

# DOENÇA OCLUSIVA PROGRESSIVA DAS ARTERIAS CEREBRAIS ASSOCIADA A SINDROME DE DOWN

## CONSIDERAÇÕES SOBRE A ETIOPATOGENIA

ISRAEL SALMEN SCHULZ \*

FELICIO JAHARA \*\*

FERNANDO POMPEU \*\*\*

FERNANDO FIGUEIRA \*\*\*\*

MARIA IVONE DE OLIVEIRA \*\*\*\*\*

Kudo (1956)<sup>11</sup> encontrou um quadro angiográfico incomum de artérias cerebrais perfurantes profundas tortuosas e dilatadas que caracterizam o "moyamoya", termo japonês que significa nuvem ou baforada de fumaça de cigarro. Takeuchi (1961) publicou o primeiro trabalho a respeito; Nishimoto o apresentou em congressos internacionais. O quadro recebeu depois outras denominações, tais como oclusões progressivas das artérias intracranianas, telangiectasia cerebral justa-cortical ou diencefálica, rete mirabile cerebral basal, moyamoya cerebro-vascular.

A etiopatogenia se fundamenta principalmente nas hipóteses de reação vascular inespecífica ou displasia arterial congênita. Schragger e col.<sup>18</sup> registraram, em 1977, o primeiro caso de associação com mongolismo; para eles haveria a possibilidade de certas anomalias vasculares da síndrome de Down, já descritas no coração e capilares ungueais, serem expressas na circulação cerebral.

Nossa paciente com boa permeabilidade das artérias carótidas internas e deficiência circulatória de ramos distais, leva a conjecturas sobre a possibilidade da doença estar relacionada na síndrome de Down e, talvez, nas cardiopatias congênitas, a alterações na microcirculação cerebral.

## OBSERVAÇÃO

M.L.G.S., 5 anos de idade, sexo feminino, parda. Aos dois anos de idade, apresentou hemiplegia esquerda, com recuperação parcial. Internada em 25-11-77 no nosso Serviço, por nova deficiência motora e mais acentuada do mesmo dimídio. A paciente apresentava Q.I. baixo, circunferência craniana de 47 cms, altura 109 cms, pressão arterial 9x6 cmsHg, hipotonia muscular generalizada, reflexos profundos mais exaltados à esquerda, e ainda não falava. Aparentava sofrer de cefaléias frequentes. Não foram verificados sinais clínicos de cardiopatia congênita. No Instituto Fernandes Figueira

---

Trabalho do Serviço de Neurologia do Hospital Miguel Couto: \* Chefe de Clínica; \*\* Chefe de Neuroradiologia; \*\*\* Chefe do Serviço de Neurologia; \*\*\*\* Neurologista; \*\*\*\*\* Residente.

a paciente fora considerada como portadora de síndrome de Down, apresentando o seguinte padrão dermatoglífico: nos pés, direito e esquerdo, arcos tibiais; nas mãos, à direita, alças cubitais e, à esquerda, alças cubitais no 1º, 2º, 3º e 5º dedos e alça radial no 4º dedo; T1 bilateral.

Ao exame angiográfico, as artérias carótidas internas, cerebrais médias e cerebrais anteriores estavam bem permeáveis. A artéria cerebral anterior direita nascia da artéria carótida interna esquerda e a artéria cerebral posterior esquerda era alimentada pela artéria carótida interna. Em perfil, à esquerda, a região da ínsula indicava estar mal vascularizada apesar da boa visibilidade da artéria cerebral média. Um enovelado de vasos tipo "moyamoya", aparecia de frente e em perfil, no curso da artéria posterior direita, saindo do ramo parieto-occipital estenosado. O pneumencefalograma mostrava atrofia cortical e dilatação ventricular bilateralmente, principalmente à direita, e mais extensas do que se poderia supor pela angiografia.

A paciente foi reinternada em março de 1978, após outra queixa de piora motora do dimídio esquerdo. No exame eletrencefalográfico havia anormalidades focais, com atividades normal de sono globalmente deprimida à direita e, à esquerda, pontas e ondas agudas esparsas ou difusas. Uma biópsia da artéria temporal superficial direita não mostrou alterações específicas. A tomografia computadorizada do crânio revelou áreas muito extensas de isquemia cerebral, principalmente à direita, com densidade semelhante às dos ventrículos.

#### COMENTARIOS

A classificação em formas juvenis ou adultas, depende da idade do início dos sinais e sintomas da doença. Mais de 70% dos casos surgem antes dos 20 anos de idade. As formas juvenis se caracterizam pela evolução com recorrências de sinais neurológicos deficitários, geralmente dimidiados e mais ou menos regressivos. A afecção é mais frequente no sexo feminino, podendo-se, ainda encontrar Q.I. baixo, cefaléias paroxísticas, convulsões, hipertensão arterial, movimentos involuntários, hemorragia sub-aracnoídea. Nos adultos a afecção se revela comumente por hemorragia sub-aracnoídea. Verificam-se muitas vezes alterações vasculares em períodos mais precoces da vida, sendo a evolução relativamente benigna. Quanto mais jovem o paciente pior será o prognóstico, sendo esperada a evolução fatal abaixo dos 3 anos de idade<sup>3</sup>.

O diagnóstico da síndrome só poderá ser feito remotamente pelos sinais clínicos. Geralmente é um achado puramente angiográfico, afetando assimetricamente os dois hemisférios e comprometendo territórios das duas carótidas internas. As artérias da fossa posterior são atingidas com menor frequência. Este achado, segundo Kudo, permanece nas formas juvenis por vários anos<sup>11</sup> Suzuki descreveu evolução angiográfica nestas formas, observada também por alguns outros autores nos adultos<sup>10</sup>.

A rede "moyamoya" que caracteriza a síndrome angiograficamente, situa-se na região dos gânglios da base e na parte superior do tronco cerebral, formada às expensas dos vasos locais. Com frequência se associa um enovelado for-

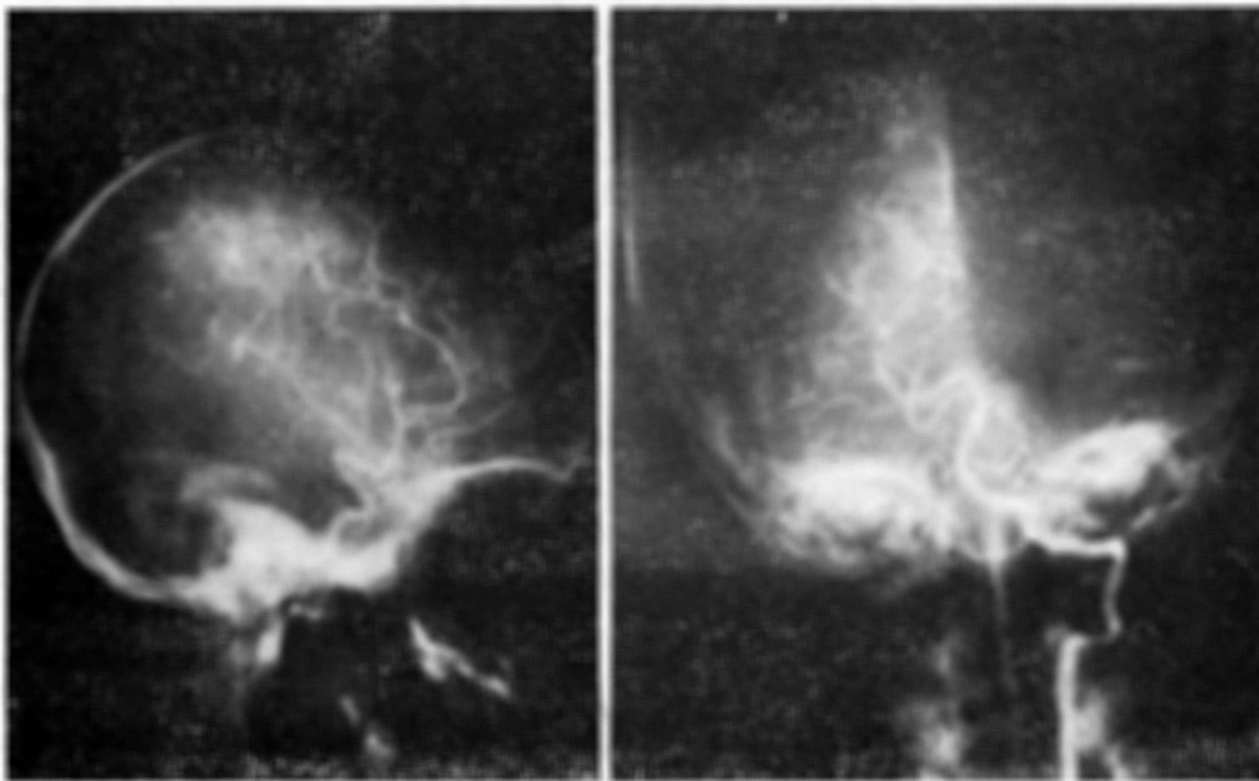
mado por anastomoses carotídeas externo-internas, a "rete mirabile", descrita arteriograficamente por Mount e Taveras<sup>20</sup>.

Os dados de autópsia e histológicos são relatados raramente e não uniformes. Mais comumente haveria fragmentação da limitante elástica interna que explicaria os aneurismas associados com frequência. São descritos ainda, espessamento da íntima estando a média empobrecida com zonas atroficas substituídas por colágeno e, ocasionalmente, trombos murais. Alguns autores identificaram lesões semelhantes nas artérias temporal, coronária, hepática, renal e esplênica.<sup>3,8</sup>

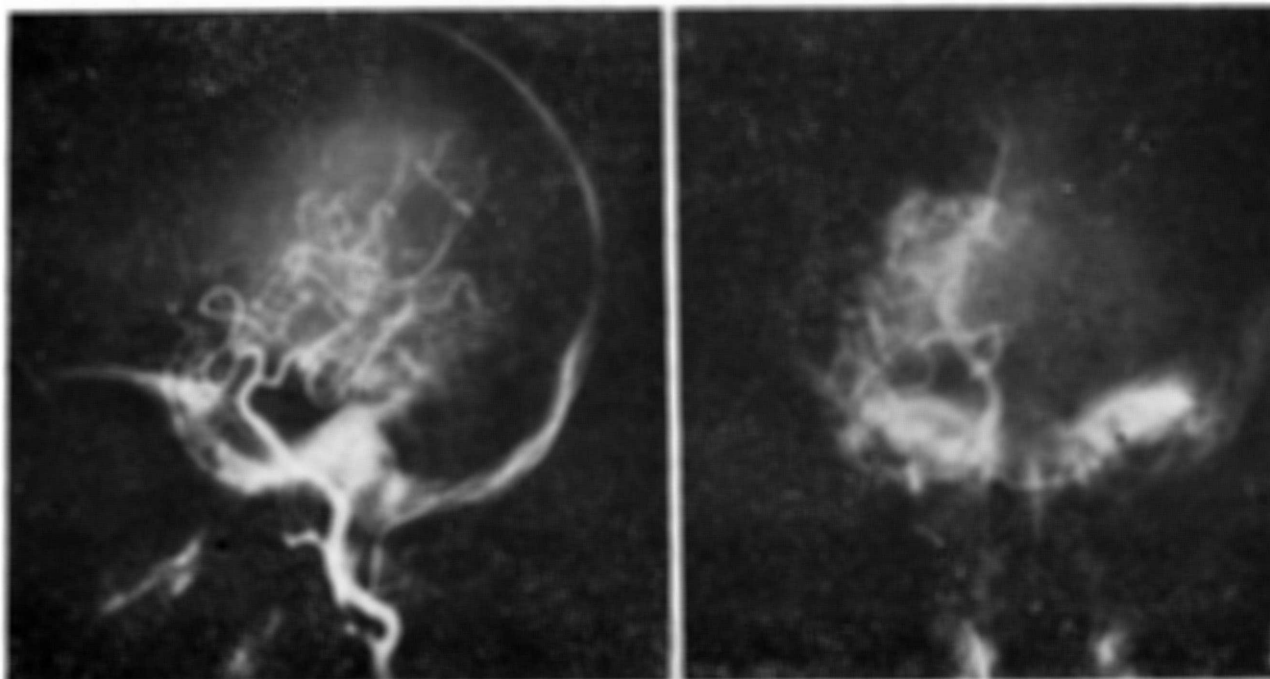
Principalmente nas formas juvenis foram assinaladas associações com outras anomalias: aneurismas, rins policísticos, hemangiomas cutâneos, facomatoses, acrocefalosindactilia de Apert, doença de Marfan, doença de Down. São registradas associações com embolias, aterosclerose, câncer brônquico, espongio-bastoma polar, processos infecciosos.

Na síndrome de Down é conhecida a predisposição genética para anormalidades vasculares, que poderiam ser explicadas por um defeito mesenquimal na constituição dos vasos. Cerca de 40% dos pacientes com mongolismo são afetados por cardiopatias congênitas. A maioria destes doentes morre por doença vascular pulmonar, havendo relatos de hemorragia sub-aracnóidea. Chi e Krovetz encontraram pressão arterial pulmonar anormalmente alta em 90% de cardiopatias congênitas com síndrome de Down e em 25% de cardiopatias congênitas em geral; nos primeiros não há proporcionalidade entre o nível desta pressão com a severidade do defeito cardíaco. Estudos da microvasculatura (Kontras e Bodenbender) mostraram alterações nos capilares, mais frequentes no mongolismo (23 de 25 pacientes) que nas cardiopatias congênitas; os capilares mantinham um modelo do tipo fetal<sup>12,16</sup>. Ford descreveu espessamento precoce das paredes dos vasos sanguíneos cerebrais com alterações hialinas. Para Benda, muitas alterações supostas de natureza secundária na camada cortical dos portadores da síndrome, são possivelmente por anomalias circulatórias.

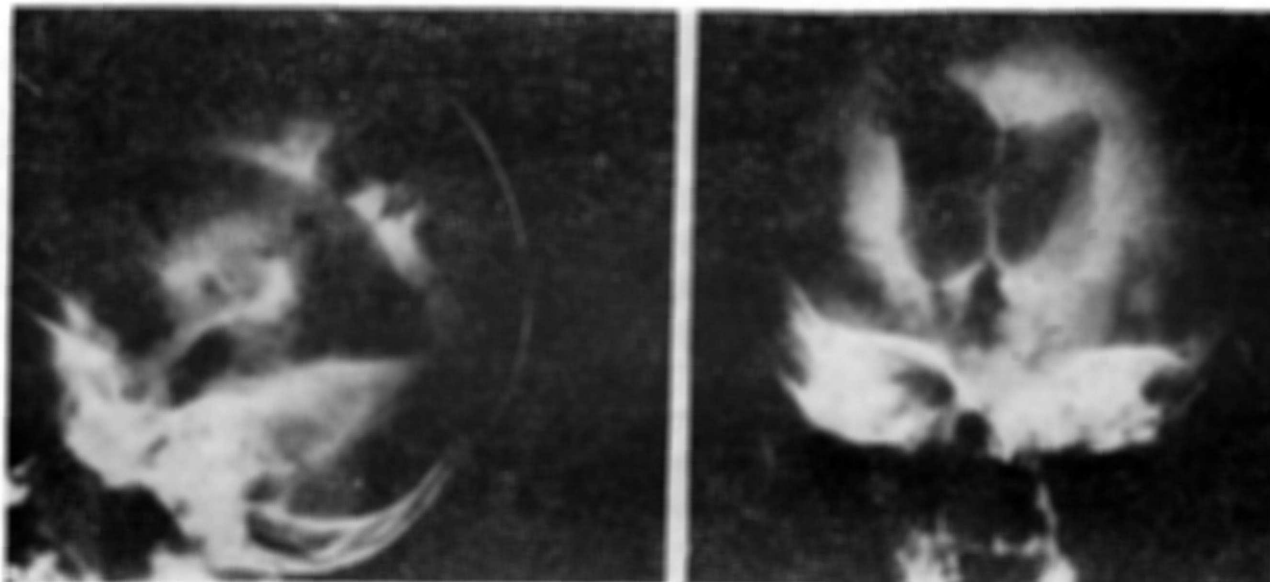
Nishimoto fundamentou sua hipótese na presença da falsa "rete mirabile" de anastomoses transdurais entre as carótidas externa e interna, que lembram a que é comum em certos animais. Decorreria, segundo ele, da parada do desenvolvimento normal; em nenhum período da embriogênese humana foi observada imagem semelhante<sup>15</sup>. Segundo Kudo, o "moyamoya" representaria um tipo de colaterais desenvolvido pela hemodinâmica cerebral, por alterações do fluxo para manter sua função com o mínimo de deficiência neurológica. Suzuki descreveu etapas na evolução angiográfica das formas juvenis, iniciando com estenose no sifão carotídeo e, por fim, desaparecimento da imagem "moyamoya". Taveras, em 1969, defendeu a idéia da oclusão inicial na bifurcação da artéria carótida interna, estendendo-se distalmente. Nas hipoplasias e atresias das carótidas internas são descritas anastomoses transdurais carotídeas externo-internas. Contudo a hipótese não explica as constantes alterações vasculares em ambos os hemisférios ou ainda a sua presença no sistema vertebro-basilar.



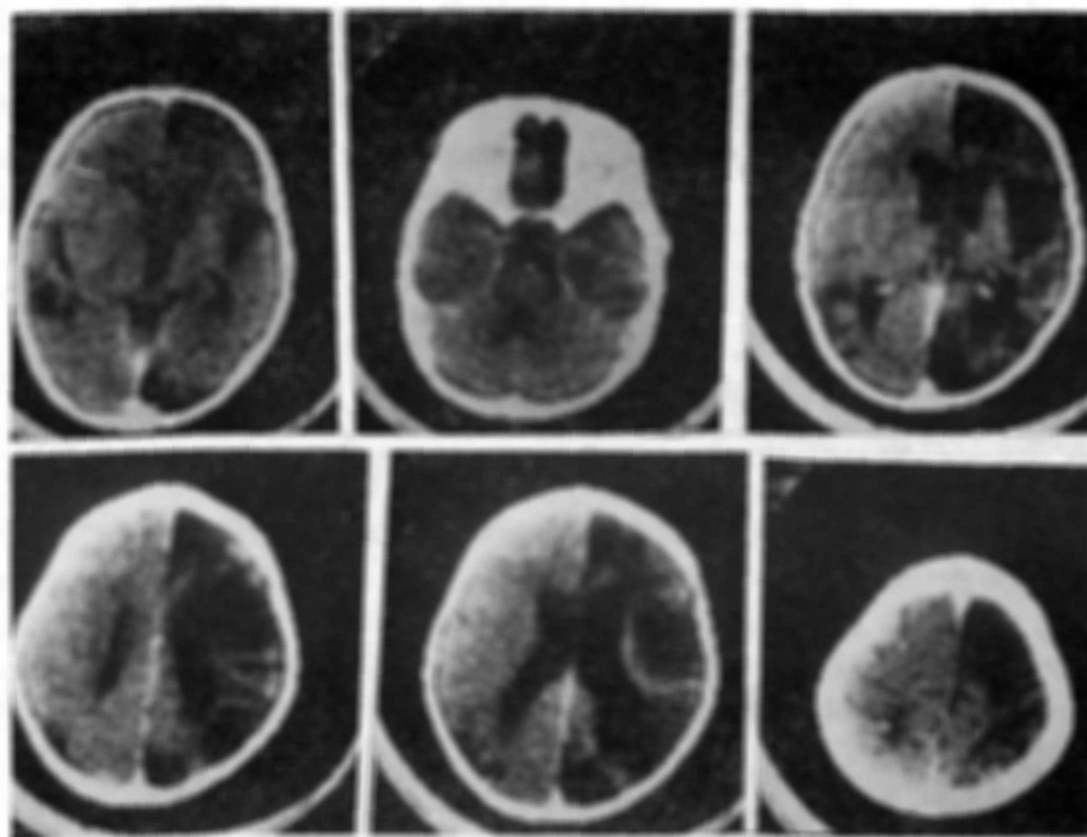
*Fig. 1 — Caso MLGS. Carotido-angiografia esquerda mostrando a cerebral média permedvel no perfil e pobreza vascular na região insular. Em ântero-posterior a artéria cerebral anterior direita se origina da carótida esquerda.*



*Fig. 2 — Caso MLGS. À esquerda a carotidoangiografia direita identifica a formação do enovelado moyamoya no curso da artéria cerebral posterior direita no seu ramo parieto-occipital; à direita, a rede vista de frente.*



*Fig. 3 — Caso M.L.G.S. Pneumencefalograma mostrando atrofiais corticais bilaterais e dilataçao ventricular mais intensas à direita.*



*Fig. 4 — Caso M.L.C.S. Tomografia computadorizada do crânio com regiões extensas de baixa densidade por lesões isquêmicas cerebrais.*

Maki e Kudo assinalaram a presença de rede "moyamoya" com carótidas internas aparentemente normais<sup>6</sup>. Outras publicações (Perret e col., Picard e col., Praud e col.) registram casos com alterações angiográficas mais distais. Taveras apresentou um caso com oclusão inicial na artéria cerebral média e, outro, em que houve recanalização da artéria carótida interna. Carlson e col., em exame histológico, encontraram somente espasmo na bifurcação carotídea, sem trombo ou lesão local. Handa e Handa, em revisão angiográfica de 27 casos, observaram que, em 11 deles, a lesão inicial aparecia ao mesmo tempo na artéria carótida interna e em vasos distais: a nossa paciente apresentou somente alterações de ramos distais. Pela tomografia computadorizada e pneumencefalografia as lesões cerebrais são mais extensas do que se poderia supor pelos vasos afetados na arteriografia; alterações na microcirculação poderiam desencadear a doença. Distúrbios na permeabilidade ou de regulação do sistema nervoso autônomo capilar, ou ainda a ação de substâncias químicas, como na hipótese de Beclère, haveria uma substância de efeito contrário à bradicinina e kalidina que contraem os shunts arteriovenosos e aumentam o fluxo capilar. Seria possivelmente a ferritina reduzida, normalmente destruída nos pulmões, e que pode teoricamente passar à circulação arterial pelas porções doentes dos pulmões ou "shunts" intracardiíacos de direita para esquerda, produzindo dilatação dos shunts arteriovenosos, reduzindo o fluxo capilar e produzindo hipoxemia local<sup>5,1</sup>.

#### RESUMO

Registro de um caso que pode ser o segundo na literatura mundial de associação de "moyamoya" com síndrome de Down, caracterizando-se pela permeabilidade das artérias carótidas internas, cerebrais médias e anteriores. O comprometimento da circulação distal poderia levantar a possibilidade de uma alteração da microcirculação capilar e, inclusive, da ação de alguma substância não determinada, fatores que poderiam explicar a localização e bilateralidade das lesões.

#### SUMMARY

*Progressive occlusive disease of cerebral arteries associated with Down syndrome: a case report.*

The case of a 5 years old child with association of "moyamoya" and Down syndrome with permeability of internal carotid, of medial and anterior cerebral arteries is reported. The authors postulate the possibility of a microcirculatory disorder in view of the distal lesion including the action of any unknown substance which constructive action could explain the bilaterality and distribution of the alterations.

#### REFERENCIAS

1. BASHOUR, F. A. — Clubbing of the digits: physiologic considerations. J. Lab. Clin. Med. 58:613, 1961.

2. BENDA, C. E. — Mongolism. *In Pathology of the Nervous System.* — JEFF MINCKLER Ed., Vol. 2, pág. 1361, 1968.
3. CARLSON, C. B.; HARVEY, F. H. & LOOP, J. — Progressive alternating hemiplegia in early childhood with basal arterial stenosis and telangiectasia moyamoya syndrome. *Neurology (Minneapolis)* 23:734, 1973.
4. CHI, T. L. & KROVETZ, J. — The pulmonary vascular bed in children with Down syndrome. *J. Pediatrics* 86:533, 1975.
5. De PASQUALE, N. P. & BURSH, G. E. — Digital vascular responses to intra-arterial injections of bradikinin, kallidin and eldoisin in man. *Circulatin* 34:211, 1966.
6. FLOQUET, J.; PICARD, L.; MICHOTÉY, P.; RAYBAUD, C. & ANDRÉ, J. M. — Aspects anatomiques du syndrome moyamoya. *Arch. Anat. Path.* 23:151, 1975.
7. FORD, F. R. — *Enfermedades del Sistema Nervioso en la Infancia, Ninez y Adolescencia.* 2ª Ed. castelhana, La Medica S.A.C.I.F.L., Rosario, Argentina, 1967.
8. HALONEN, H.; HALONEN, V.; DONNER, M.; IIVANAINEN, M.; VUOLIO, M. & MAKINEN, J. — Occlusive disease of intracranial main arteries with collateral networks in children. *Neuropediatrie* 4:187, 1973.
9. HANDA, J. & HANDA, H. — Progressive cerebral arterial occlusive disease: analysis of 27 cases. *Neuroradiology* 3:119, 1972.
10. KONTRAS, S. B. & BODENBENDER, J. G. — Abnormal capillary morphology in congenital heart disease. *Pediatrics* 37:316, 1966.
11. KUDO, T. — Spontaneous occlusions of the circle of Willis. *Neurology (Minneapolis)* 18:485, 1968.
12. LEADER, S. D. — Capillary microscopy in children. *Amer. J. Dis. Child.* 44:403, 1932.
13. MELLO, L. R. — Doença arterial obstrutiva idiopática (moyamoya): estudo de 4 casos. *Arq. Neuro-Psiquiat.* (São Paulo) 35:260, 1977.
14. PERRET, J. CROUZET, G.; PELLAT, J.; PASQUIER, B.; LARRIBAU, E. & CHIROSSEL, J. P. — Stenose sylvienne avec reseaux de type moyamoya. *Rev. Neurol. (Paris)* 131:243, 1975.
15. PICARD, L.; ANDRÉ, J. M.; WEBER, M.; ROBERT, J.; TRIDON, P. & ARNOULD, G. — Stenoses multiples des artères cerebrales de moyen calibre et reseaux capillaires anormaux (moyamoya). *Sem. Hop. Paris*, 48:2049, 1972.
16. POWDERMAKER, F. — Capillary forms in relation to certain problems of development. *Arch. Neurol. Psychiat.* (Chicago) 22:1207, 1929.
17. PRAUD, E.; LABRUNE, B.; ROCAUD, J. C. & MALLETT, R. — Syndrome de Nishimoto-Takeuchi (stenose progressive des arteres du cercle de Willis). *Arch. Fr. Pédiat.* 18:791, 1971.
18. SCHRAGER, G. O.; COHEN, S. J. & VIGMAN, M. P. — Acute hemiplegia and cortical blindness due to moyamoya disease. *Pediatrics.* 60:33, 1977.
19. SUZUKI, J. & TAKAKU, A. — Cerebrovascular moyamoya disease. *Arch. Neurol.* (Chicago) 20:288, 1969.
20. TAVERAS, J. M. — Multiple progressive intracranial arterial occlusions: a syndrome of children and adults. *Amer. Roentgenol.* 106:235, 1969.