AM. Stimulant use in patients with Sturge–Weber syndrome: safety and efficacy. *Pediatr Neurol.* 2014;51:675–80.
94. 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.
95. Sebold AJ, Ahmed AS, Ryan TC, Cohen BA, Jampel HD, Suskauer SJ, et al. Suicide Screening in Sturge–Weber syndrome: an important issue in need of further study. *Pediatr Neurol.* 2020;110:80–6.
96. Hassanpour K, Nourinia R, Gerami E, Mahmoudi G, Esfandiari H. Ocular manifestations of the Sturge–Weber syndrome. *J Ophthal Vis Res.* 2021;16:415–31.
97. 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.

98. Gusson E, Chemello F, Longo R, Franzolin E, Vesentini R, Verlati G, Marchini G. Primary congenital glaucoma surgery: outcomes and visual function. *Int Ophthalmol*. 2021;41:3861–7.
99. Thau A, Lloyd M, Freedman S, Beck A, Grajewski A, Levin AV. New classification system for pediatric glaucoma: implications for clinical care and a research registry. *Curr Opin Ophthalmol*. 2018;29:385–94.
100. Wu Y, Huang L, Liu Y, Xu L, Guo W. Choroidal alterations of Sturge–Weber syndrome secondary glaucoma and non-glaucoma port-wine stain patients distinguished by enhanced depth imaging optical coherence tomography. *BMC Ophthalmol*. 2020;20:477.
101. Amirikia A, Scott IU, Murray TG. Bilateral diffuse choroidal hemangiomas with unilateral facial nevus flammeus in Sturge–Weber syndrome. *Am J Ophthalmol*. 2000;130:362–4.
102. Anbuselvan S, Venkatachalam P. Sturge–Weber syndrome and glaucoma. *J Pharm Bioallied Sci*. 2021;13(Suppl 2):S1765–8.
103. Wallace DK, Repka MX, Lee KA, Melia M, Christiansen SP, Morse CL, et al. Amblyopia preferred practice pattern®. *Ophthalmology*. 2018;125:105–42.
104. Scott IU, Alexandrakis G, Cordahi GJ, Murray TG. Diffuse and circumscribed choroidal hemangiomas in a patient with Sturge–Weber syndrome. *Arch Ophthalmol*. 1999;117:406–7.
105. Abdolrahimzadeh S, Parisi F, Mantelli F, Perdicchi A, Scuderi G. Retinal pigment epithelium-photoreceptor layer alterations in a patient with Sturge–Weber syndrome with diffuse choroidal hemangioma. *Ophthalmic Genet*. 2017;38:567–9.
106. Formisano M, Abdolrahimzadeh B, Mollo R, Bruni P, Malagola R, Abdol-rahimzadeh S. Bilateral diffuse choroidal hemangioma in Sturge Weber syndrome: a case report highlighting the role of multimodal imaging and a brief review of the literature. *J Curr Ophthalmol*. 2018;31:242–9.
107. Surve A, Azad S, Venkatesh P, Kumar V, Chawla R, Gupta V, Vohra R. Choroidal vascular pattern in cases of Sturge–Weber syndrome. *Ophthalmol Retina*. 2019;3:1091–7.
108. Griffiths PD, Boodram MB, Blaser S, Altomare F, Buncic JR, Levin AV, et al. Abnormal ocular enhancement in Sturge–Weber syndrome: correlation of ocular MR and CT findings with clinical and intracranial imaging findings. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1996;17:749–54.
109. Sharan S, Swamy B, Taranath DA, Jamieson R, Yu T, Wargon O, et al. Port-wine vascular malformations and glaucoma risk in Sturge–Weber syndrome. *J AAPOS*. 2009;13:374–8.
110. Papadopoulos M, Vanner EA, Grajewski AL. International Study of Child- hood Glaucoma: Childhood Glaucoma Research Network Study Group; International Study of Childhood Glaucoma. *Ophthalmol Glaucoma*. 2020;3:145–57.
111. Wallace DK, Morse CL, Melia M, Sprunger DT, Repka MX, Lee KA, et al. Pediatric eye evaluations preferred practice pattern®: i: vision screening in the primary care and community setting; II: comprehensive ophthalmic examination. *Ophthalmology*. 2018;125:184–227.
112. European European Glaucoma Society Terminology and Guidelines for Glaucoma, 5th Edition. *Br J Ophthalmol*. 2021;105 Suppl 1:1-169.
113. Karaconji T, Ting ER, Zagora SL, Ardern-Holmes S, Jamieson RV, Grigg JR. Surgical treatment for SWS Glaucoma: experience from a tertiary referral pediatric hospital. *J Glaucoma*. 2020;29:1132–7.
114. Olsen KE, Huang AS, Wright MM. The efficacy of goniotomy/trabeculotomy in early-onset glaucoma associated with the Sturge–Weber syndrome. *J AAPOS*. 1998;2:365–8.
115. Glaser TS, Meekins LC, Freedman SF. Outcomes and lessons learned from two decades' experience with glaucoma drainage device implantation for refractory Sturge Weber-associated childhood glaucoma. *J AAPOS*. 2021;2(332):e1-6.
116. Sarker BK, Malek MA, Mannaf SMA, Ifekhar QS, Mahatma M, Sarker MK, et al. Outcome of trabeculectomy versus Ahmed glaucoma valve implantation in the surgical management of glaucoma in patients with Sturge–Weber syndrome. *Br J Ophthalmol*. 2021;105:1561–5.
117. Amini H, Razeqhinejad MR, Esfandiarpour B. Primary single-plate Molteno tube implantation for management of glaucoma in children with Sturge–Weber syndrome. *Int Ophthalmol*. 2007;27:345–50.
118. Sarker BK, Helen G, Malek MA, Sadiq A, Hassan Z, Kabir J, et al. Choroidal detachment with exudative retinal detachment following Ahmed valve implantation in Sturge–Weber syndrome. *GMS Ophthalmol Cases*. 2019;9:33.
119. Zografos L, Egger E, Bercher L, Chamot L, Munkel G. Proton beam irradiation of choroidal hemangiomas. *Am J Ophthalmol*. 1998;126:261–8.
120. Madreperla SA, Hungerford JL, Plowman PN, Laganowski HC, Gregory PT. Choroidal hemangiomas: visual and anatomic results of treatment by photocoagulation or radiation therapy. *Ophthalmology*. 1997;104:1773–8.
121. Kivelä T, Tenhunen M, Joensuu T, Tommila P, Joensuu H, Kouri M. Stereotactic radiotherapy of symptomatic circumscribed choroidal hemangiomas. *Ophthalmology*. 2003;110:1977–82.
122. Carvalho VA, Dallazen E, Statkevicz C, da Rosa DF, Stabile GAV, Pereira- Stabile CL, lecher Borges HO. Oral surgery in patients with Sturge–Weber syndrome. *J Craniofac Surg*. 2021;32:e85–8.
123. Pontes FS, Conte Neto N, Costa RM, Loureiro AM, Nascimento LS, Pontes HA. Periodontal growth in areas of vascular malformation in patients with Sturge–Weber syndrome: a management protocol. *J Craniofac Surg*. 2014;25:1–3.
124. Inchingolo F, Tatullo M, Abenavoli FM, Marrelli M, Inchingolo AD, Inchingolo AM, Dipalma G. Comparison between traditional surgery, CO2 and Nd: Yag laser treatment for generalized gingival hyperplasia in Sturge–Weber syndrome: a retrospective study. *J Investig Clin Dent*. 2010;1:85–9.
125. Wilson S, Venzel JM, Miller R. Angiography, gingival hyperplasia and Sturge–Weber syndrome: report of case. *ASDC J Dent Child*. 1986;53:283–6.
126. Dutt S, Dhawan P, Gaurav V, Chandail K. Alarming skin tatoo with periodontal link: sturge weber syndrome. *J Clin Diagn Res*. 2016;10:ZJ01-2.
127. Pithon MM, de Andrade AC, de Andrade AP, dos Santos RL. Sturge–Weber syndrome in an orthodontic patient. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2011;140:418–22.
128. Italian Ministry of Health. Recommendations for take in charge of patients with special needs requiring dental care. 2019. https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2842_allegato.pdf. Accessed 10 Dec 2023.
129. Italian Ministry of Health. National guidelines for oral health and prevention of oral diseases in childhood. 2013. https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2073_allegato.pdf. Accessed 10 Dec 2023.
130. Tripathi AK, Kumar V, Dwivedi R, Saimbi CS. Sturge–Weber syndrome: oral and extra-oral manifestations. *BMJ Case Rep*. 2015. <https://doi.org/10.1136/bcr-2014-207663>.
131. Nidhi C, Anuj C. Sturge Weber syndrome: an unusual case with multi-system manifestations. *Ethiop J Health Sci*. 2016;26:187–92.
132. Doh RM, Yu TM, Park W, Kim S. Full mouth rehabilitation of a patient with Sturge–Weber syndrome using a mixture of general and sedative anesthesia. *J Dent Anesth Pain Med*. 2015;1:173–9.
133. De Oliveira MC, Maia VN, Franco JB, de Melo Peres MP. Emergency dental treatment of a patient with Sturge–Weber Syndrome. *J Craniofac Surg*. 2015;26:e305–6.
134. Gonçalves KKN, Martins-de-Barros AV, Silva JAA, Lessa TCS, Diniz DA, Lago CAP. Surgical management of odontogenic infection in Sturge–Weber syndrome: report of a case. *J Craniofac Surg*. 2021;32:695–8.
135. Hylton RP. Use of CO2 laser for gingivectomy in a patient with Sturge–Weber disease complicated by dilantin hyperplasia. *J Oral Maxillofac Surg*. 1986;44:646–8.
136. Perez DE, Pereira Neto JS, Graner E, Lopes MA. Sturge–Weber syndrome in a 6-year-old girl. *Int J Paediatr Dent*. 2005;15:131–5.
137. De Benedittis M, Petrucci M, Pastore L, Inchingolo F, Serpico R. Nd:YAG laser for gingivectomy in Sturge–Weber syndrome. *J Oral Maxillofac Surg*. 2007;65:314–6.
138. Bradley PF. A review of the use of the neodymium YAG laser in oral and maxillofacial surgery. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 1997;35:26–35.
139. Kalakonda B, Pradeep K, Mishra A, Reddy K, Muralikrishna T, Lakshmi V, Challa R. Periodontal management of Sturge–Weber syndrome. *Case Rep Dent*. 2013;2013:517145.
140. Lee JW, Chung HY, Cerrati EW, Waner M. The natural history of soft tissue hypertrophy, bony hypertrophy, and nodule formation in patients with untreated head and neck capillary malformations. *Dermatol Surg*. 2015;41:1241–5.
141. Yamaguchi K, Lonic D, Chen C, Lo LJ. Correction of facial deformity in Sturge–Weber syndrome. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2016;4:e843.
142. Sung CK, Jin GK, Woo SJ, Jang YL, Soon MK, Jong WC. Three-dimensional photogrammetric analysis of facial soft-to-hard tissue ratios after bimaxillary surgery in facial asymmetry patients with and without Sturge–Weber syndrome. *Ann Plast Surg*. 2018;81:178–85.
143. Colletti G, Negrello S, Rozell-Shannon L, Levitin GM, Colletti L, Chiarini L, et al. Surgery for port-wine stains: a systematic review. *J Pers Med*. 2023;13:1058.
144. Arnett GW, Jelic JS, Kim J, Cummings DR, Beress A, Worley CM Jr, et al. Soft tissue cephalometric analysis: diagnosis and treatment planning of dentofacial deformity. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 1999;116:239–53.
145. Chapieski L, Friedman A, Lachar D. Psychological functioning in children and adolescents with Sturge–Weber syndrome. *J Child Neurol*. 2000;15:6605.
146. Lee JW, Chung HY. Capillary malformations (portwine stains) of the head and neck: natural history, investigations, laser, and surgical management. *Otolaryngol Clin N Am*. 2018;51:197–211.

147. Zhou J, Qi Z, Jin X. Surgical correction for patients with port-wine stains and facial asymmetry. *J Cosmet Dermatol*. 2020;19:3307–14.
148. Cerrati EW, Binetter D, Chung H, Waner M. Surgical treatment of head and neck port-wine stains by means of a staged zonal approach. *Plast Reconstr Surg*. 2014;134:1003–12.
149. Dessy M, Colletti G, Dionisio A, Liberale C, Biglioli F. Surgical correction of hypertrophic upper lip in vascular malformations. *J Craniomaxillofac Surg*. 2018;46:1790–2.
150. Miller RS, Ball KL, Comi AM, Germain-Lee EL. Growth hormone deficiency in Sturge–Weber syndrome. *Arch Dis Child*. 2006;91:340–1.
151. Comi AM, Bellamkonda S, Ferenc LM, Cohen BA, Germain-Lee EL. Central hypothyroidism and Sturge–Weber syndrome. *Pediatr Neurol*. 2008;39:58–62.
152. Lo W, Marchuk DA, Ball KL, Juhász C, Jordan LC, Ewen JB, et al. Updates and future horizons on the understanding, diagnosis, and treatment of Sturge–Weber syndrome brain involvement. *Dev Med Child Neurol*. 2012;54:214–23.
153. European Council Recommendation of 8 June 2009 on an action in the field of rare diseases (2009/C 151/02). <https://eurlex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:C:2009:151:0007:0010:EN:PDF>. Accessed 13 Oct 2024.