

Zespół Sturge'a-Webera – aktualne rekomendacje diagnostyczno-terapeutyczne

Sturge-Weber syndrome – current diagnostic and therapeutic recommendations

Maja Karina Pietrzak¹, Aleksandra Kacprzak¹, Maria Mazur¹, Sergiusz Józwiak²

¹ Studenckie Koło Naukowe Neurologii Dziecięcej przy Klinice Neurologii Dziecięcej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego (WUM)

² Klinika Neurologii Dziecięcej WUM, Warszawa

STRESZCZENIE

Zespół Sturge'a-Webera (ZSW) (ang. *Sturge-Weber syndrome* – SWS), zwany również naczyńniakowatością twarzowo-mózgową, jest chorobą wrodzoną, należąca do grupy zaburzeń rozwojowych nerwowo-skrónych określanymi wspólnie fakomatozami. O ile rozpoznanie ZSW nie stwarza zazwyczaj większych problemów, o tyle istnieje potrzeba określenia rekomendacji dotyczących długofalowego postępowania terapeutycznego, zwłaszcza w odniesieniu do zapobiegania padaczce oraz niedowładom połowicznym. Niniejsza praca jest próbą stworzenia takich zaleceń na podstawie przeglądu najnowszego piśmiennictwa.

Słowa kluczowe: zespół Sturge'a-Webera, rekomendacje diagnostyczne, rekomendacje terapeutyczne

ABSTRACT

Sturge-Weber syndrome (SWS), also known as encephalofacial angiomas, is a rare congenital disease classified in a group of developmental neurocutaneous disorders commonly referred to as phakomatoses. Usually diagnosis of SWS can be established without any major problems, however it is essential to elaborate current long-term treatment recommendations, particularly in regards to the prevention of epilepsy and hemiparesis. This article is an attempt to create such recommendations based on a review of the recent literature.

Key words: Sturge-Weber syndrome, diagnostic recommendations, therapeutic recommendations

WPROWADZENIE

Zespół Sturge'a-Webera (ZSW) (ang. *Sturge-Weber syndrome* – SWS), zwany również naczyńniakowatością twarzowo-mózgową, jest chorobą wrodzoną, należąca do grupy zaburzeń rozwojowych nerwowo-skrónych określanymi wspólnie fakomatozami. Obecnie wyróżniamy ponad 30 zaburzeń rozwojowych zaliczanych do fakomatoz. Zwykle u ich podłoża znajduje się mutacja jednogenowa. W odróżnieniu od pozostałych jednostek chorobowych tej grupy, nie ma jednak jasnych przesłanek co do dziedziczności ZSW [1].

ZSW po raz pierwszy został opisany w 1879 roku przez Williama Allena Sturge'a, który przedstawił związek pomiędzy naczyńniakiem twarzy, nieprawidłową budową gałki ocznej i objawami neurologicznymi. Charakterystycznej zmianie skórnej nadał nazwę *port-wine stain* (plama czerwonego wina), która do dziś używana jest w literaturze anglosaskiej. W 1922 roku Frederick Parkes Weber opisał towarzyszące podobnym objawom wewnątrzczaszkowe zwapnienia w obrazie radiologicznym. Eponim „zespół Sturge'a-Webera” jest używany od 1935 roku.

Najbardziej charakterystyczny obraz choroby obejmuje triadę objawów:

- Naczyńniak płaski twarzy o typie *port-wine stain* widoczny już po urodzeniu, najczęściej obejmujący

jęcy obszar skóry unerwiany przez oczną gałąź nerwu trójdzielnego i czasem pozostałe jego gałęzie. W ok. 15% naczyńniak występuje obustronnie lub w obrębie innych części ciała.

- Naczyńniakowatość opon mózgowo-rdzeniowych, najczęściej jednostronną (w 85% przypadków) i obejmującą okolicę ciemieniową i potyliczną tej samej strony ciała co naczyńniak na twarzy.
- Jaskrę, niemal zawsze jednostronną po stronie naczyńniaka skórnoego. Występuje ze zmienną częstością 30–71%.

Na podstawie tych trzech sztyndarowych objawów wg Skali Roacha wydzielono 3 typy choroby [2]:

Typ I – klasyczny naczyńniak twarzy i opon miękkich; może wystąpić jaskra.

Typ II – naczyńniak twarzy, bez zajęcia ośrodkowego układu nerwowego; może wystąpić jaskra.

Typ III – izolowana naczyńniakowatość opon miękkich; jaskra nie występuje.

EPIDEMIOLOGIA

Częstość występowania choroby na całym świecie szacuje się na 1 : 20 000–50 000 żywych urodzeń, nie zauważa

się predylekcji do jednej z płci ani rasy. Naczyniak płaski twarzy występuje z częstością 3 : 1000 noworodków, z których tylko 8% ma dodatkowo naczyniaki opon lub rozwija jaskrę. Ryzyko rozwoju cech pełnego ZSW rośnie do 26% przy lokalizacji naczyniaka w okolicy unerwianej przez nerw V1 [2].

PATOFIZJOLOGIA

Prawdopodobnie wada powstaje już w pierwszym tryestrze ciąży. U jej podłoża leży zaburzenie rozwoju układu naczyniowego płodu polegające na przetrwaniu pierwotnych spłotów naczyniowych wokół głowowej części cewy nerwowej, z której z czasem wyodrębnią się ciemieniowe i potyliczne struktury mózgu. Poniżej cewy znajduje się ektoderma, z której rozwinię się górna część twarzy. To bliższe sąsiedztwo może tłumaczyć równoczesne zajęcie właśnie tych obszarów. W prawidłowym rozwoju zarodkowym pierwotna forma naczyń spłotu rozwija się w 6. tygodniu i ulega regresji około 9. tygodnia ciąży [3].

GENETYKA

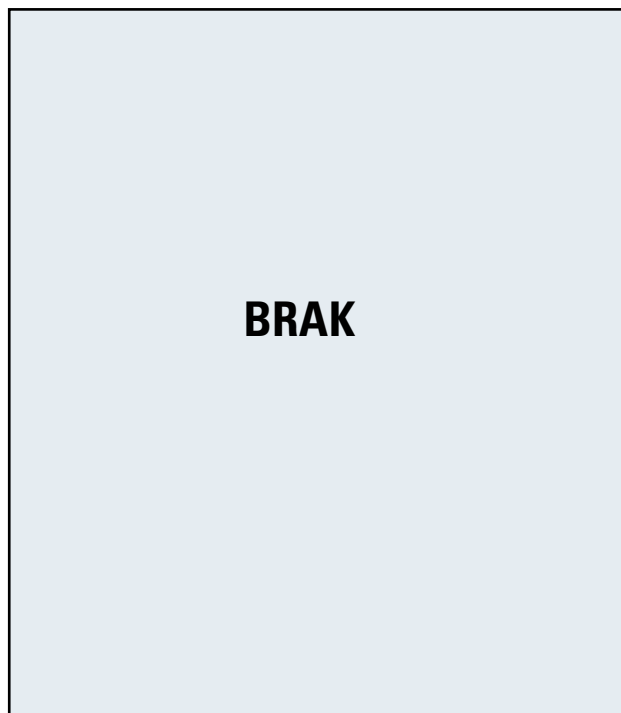
W 2013 roku na łamach „New England Journal of Medicine” (NEJM) ukazało się doniesienie o wykryciu mutacji genu odpowiedzialnej za występowanie ZSW [4]. Odkrycia dokonali naukowcy z Kennedy Krieger Institute oraz Johns Hopkins Medicine w Baltimore. Bazując na teorii mówiącej, że u podłoża choroby leży somatyczna mutacja jednogennowa z mozaikowością porównali próbki DNA pobrane z zajętej tkanki i tkanki zdrowej tego samego pacjenta. Sekwencjonowanie całego genomu i porównanie wyników 3 pacjentów, wykazało wariant sekwencji kodującej powtarzalnej we wszystkich trzech próbkach. Ustalono, że mutacja R183Q genu GNAQ na chromosomie 9q21 występuje w materiale pobranym z naczyniaków u wszystkich 3 chorych. Białko Gαq, kodowane przez gen GNAQ, odgrywa ważną rolę w przewodzeniu bodźców z receptorów sprzężonych z białkiem G do efektorów [4].

Shirley i współpracownicy sugerują, że naczyniak płaski bez cech zespołu może stanowić efekt późnego wystąpienia w rozwoju płodowym somatycznej mutacji genu GNAQ w komórkach śródbłonna naczyń, natomiast w ZSW mutacja miałaby pojawiać się wcześniej w trakcie rozwoju komórek progenitorowych, które są prekursorami większej liczby typów komórek i tkanek [4].

OBJAWY KLINICZNE

Naczyniak płaski

Najczęściej występujący typ I ZSW objawia się naczyniakiem płaskim na twarzy w rejonie unerwienia pierwszej gałęzi (V1) nerwu trójdzielnego (ryc. 1). Z rzadka zdarza się również zajęcie obszaru unerwianego przez gałąź szczękową (V2) i żuchwową (V3) [1]. W niektórych przypadkach zmianami objęta może być także klatka piersiowa oraz górne i dolne kończyny. Taką manifestację musimy różnicować z zespołem Klippela-Trénaunaya, któremu często towarzyszy hipertrofia tkanek miękkich i kostnych, prezentująca się m.in. w postaci powiększenia kończyn [3]. Nadal pozostaje



Ryc. 1. Naczyniak płaski na twarzy u pacjenta z ZSW (z materiałów własnych kliniki) *Brak tekstu po angl.*

niejasne, czy te dwa zespoły należy traktować jako różne manifestacje jednej choroby, czy jako nakładające się na siebie dwie oddzielne jednostki [5].

Naczyniak płaski składa się z poszerzonych i krętych włóścinek żylnych skóry. Ryzyko, że towarzyszyć mu będą zaburzenia neurologiczne i oftalmologiczne znacząco rośnie, jeśli naczyniak zajmuje górną powiekę, ma obustronną lokalizację i rozszerza się poza obszar unerwienia gałęzi V1 [2].

Najczęściej lokalizacja zmiany w ZSW jest jednostronna (63%), ale może być również obustronna, a nawet zajmować całą twarz (17%) [3]. Podczas gdy tylko częściowe zajęcie obszaru unerwianego przez gałąź V1 wiąże się z szacunkowym ryzykiem rzędu 26% występowania objawów neurologicznych i/lub ocznych, to objęcie naczyniakiem całego tego obszaru podwyższa ryzyko takich nieprawidłowości do 78%.

Ponadto malformacje naczyniowe mogą występować również w spojówce, a także w innych błonach śluzowych rejonu twarzy w postaci naczyniaków jamy ustnej, gardła czy nosa. Nadmierny rozrost szczęki po jednej stronie prowadzi do asymetrii twarzy, wad zgryzu i innych problemów stomatologicznych [3].

Pozagałkowe lokalizacje naczyniaków, jako dodatkowe do lokalizacji głowowych stwierdzono w 52% przypadków [2].

Zmiany w ośrodkowym układzie nerwowym i objawy neurologiczne

Naczyniaki opony miękkiej znajdowane są u 10–20% dzieci z manifestacją skórą ZSW i rzadko zdarzają się osobno, bez żadnej zmiany skórnej jako typ III [1]. W większości przypadków są one jednostronne, najczęściej zlokalizowane w tylnych częściach mózgu.

Zajęcie przez tę malformację naczyniową obu półkul zdarza się w około 14% przypadków i jest związane z częstszym występowaniem napadów padaczkowych o wcześniejszym początku i gorszym rokowaniu [1]. Warto nadmienić, że z reguły nieprawidłowości są silniej zaznaczone w jednej z półkul. Obustronne zajęcie płatów czołowych w neuroobrazowaniu zdaje się być istotnym czynnikiem rokującym w kontekście rozwoju motorycznego, podczas gdy wg Alkonyi i wsp. zajęcie dwuskroniowe może być czynnikiem ryzyka rozwoju autyzmu [6].

Istotny jest fakt, że nie stwierdzono związku pomiędzy rozległością zmian skórnych a stopniem uszkodzenia mózgu [2]. Istnieje natomiast znacząca korelacja pomiędzy ciężkością objawów neurologicznych a rokowaniem dla ZSW. Wśród manifestacji neurologicznych można wymienić napady padaczkowe, opóźnienie rozwoju intelektualnego, zaburzenia zachowania, bóle głowy czy epizody niedokrwienne. Epizody niedokrwienne są to trwające kilka dni do kilku miesięcy objawy opisywane jako porażenie połowicze lub ubytki pola widzenia i są one prawdopodobnie spowodowane niedokrwieniem, będącym konsekwencją malformacji naczyniowej. Objawy najczęściej stabilizują się po pewnym okresie. U kilku pacjentów, u których naczyniak opony miękkiej był zlokalizowany w przednich częściach mózgu obserwowano opóźniony początek objawów neurologicznych, przesunięty do drugiej dekady życia [3].

Napady padaczkowe występują u około 80% niemowląt z ZSW. Do 5. roku życia napady występują już u 95% pacjentów, choć możliwe są przypadki pierwszorazowego wystąpienia dopiero u osoby dorosłej. Poza naczyniakiem płaskim twarzy padaczka jest często pierwszym objawem, z którym pacjenci zgłaszają się do lekarza. Z reguły są to napady ogniskowe ruchowe, choć zdarzają się również napady miokloniczne, atoniczne czy zgięciowe (tzw. zespół Westa). U około 30% pacjentów pierwszy epizod drgawek występuje podczas gorączki, a według Pascual-Castroviejo i wsp. w każdym wieku istnieje zwiększona podatność na wywoływane gorączką napady [7]. W kilku przypadkach Pardo i Comi stwierdzili nieprawidłowy rozwój kory mózgu, który mógłby wiązać się ze zwiększonym potencjałem drgawko-twórczym [8].

U około 40% pacjentów z ZSW występuje pewien wzór padaczki w postaci okresów częstych napadów i wysokiej aktywności epileptogennej, po których następują okresy wolne od napadów. Co prawda nie wiąże się to z gorszym rokowaniem ZSW u tych pacjentów, jednak niewątpliwie utrudnia ocenę częstotliwości drgawek [2, 3].

U znaczącej liczby pacjentów (około 50%) występuje stan padaczkowy, który często powikłany jest wystąpieniem niedowładu połowiczego i nowymi deficytami w polu widzenia, które mogą trwać kilka dni, tygodni a nawet miesięcy. Uważa się, że powyższe objawy mają podłoże naczyniopochodne. Ponieważ może być to związane z faktycznymi epizodami niedokrwinnymi, EEG (elektroencefalogram), może być pomocne przy wyborze najbardziej adekwatnego leczenia w przypadku danego pacjenta. W przypadku opisanym przez Baheti i wsp. [9] pacjentka, z nagłym lewostronnym porażeniem połowicznym i bólem

głowy, w badaniu angiografii rezonansu magnetycznego z kontrastem i cyfrowej angiografii subtrakcyjnej nie miała żadnych zmian sugerujących zakrzepicę żylną lub tętniczą, poza słabszym zarysowaniem żył prawego obszaru skroniowo-potylicznego w sekwencji SWI (*susceptibility weighted imaging*). W EEG wykazano fale wolne nad prawą półkula, ale bez czynności napadowej. Nie odnotowano poprawy po podaniu lorazepamu. Po zamianie leku na aspirynę w dawce 3 mg/kg objawy ustąpiły w ciągu tygodnia. Jansen i wsp. [10] sugerują, że jeśli w EEG nie stwierdza się czynności napadowej, a co za tym idzie nie można wykluczyć przyczyny niedokrwiennej objawów, to należy podać aspirynę.

U około 83% pacjentów z ZSW stwierdza się zaburzenia poznawcze [3]. Warto zaznaczyć, że stopień opóźnienia psychoruchowego jest różny i zdaje się zależeć od wieku, w którym pojawiły się pierwsze napady padaczkowe (im młodsze dziecko tym cięższe formy opóźnienia) oraz ciężkości tych napadów. Do końca okresu niemowlęcego opóźnienie występuje u 2/3 pacjentów [1, 3]. W grupie przebadanych 55 pacjentów Pascual-Castroviejo i wsp. [7] w długoterminowym badaniu stwierdzili iloraz inteligencji o wartości granicznej lub świadczącej o ciężkim upośledzeniu umysłowym w 53% przypadków i żaden z pacjentów z tej podgrupy nie osiągnął wyższego lub średniego wykształcenia, nawet przy całkowitej lub prawie całkowitej kontroli napadów padaczkowych. Gorszy rozwój intelektualny, cięższe zaburzenia ruchowe są częstsze w przypadku współwystępowania padaczki o wczesnym początku i odpornej na leczenie [2]. Deficyty neurologiczne mogą być nabywane powoli przez pewien okres. Mogą też pojawiać się nagle w wyniku epizodów niedokrwiniowych związanych np. z napadami padaczkowymi czy migrenami lub jako konsekwencja nawet drobnych urazów głowy. Z tego powodu nie zaleca się aktywności, które mogą wiązać się z uderzeniami głową. Należy podkreślić, iż dla dzieci bardziej charakterystyczne jest stopniowe pogarszanie się stanu neurologicznego, natomiast dla dorosłych raczej punktowe pojawianie się nowych ubytków. W większości przypadków padaczki opornych na leczenie najlepszym wyborem jest operacja.

Zdecydowanie rzadko u chorych na ZSW stwierdza się wodogłowie (określane jako wtórne do pogorszonego przepływu żylnego i resorpcji płynu mózgowo-rdzeniowego) czy krwotoki śródczaszkowe [2].

Ponadto, w porównaniu z rodzeństwem, u pacjentów z ZSW odnotowano częstsze występowanie zaburzeń depresyjnych, zaburzeń hiperkinetycznych, zaburzeń opozycyjno-buntowniczych, zaburzeń zachowania. Epizody depresyjne dotyczą szczególnie starszych dzieci i dorosłych, a wiąże się je, w szczególności u dzieci z prawidłowym ilorazem inteligencji, z obecnością i wielkością naczyniaka płaskiego na twarzy. Natomiast problemy społeczne zdarzają się częściej u dzieci z napadami padaczkowymi i ubytkami poznawczymi [2].

U 28% pacjentów z ZSW występują migrenopodobne bóle głowy, które mogą trwać nawet kilka dni. Rzadko są one odosobnionym objawem ZSW, a średni wiek, w którym dochodzi do ich pierwszej manifestacji to 8. rok

życia [11]. U starszych pacjentów są one często większym problemem niż same napady padaczkowe. Mają większą częstotliwość u pacjentów zgłaszających objawy związane z niedokrwieniem i mogą być wynikiem wzrostu przecieku naczynioruchowego osocza i neuropeptydów do przestrzeni podjąęczyńkowej [12].

Neuroobrazowanie wykonane podczas okresu objawowego sugeruje opóźnioną hiperperfuzję, hipermetabolizm. W EEG widać znaczące zwolnienie czynności bioelektrycznej mózgu nad zajęłą stroną [13].

Zaburzenia okulistyczne

W przypadku podejrzenia ZSW i w trakcie jego diagnozowania niezbędna jest ocena okulistyczna w celu wykluczenia komponenty ocznej, przede wszystkim jaskry [3]. Jaskra występuje u 30–60% pacjentów, a wiek zachorowań kształtuje się następująco: 1. rok życia – 40%, 5.–9. rok życia – 23% oraz po 20. roku życia – 20% [2]. Częściej pojawia się u pacjentów z zajęciem górnej i dolnej powieki przez naczyniak płaski i zazwyczaj występuje po tej samej stronie co zmiana skórna, choć zdarza się, że lokalizuje się po stronie przeciwnej. Z tego powodu zaleca się kontrolę obu oczu [14]. Jest to szczególnie istotne w przypadku niemowląt, u których diagnostyka zaburzeń widzenia jest trudniejsza i szybko może dojść do utraty funkcji wzroku w postaci: krótkowzroczności, różnowzroczności (anizometropia), leniwego oka (amblyopia), zez, ubytków pola widzenia, zmian degeneracyjnych siatkówki, odwarstwienia siatkówki, utraty wzroku. Inne objawy oczne spotykane u chorych na ZSW to m.in. niedowidzenie połowiczne związane z atrofią korową po tej samej stronie. Jest ono trudne do diagnozowania w młodym wieku, choć rodzice mogą zgłaszać przechylenie głowy przez dziecko jako wczesny objaw utraty części pola widzenia. Dodatkowo może występować heterochromia tęczówki i bardzo kręty przebieg naczyń siatkówki z czasem obecnymi połączeniami tętniczko-żylnymi [3]. U części pacjentów obserwuje się naczyniaki nie tylko powiek, ale również spojówki, twardówki czy rozlane naczyniaki naczyniówki (te nawet u 40–50% pacjentów) [3]. Degeneracja siatkówki pokrywająca guz naczyniówki, a także ciągły wysięk z naczyniaka może doprowadzić do strat w polu widzenia lub oddzielenia się naczyniówki i siatkówki, co może wymagać interwencji chirurgicznej [15]. Badanie oftalmoskopem może uwidocznic jasnoczerwone dno oka związane z obecnością jedno- lub obustronnego naczyniaka naczyniówki [16]. Rezonans magnetyczny jest bardziej czułą metodą wykrywania tego typu zmian, ale czasem można stwierdzić obecność naczyniaka także w tomografii komputerowej z kontrastem [15].

Zaburzenia otolaryngologiczne

U pacjentów z ZSW odnotowuje się także zwiększoną częstotliwość infekcji zatok i ucha, a czasem także występowanie obturacyjnego bezdechu sennego związanego z hipertrofią tkanek twarzy. Należy podjąć stosowne leczenie, co może nie tylko poprawić jakość życia pacjenta, ale też polepszyć kontrolę drgawek i epizodów niedokrwienych, a co za tym idzie ogólny stan neurologiczny chorego [2].

Zaburzenia endokrynologiczne

Przypadki hipertyreozy i niedobory hormonu wzrostu u pacjentów z ZSW odnotowuje się częściej niż w ogólnej populacji, ale podłoże tych zaburzeń jest niejasne. W badaniach neuroobrazowych oś podwzgórze-przysadka wygląda prawidłowo, natomiast część autorów, m.in. Comi i wsp. [17], wiąże te objawy ze stosowanym u większości pacjentów leczeniem przeciwpadaczkowym, które predysponuje do ośrodkowego niedoboru hormonu wzrostu.

Jednak hipoteza istnienia nieprawidłowości w osi podwzgórze-przysadka nie została dotychczas wykluczona [5].

DIAGNOSTYKA

W przypadku obecności naczyniaka w obszarze unerwienia nerwu trójdzielnego po urodzeniu, należy wysunąć podejrzenie ZSW. Zazwyczaj w ciągu 1. roku życia, neuroobrazowanie może już wykazać obecność naczyniaka opony miękkiej i potwierdzić w ten sposób zajęcie ośrodkowego układu nerwowego [1]. W przeszłości w diagnostyce ZSW było używane przede wszystkim proste zdjęcie rentgenowskie uwidoczniające zwapnienia określane jako „obraz trakcji tramwajowej”. Taką diagnostykę uzupełniała angiografia, ukazująca brak powierzchniowych żył korowych, niewypełnianie się zatok opony i kręty przebieg żył w kierunku żyły wielkiej mózgu [2].

Obecnie zastosowanie tomografii komputerowej umożliwia wykrycie charakterystycznych zwapnień wzdłuż zakrętów mózgu. Zwapnienia te mogą nie być wykrywalne w pierwszych latach życia (ponieważ zaburzenia hemodynamiczne i metaboliczne nie doprowadziły do ich powstania), co jednak nie wyklucza zespołu. Pomocne w wizualizacji zmian może być podanie kontrastu. Ponieważ zwapnienia obserwowano też u pacjentów z współwystępującą padaczką i chorobą trzewną, zaleca się sprawdzenie poziomu przeciwciał antygliadynowych, szczególnie w przypadkach, gdy brak jest typowego dla ZSW wzmocnienia tomografii komputerowej po kontraście.

W chwili obecnej metodą z wyboru w diagnostyce ZSW jest rezonans magnetyczny z kontrastem, chociaż również to badanie może nie ukazać patologii podczas kilku pierwszych miesięcy życia, pomimo obecności zmian radiologicznych w późniejszym okresie [3].

Związane jest to najprawdopodobniej z tym, że u noworodka do momentu badania nie rozwinął się jeszcze zastój żylny i jest słaby przepływ krwi [2]. Uzupełnieniem tego obrazowania jest użycie rezonansu magnetycznego z sekwencją SWI (*susceptibility weighted imaging*) [2, 3]. Jest to technika niewymagająca kontrastu i przewyższa poprzednią, jeśli chodzi o obrazowanie żył przezrzedniowych i okołokomorowych [5].

Rezonans magnetyczny (MRI) może ukazać nieprawidłowy drenaż żylny, rozszerzenie żył przezrzedniowych i podwysciółkowych oraz nieprawidłowe wzmocnienie opony miękkiej związane z naczyniakiem opon miękkich. Ponadto MRI pozwala uwidocznic zmniejszenie objętości mózgu i z reguły jednostronne powiększenie zwoju

naczyniówkowego. Dodanie dożylnego kontrastu uwiadacznia nieraz wzmocnienie w postaci zakrzywionych linii odpowiadających naczyniakowi naczyniówki oka [3]. Warto nadmienić, że w badaniu MRI wykonanym na grupie 86 pacjentów u 50% badanych znaleziono naczyniaki i zmiany zanikowe w jednej półkuli, a u wszystkich pozostałych zmiany ogniskowe, które nie rozszerzały się z czasem. U 9 z 43 pacjentów z zajętej jedną półkulą naczyniak rozciągał się aż na stronę przeciwną. Na podstawie wyników MRI i wywiadu stwierdzono, że im większe zajęcie mózgu (półkuli), tym wcześniejszy początek napadów padaczkowych [2].

Zobrazowanie naczyniaka opon miękkich w ciągu pierwszego roku życia jest trudne. Nabbout i wsp. [3] przeprowadzili obserwację na grupie dzieci z naczyniakiem w obszarze unerwienia nerwu trójdzielnego. Pacjentom został wykonany rezonans magnetyczny w wieku poniżej 6 miesięcy, a następnie po ukończeniu 1. roku życia. U 92% dzieci, u których później rozwinął się naczyniak opony miękkiej, odnaleziono, w odpowiadającym mu miejscu, osłabienie sygnału z sekwencji T2 w obrazie z pierwszego badania. Nie wykryto żadnych innych bezpośrednich lub pośrednich oznak naczyniaka opon miękkich na tych wczesnych MRI [3].

Wyjątkowo pomocny w diagnostyce zdaje się być funkcjonalny rezonans magnetyczny z sekwencją SWI (*susceptibility weighted imaging*), zwaną inaczej BOLD (*blood-oxygen-level dependent*), który wykorzystuje różnice we właściwościach magnetycznych pomiędzy hemoglobina utlenowaną oraz nieutlenowaną i w ten sposób określa aktywność metaboliczną danego obszaru. Zaletą tej metody nad MRI z kontrastem jest większa czułość tego badania, skuteczniejsze wykrywanie złogów wapnia i żelaza [3].

Obecnie uważa się, że połączenie badania MRI z kontrastem i w sekwencji SWI jest najlepszym podejściem diagnostycznym we wczesnej fazie przedobjawowej do przedstawienia zmian w oponach oraz powiększenia żył przezrzedzeniowych i okołokomorowych. Trudno jest określić najlepszy wiek dla takiego badania przesiewowego u prawidłowo rozwijających się noworodków z naczyniakiem na twarzy typu *port-wine*.

Zakłada się jednak, że jeśli w takiej sytuacji badanie neurologiczne nie wykazuje odchyień, nie odnotowano napadów padaczkowych, a MRI z kontrastem w wieku ok. 12 miesięcy nie ma zmian patologicznych, to mózg takiego dziecka nie jest objęty procesem chorobowym [2].

Dla określenia rokowania dotyczącego deficytów neurologicznych przydatne są także inne techniki neuroobrazowania. Dyfuzyjny i perfuzyjny rezonans magnetyczny dostarcza informacji na temat przepływu krwi, umożliwiając korelację zaburzeń w hemodynamice z objawami klinicznymi, takimi jak napady padaczkowe, niedowłady czy możliwości intelektualne pacjenta [2]. W dyfuzyjnym rezonansie magnetycznym można uwidoczniać zaburzenia dyfuzji w rejonie pozanaczyniakowym, w obszarze, który w innych technikach obrazowania widoczny jest jako prawidłowo gęsta istota biała. Zmiany takie, zarówno w półkulach, jak i moście, mogą być związane z deficy-

tami neuropoznawczymi [3]. Zaburzenia dyfuzji w rejonie wzgórza silnie korelują z pomiarem ilorazu inteligencji. Wykrywane w badaniach asymetrii w metabolizmie wzgórza korelowały ze stopniem hipometabolizmu w korze i były silnym, niezależnym czynnikiem predykcyjnym gorszych funkcji poznawczych [5].

Funkcjonalne badania SPECT (tomografia emisyjna pojedynczych fotonów), a zwłaszcza FDG PET (pozytonowa tomografia emisyjna z fluorodeoksyglukozą) mogą być wyjątkowo przydatne do obrazowania potencjalnie epileptogennych rejonów w korze podczas diagnostyki pacjentów z ZSW i trudną w leczeniu padaczką, u których to rozważa się operację resekcyjną. Ponadto długofalowe badanie z zastosowaniem tej ostatniej techniki wykazało, że progresja zmian metabolicznych w korze najczęściej występuje w ciągu pierwszych 3–4 lat życia, co wskazuje na to, że jest to okno, w którym należałoby podjąć agresywne działania lecznicze, aby mieć najlepszą szansę zatrzymania patologicznego procesu i postępu ubytków neuropoznawczych. Ciekawe jest, że dzieci z jednostronnym ZSW oraz wczesnym, ciężkim zajęciem jednej półkuli wykazują paradoksalnie dobrze zachowane funkcje poznawcze. Za zajęcie ciężkie uważano wykrycie w badaniu pozytonowej tomografii emisyjnej rejonów kory z obniżeniem metabolizmu o ponad 20%. Przyjmuje się, że progresja zmian patologicznych zaczynająca się w bardzo młodym wieku, postępująca wyjątkowo szybko i ograniczona do jednej półkuli wywołuje efektywny proces reorganizacyjny w drugiej półkuli. Złymi czynnikami prognostycznymi w tym ujęciu są naczyniak opon miękkich obejmujący obie półkule i obniżenie wychwyty glukozy w obu płatach czołowych [3].

Dodatkowe informacje może zapewnić traktografia (*diffusion tensor tractography* – DTI), która pozwala na ukazanie integralności włókien istoty białej i umożliwia wykrywanie wczesnych zmian w drogach mózgowych (np. drodze korowo-rdzeniowej).

Elektroencefalografia

Typowe EEG pacjenta z ZSW jest asymetryczne, tzn. nad zajętej półkulą rejestruje się czynność bioelektryczna mózgu o obniżonej amplitudzie i zwolnionym rytmie podstawowym. Ta asymetria zapisu EEG może zostać wykryta już w pierwszych miesiącach życia, ale staje się wyraźniejsza wraz z postępem zmian zanikowych mózgowia.

Choć ogniskowe wyładowania zdarzają się głównie w zajętej półkuli, to w wielu przypadkach mogą się pojawić także w przeciwnej. EEG jest także bardzo pomocne w różnicowaniu migren i epizodów niedokrwiniennych od napadów padaczkowych. W badaniach z użyciem ilościowego zapisu EEG (tzw. quantitative EEG, w skrócie qEEG) wykazano, że asymetria widoczna w qEEG koreluje ze stopniem klinicznej niepełnosprawności u dzieci i dorosłych ze zdiagnozowanym ZSW [2].

Podsumowując, nowoczesne techniki neuroobrazowania pozwalają na coraz wcześniejsze wykrywanie zmian strukturalnych mózgu, a co za tym idzie wcześniejszą diagnozę. Do wstępnej oceny pacjentów zaleca się stosowanie techniki SWI i MRI z kontrastem. Uzupełnienie diagnostyki o dyfuzyjny i perfuzyjny rezonans magne-

tyczny może pomóc w ocenie rozległości zajętego obszaru mózgu. Natomiast funkcjonalne neuroobrazowanie z użyciem FDG PET może być nieocenioną wskazówką przy planowaniu operacji i ocenie rokowania pacjenta [5].

BADANIA OKRESOWE

Pacjenci ze znamieniem naczyniowym w obszarze unerwienia nerwu trójdzielnego powinni być kierowani na konsultacje okulistyczne już w okresie niemowlęcym ze względu na duże ryzyko wystąpienia jaskry u chorych z ZSW. Pomiar

ciśnienia wewnątrzgałkowego należy wykonywać minimum raz w roku.

Opieka dermatologiczna jest niezbędna ze względu na tendencję do powiększania się naczynek skórnych z tworzeniem ekstazji (rozszerzeń). Stosowanie laseroterapii w tych przypadkach przynosi korzyści [18].

Włączenie wczesnej opieki neurologicznej w pierwszych latach życia zwiększa szansę na dobrą kontrolę napadów padaczkowych oraz zmniejsza ryzyko powikłań w postaci zaburzeń poznawczych. W tabeli I przedstawiono czynniki pogarszające rokowanie w ZSW.

Tab. I. Lista czynników związanych z gorszym rokowaniem w ZSW [na podstawie 5, 7] *The list of factors related to worse prognosis in SWS*

Czynnik Factor	Skutki działania czynnika Consequences due to the action of factor
Młody wiek podczas pierwszego napadu	Pierwszy napad poniżej 6. m.ż. związany był z cięższym niedowładem połowicznym w późniejszym wieku
2. Obecność wielu rodzajów napadów padaczkowych	Wiąże się z trudnością opanowania napadów
3. Zła odpowiedź na leczenie padaczki	Wiąże się z gorszym funkcjonowaniem umysłowym dziecka
4. Występowanie zmian naczyniowych obustronnych	Normalne funkcje poznawcze tylko w 10% przypadków
5. Ciężkie zmiany naczyniowe jednostronne	Duży stopień i rozległość zaniku mózgu

Tab. II. Objawowe leczenie ZSW *The symptomatic treatment in SWS*

Naczyniaki twarzy (port-wine stains)	Poddawane są laseroterapii. Rekomendowane jest wykonywanie tej procedury już w okresie niemowlęcym ze względu na lepszą odpowiedź terapeutyczną [19]. Laseroterapia jest skuteczną metodą, wymaga jednak częstego powtarzania. W leczeniu stosowane są kortykosteroidy, interferon alfa czy winkrystyna, aby zapobiegać rozrostowi naczyniaka [20]. Stosowanie propranololu może indukować zanik naczyniaka skórnoego [21].
Rozlane naczyniaki naczyniówki (DCH)	Mogą być poddawane radioterapii lub terapii fotodynamicznej. Fotokoagulacja laserowa charakteryzuje się istotnie mniejszą skutecznością [22]. Wiele doniesień podkreśla skuteczność terapii propranololem w zmniejszaniu ryzyka powikłań DCH. W badaniu Thapa i Shields stosowanie propranololu w dawce 60 mg 2 razy dziennie przez miesiąc u pacjenta z DCH przyniosło poprawę w zakresie zmniejszenia wielkości naczyniaka naczyniówki [23].
Jaskra	Jest leczona tymololem oraz analogiem prostaglandyny F2 α w postaci kropli do oczu, które zmniejszają produkcję płynu wewnątrzgałkowego [24, 25]. Podejmowane są również zabiegi chirurgiczne mające umożliwić odpływ płynu z gałki ocznej i obniżenie ciśnienia [26]. Jednym z rzadkich powikłań stosowania topiramatu u dzieci z padaczką jest występowanie jaskry zamkniętego kąta przesączenia. W przypadku jaskry należy rozważyć wykorzystanie innego leku przeciwpadaczkowego.
Napady padaczkowe	Intensywna kontrola napadów obejmuje przewlekłe włączenie leków przeciwpadaczkowych już od wystąpienia pierwszego epizodu padaczki w życiu pacjenta z ZSW z dostosowywaniem, co kilka miesięcy, dawki leku w zależności od wagi [27]. Jeśli napady padaczkowe nie są dobrze kontrolowane, należy rozważyć inne metody leczenia, takie jak hemisferektoomia, ogniskowa resekcja czy stymulacja nerwu błędnego. Odnotowano również, że okskarbazepina karbamazepina pogarszają przebieg padaczki mioklonicznie-astatycznej, a także występowanie napadów śmiechu (gelastic seizures) u dzieci z ZSW [2].
Migrenopodobne bóle głowy	Rozpoczynają się zwykle na wczesnym etapie ZSW. Ankieta przeprowadzona w grupie dorosłych pacjentów z migreną w ZSW pokazuje, że skutecznym leczeniem w tej grupie są tryptany [28]. W profilaktyce bólów głowy u dzieci należy rozważyć kwas walproinowy lub gabapentynę, jeśli leki te równocześnie mogą zapobiegać napadom padaczkowym i migrenie.
Epizody niedokrwienne	Są częstym zjawiskiem w ZSW. Objawiają się przejściowymi deficytami neurologicznymi, które mogą trwać od kilku dni do kilku tygodni. Niskie dawki aspiryny stosowane w kilku grupach pacjentów wykazały zmniejszenie częstości występowania oraz ciężkości przebiegu epizodów niedokrwiniennych oraz napadów padaczkowych [29, 30]. Może to potwierdzać naczyniopochodny charakter napadów w ZSW.

LECZENIE

Zespół Sturge'a-Webera ze względu na swój wielonarządowy charakter wymaga interdyscyplinarnego podejścia w leczeniu pacjenta. Nie dysponujemy obecnie leczeniem przyczynowym, jednakże ze względu na bogatą symptomatologię, posługujemy się wielokierunkowym leczeniem objawowym.

W tabeli II przedstawiono postępowanie terapeutyczne w różnych zaburzeniach obserwowanych w ZSW.

Nie istnieją jeszcze rekomendacje dotyczące leczenia wyprzedzającego pojawienie się napadów padaczkowych u pacjentów z grup wysokiego ryzyka pojawienia się padaczki, w przebiegu chorób z dobrze rozpoznany naturalnym przebiegiem. Jednak niektóre badania pokazują, że wprowadzenie adekwatnego leczenia przeciwpadaczkowego w okresie przed początkiem padaczki może zapobiec jej rozwojowi. Jedno z badań przeprowadzonych na niewielkiej grupie pacjentów, w którym leczono profilaktycznie fenobarbitem 16 niemowląt z ZSW, skutkowało zmniejszonym występowaniem padaczki oraz opóźnienia umysłowego w porównaniu z grupą 21 dzieci leczonych standardowo, czyli po wystąpieniu napadów padaczkowych [31]. Podobne korzyści przyniosło badanie przeprowadzone w grupie niemowląt ze stwardnieniem guzowatym, gdzie wprowadzenie wigabatryny w pierwszych miesiącach życia skutkowało zmniejszeniem występowania lekoopornej padaczki oraz wyższym współczynnikiem ilorazu inteligencji w 24. miesiącu życia w porównaniu do 31 standardowo leczonych dzieci [32]. W odniesieniu do powyższych doniesień Pinto, Sahin i Pearl [33] sugerują w swojej pracy konieczność wykonania wielośrodkowych badań w celu weryfikacji możliwości profilaktycznego stosowania leczenia przeciwpadaczkowego [33].

Aspiryna w niskich dawkach stosowana jest w profilaktyce zastoju żylnego oraz incydentów zakrzepowych,

tym samym zmniejszając ryzyko przejściowego niedowładu połowiczego i pogorszenia ogólnego stanu neurologicznego. Badanie Lance i Sreenivasan [34] wykazało u większości badanych leczonych aspiryną poprawę kontroli napadów padaczkowych oraz możliwość poprawy zdolności poznawczych [34].

Niektóre badania pokazują, że przedłużające się napady padaczkowe mogą mieć wpływ na zmiany mózgowej perfuzji, co może zwiększyć ryzyko niedokrwienia i dalszych uszkodzeń mózgu [35]. Z tego powodu u pacjentów z lekooporną padaczką można rozważyć wczesną hemisferektomię. Na tę chwilę brakuje jednak ujednoczonych wskazań, które ściśle określałyby stan pacjenta oraz najodpowiedniejszy okres, w którym operacja powinna zostać przeprowadzona. Przykładem pacjenta z ZSW, u którego wykonanie hemisferektomii mogłoby być zasadne jest dziecko z częstymi, opornymi na leczenie farmakologiczne napadami padaczkowymi, niedowładem połowicznym o znacznym nasileniu oraz ubytkami w polu widzenia. Badania przeprowadzone na grupie 20 pacjentów poddanych hemisferektomii wykazały około 90% skuteczność w eliminacji napadów padaczkowych [36]. Dieta Atkinsa oraz dieta ketogenna są w ostatnim czasie postrzegane jako bezpieczne i efektywne w zmniejszaniu częstości napadów padaczkowych u pacjentów z padaczką lekooporną [37].

PODSUMOWANIE

ZSW jest zespołem, którego leczenie wymaga podejścia wielospecjalistycznego. Tworzenie wyspecjalizowanych ośrodków leczenia fakomatoz, w tym ZSW, może poprawić sytuację chorych dotkniętych tą grupą chorób. Szczególnym wyzwaniem jest zapobieganie trwałym konsekwencjom powtarzających się epizodów niedokrwienych i napadów padaczkowych. W niniejszej pracy omówiono współczesne kryteria diagnostyczne i zalecenia terapeutyczne w ZSW.

PIŚMIENNICTWO

- [1] Sadowski K., Józwiak S.: Recent advances in pathophysiology studies and treatment of epilepsy in neurocutaneous disorders. *J Epileptol* 2014; 22: 89–98.
- [2] Annapurna S., Simone L. A-H.: Sturge-Weber syndrome: From past to the present. *Eur J Paediatr Neurol* 2004; 18: 257–266.
- [3] Nababout R., Juhasz C.: Sturge-Weber syndrome. [w:] *Handbook of Clinical neurology. Vol. III (3rd series) Pediatric neurology. Part I.* Dulac O., Lassonde M., Sarnat HB. [ed.], Elsevier B.V., Amsterdam 2013.
- [4] Shirley M. D., Tang H., Gallione C., et al.: A GNAQ somatic mutation causes Sturge-Weber syndrome and port-wine stains. *N Engl J Med* 2013; 368: 1971–1979.
- [5] Lo W., Marchuk D. A., Ball K. L., et al.: Updates and future horizons on the understanding, diagnosis and treatment of Sturge-Weber syndrome brain involvement. *Dev Med Child Neurol* 2012; 54(3): 214–223.
- [6] Alkonyi B., Chugani H. T., Karia S., et al.: Clinical outcomes in bilateral Sturge-Weber syndrome. *Pediatr Neurol* 2011; 44: 443–449.
- [7] Pascual-Castroviejo I., Pascual-Pascual S. I., Velazquez-Fragua R., et al.: Sturge-Weber syndrome: study of 55 patients. *Can J Neurol Sci* 2008; 35: 301–307.
- [8] Comi A. M.: Pathophysiology of Sturge-Weber Syndrome. *J Child Neurol* 2003; 18: 509.
- [9] Baheti N. N., Krishnan S., Thomas B., et al.: Stroke-like episodes in Sturge-Weber syndrome. *Neurol India* 2010; 58: 797–799.
- [10] Jansen F. E., van der Worp H. B., van Huffelen A., et al.: Sturge-Weber syndrome and paroxysmal hemiparesis: epilepsy or ischaemia? *Dev Med Child Neurol* 2004; 46(11): 783–786.
- [11] Kossoff E. H., Hatfield L. A., Ball K. L., et al.: Comorbidity of epilepsy and headache in patients with Sturge-Weber syndrome. *J Child Neurol* 2005; 20: 678–682.
- [12] Iizuka T., Sakai F., Yamakawa K., et al.: Vasogenic leakage and the mechanism of migraine with prolonged aura in Sturge-Weber syndrome. *Cephalalgia* 2004; 24: 767–770.
- [13] Freilinger T., Peters N., Remi J., et al.: A case of Sturge-Weber syndrome with symptomatic hemiplegic migraine: clinical and multimodality imaging data during a prolonged attack. *J Neurol Sci* 2009; 287: 271–274.
- [14] Sujansky E., Conradi S.: Outcome of Sturge-Weber syndrome in 52 adults. *Am J Med Genet* 1995; 57: 35–45.
- [15] Griffiths P. D., Boodram M. B., Blaser S., 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(4): 749–754.

- [16] Susac J. O., Smith J. L., Scelfo R. J.: The "tomato-catsup" fundus in Sturge-Weber syndrome. *Arch Ophthalmol* 1974; 92: 69–70.
- [17] Comi A. M., Bellamkonda S., Ferenc L. M., et al.: Central hypothyroidism and Sturge-Weber syndrome. *Pediatr Neurol* 2008; 39: 58–62.
- [18] Łątkowski I. T., Wysocki M. S., Siewiera I. P.: Własne doświadczenia w leczeniu pacjentów z malformacjami naczyniowymi typu port-wine stain przy użyciu lasera KTP 532 NM. *Wiad Lek* 2005; 58: 391–396.
- [19] Chapas A. M., Eickhorst K., Geronemus R. G.: Efficacy of early treatment of facial port wine stains in newborns: a review of 49 cases. *Lasers Surg Med* 2007; 39: 563–568.
- [20] Frieden I. J., Haggstrom A. N., Drolet B. A., et al.: Infantile hemangiomas: current knowledge, future directions: proceedings of a research workshop on infantile hemangiomas, April 7-9, 2005, Bethesda, Maryland, USA. *Pediatr Dermatol* 2005; 22: 383–406.
- [21] Léauté-Labrèze C., Dumas de la Roque E., Hubiche T., et al.: Propranolol for severe hemangiomas of infancy. *N Engl J Med* 2008; 358: 2649–2651.
- [22] Madreperla S. A., Hungerford J. L., Plowman P. N., et al.: Choroidal hemangiomas: visual and anatomic results of treatment by photocoagulation or radiation therapy. *Ophthalmology* 1997; 104: 1773–1779.
- [23] Thapa R., Shields C. L.: Oral propranolol therapy for management of exudative retinal detachment from diffuse choroidal hemangioma in Sturge-Weber syndrome. *Eur J Ophthalmol* 2013; 23 (6): 917–919.
- [24] Iwach A. G., Hoskins H. D. Jr, Hetherington J. Jr, et al.: Analysis of surgical and medical management of glaucoma in Sturge-Weber syndrome. *Ophthalmology* 1990; 97: 904–909.
- [25] Sharan S., Swamy B., Taranath D. A., et al.: Port-wine vascular malformations and glaucoma risk in Sturge-Weber syndrome. *J AAPOS* 2009; 13(4): 374–378.
- [26] Patrianakos T. D., Nagao K., Walton D. S.: Surgical management of glaucoma with the Sturge Weber syndrome. *Int Ophthalmol Clin* 2008; 48: 63–78.
- [27] Comi A. M.: Sturge-Weber syndrome and epilepsy: an argument for aggressive seizure management in these patients. *Expert Rev Neurother* 2007; 7: 951–956.
- [28] Kossoff E.H., Balasta M., Hatfield L. M., et al.: Self-reported treatment patterns in patients with Sturge-Weber syndrome and migraines. *J Child Neurol* 2007; 22: 720–726.
- [29] Maria B. L., Neufeld J. A., Rosainz L. C., et al.: Central nervous system structure and function in Sturge-Weber syndrome: evidence of neurologic and radiologic progression. *J Child Neurol* 1998; 13: 606–618.
- [30] Bay M. J., Kossoff E. H., Lehmann C. U., et al.: Survey of aspirin use in Sturge-Weber syndrome. *J Child Neurol* 2011; 26: 692–702.
- [31] Ville D., Enjolras O., Chiron C., et al.: Prophylactic antiepileptic treatment in Sturge-Weber disease. *Seizure* 2002; 11(3): 145–150.
- [32] Józwiak S., Kotulska K., Domanska-Pakiela D., et al.: Antiepileptic treatment before the onset of seizures reduces epilepsy severity and risk of mental retardation in infants with tuberous sclerosis complex. *Eur J Paediatr Neurol* 2011; 15: 424–431.
- [33] Pinto A., Sahin M., Pearl P. L.: Epileptogenesis in neurocutaneous disorders with focus in Sturge-Weber syndrome. *F1000Research* 2016; 5: 370.
- [34] Lance E. I., Sreenivasan A. K., Zabel T. A., Kossoff E. H., Comi A. M., et al.: Aspirin use in Sturge-Weber syndrome: side effects and clinical outcomes. *J Child Neurol* 2013; 28(2): 213–218.
- [35] Namer I. J., Battaglia F., Hirsch E., et al.: Subtraction ictal SPECT coregistered to MRI (SISCOM) in Sturge-Weber syndrome. *Clin Nucl Med* 2005; 30: 39–40.
- [36] Arzimanoglou A. A., Andermann F., Aicardi J., et al.: Sturge-Weber syndrome: indications and results of surgery in 20 patients. *Neurology* 2000; 55: 1472–1479.
- [37] Kossoff E. H., Borsage J. L., Comi A. M.: A pilot study of the modified Atkins diet for Sturge-Weber syndrome. *Epilepsy Res* 2010; 92: 240–243.

Adres do korespondencji:

Maja Karina Pietrzak, ul. Rembieleńska 13/49, 03-352 Warszawa, e-mail: maja.pietrzak@gmail.com