

# DOENÇA CEREBROVASCULAR OCCLUSIVA CRÔNICA (MOYAMOYA)

## Relato de caso

Jayme Adamo Junior<sup>1</sup>, Marcia Van Der Haagen Paradela<sup>2</sup>, Marlene Horigushi<sup>2</sup>

**RESUMO** - Apresentamos o caso de um menino com seis anos de idade, de descendência japonesa, nascido na cidade de São Paulo, Brasil, com súbita instalação de déficit de força muscular em hemicorpo esquerdo. A tomografia computadorizada do crânio evidenciou área isquêmica fronto-parietal direita e através da angiografia cerebral digital por cateterismo de artéria femural, confirmamos o diagnóstico de doença cerebrovascular oclusiva crônica (moyamoya). Revisando a literatura, verificamos que com alguma frequência, precedendo a instalação do quadro neurológico ocorrem sintomas sugestivos de infecção de vias aéreas superiores, fato que também ocorreu no caso que relatamos, contribuindo para a etiologia inflamatória-imunológica desta patologia.

**PALAVRAS-CHAVE:** doença de moyamoya, infecção.

### **Brain obstructive chronic vascular disease (moyamoya): case report**

**ABSTRACT**- A six years old boy, Japanese descendant, born in the city of São Paulo, Brazil, arrived to the hospital with sudden loss of muscular strenght at the left side of the body. The cranial computadorized tomography showed a right fronto-parietal ischemia and the digital angiography by cateterism of femural artery, confirmed the diagnosis of brain obstructive chronic vascular disease(moyamoya). We have checked out in the literature that previous superior aerial ways infection, frequently precede the neurological manifestations. Such symptions are in agreement with the mentioned case. This has suggested the hypothesis of inflammatory-immunologic origin of this disease.

**KEY WORDS:** moyamoya disease, infection.

A doença cerebrovascular oclusiva crônica (moyamoya), acomete as artérias do sistema nervoso central (SNC), provocando trombozes, isquemias transitórias de repetição e hemorragias intraparenquimatosas; acomete com maior frequência pessoas de origem japonesa, mas tem distribuição universal, iniciando-se em idade pré-escolar. Há obstrução das artérias carótidas internas por defeito na camada íntima que, com o tempo, provoca neoformações vasculares de fino calibre e pouco eficientes; estes novos vasos apresentam na angiografia cerebral um padrão diagnóstico típico descrito na literatura como "fumaça" (aspecto nebuloso, moyamoya).

Trata-se de doença rara, de aspectos etiológicos insuficientemente conhecidos, por isso apresentamos este caso e fizemos breve revisão da literatura, para melhor estudarmos esta patologia e chamar-

mos a atenção para sua inclusão no diagnóstico diferencial de déficit motor súbito em crianças.

### **CASO**

Trata-se de menino de 6 anos de idade, descendente de japoneses, natural e procedente de São Paulo, Capital. A mãe procurou o hospital referindo que a criança apresentou há três dias, obstrução nasal, dor na garganta e hipertermia (38°C), queixas que cederam com antitérmicos; no dia anterior teve cefaléia sem náuseas ou vômitos, latejante, holocraniana, no dia da internação acordou pela manhã com dificuldade para movimentar o hemicorpo esquerdo. Desenvolvimento neuropsicomotor normal, imunizado adequadamente, negava patologias ou outros tipos de tratamento prévios.

Ao exame, eutrófico, corado, hidratado, acianótico, anictérico; não havia alterações ao exame da cavidade oral, afebril, pulsos carotídeos simétricos, com dor à palpação

---

Estudo realizado na Clínica Neurológica do Hospital Municipal Dr. Carmino Caricchio, São Paulo SP, Brasil: <sup>1</sup>Médico Neurologista, <sup>2</sup>Médica Residente de Clínica Médica.

Recebido 26 Setembro 2000, recebido na forma final 20 Dezembro 2000. Aceito 26 Dezembro 2000.

Dr. Jayme Adamo Junior- Rua Conselheiro Furtado 1132 / 171 - 01511-001 São Paulo SP - Brasil. Fax 11 2704304

da artéria carótida comum direita na região cervical, sem sopro; consciente, orientado, linguagem e fala normais, hemiparesia esquerda incompleta com hipotonia muscular, reflexos profundos hipoativos, com sinal de Babinski à esquerda; o exame da motricidade à direita era normal; não havia sinais meníngeos e o restante do exame neurológico era normal.

Os exames subsidiários (hemograma, sedimento urinário e bioquímico do sangue) eram normais, exceto triglicérides. 260mg/dL (normal até 200); a tomografia computadorizada do crânio mostrava área hipodensa frontoparietal direita, compatível com isquemia. Com este conjunto de dados pensou-se em patologia vascular oclusiva no SNC, sendo feita angiografia cerebral digital por cateterismo femoral, que mostrou: vasos tortuosos acentuadamente irregulares agrupados, condicionando áreas de impregnação anômala do contraste, obstrução da bifurcação da artéria carótida interna direita, lentificação da circulação cerebral e presença do aspecto de "fumaça" (Figs 1 e 2).

Durante o período de internação foi submetido à fisioterapia motora, evoluindo com melhora do déficit, recebendo alta sem medicação, com triglicérides 138mg/dL, para seguimento ambulatorial e avaliação em serviço de neurocirurgia.

## DISCUSSÃO

A doença cerebrovascular oclusiva crônica (moyamoya) é caracterizada por progressiva estenose ou oclusão da parte distal da artéria carótida interna, bilateralmente<sup>1</sup>. Foi descrita pela primeira vez por Takuiche e Shemizu e é, provavelmente, mais comum do que a literatura sugere<sup>2</sup>. A incidência é maior na primeira década de vida (50% na idade pré-escolar), mas ocorre também na segunda e terceiras décadas de vida, com maior frequência no sexo feminino<sup>1,3</sup>.

Moyamoya é um termo de origem japonesa que significa algo nebuloso<sup>3</sup>, devido aos achados angiográficos, critério usado neste caso para confirmar o diagnóstico. Há oclusão progressiva das artérias do polígono de Willis<sup>4</sup>. Pode se manifestar por: episódios isquêmicos transitórios de repetição, cefaléia, crises convulsivas, hemiparesia, alteração do nível de consciência, distúrbios de campo visual, de linguagem e de sensibilidade, e ainda por movimentos coreicos da face e membros. Em adultos, pode manifestar-se por hemorragia intraparenquimatosa<sup>2,3</sup>. A etiologia desta doença ainda é desconhecida, tem susceptibilidade individual (raça, idade), associada à um agente etiológico (infecção, toxinas); a maior incidência em japoneses, não foi confirmada<sup>1</sup>. A frequência genética da deficiência do plasminogênio tipo II, associado com a substituição HLA-601 da tirosina é relativamente alta em japoneses; esta variação tem sido considerada, em parte, como predisposição à trombose<sup>5</sup>.

As diferenças entre os portadores de moyamoya nos Estados Unidos e no Japão são notáveis; há maior predominância de isquemia do que de infarto hemorrágico nos pacientes adultos dos Estados Unidos. Um recente estudo multicêntrico revelou menor predominância de hemorragia nos pacientes adultos com doença de moyamoya nos Estados Unidos, também encontraram maior incidência na primeira década de vida; em um estudo no Havaí, só 4 dos 21 pacientes tinham mais de 18 anos de idade; se uma diferente forma de moyamoya é prevalente nos Estados Unidos, por expressão genética ou envolvimento de outros fatores, ainda é desconhecido<sup>6</sup>; tem sido encontrado grande número de ca-



Fig 1. Angiografia cerebral digital por cateterismo de artéria femoral, evidenciando obstrução da artéria carótida interna direita (seta).



Fig 2. Angiografia cerebral digital por cateterismo de artéria femoral, evidenciando o aspecto de "fumaça" (seta), lentificação do fluxo sanguíneo cerebral (U) e neoformação vascular (T).

so também na Ásia e em caucasianos<sup>2</sup>. Há evidências que sugerem uma participação genética na patogênese<sup>1</sup>. Sem fatores predisponentes, há incidência familiar de 7%<sup>3</sup>, ocorrendo também em gêmeos monozigóticos<sup>7</sup>. Contudo, o mapeamento do código genético não mostrou nenhuma herança mendeliana<sup>8</sup>.

A lesão estenótica ou oclusiva das artérias é caracterizada por espessamento fibrocelular da íntima, com abundante matriz extracelular e hipertrofia de células musculares lisas, fenômeno que é modulado por síntese de substâncias contráteis<sup>8</sup>. A migração das células musculares lisas arteriais da camada média e a proliferação da camada íntima, pode ocorrer em resposta ao acometimento da parede vascular<sup>1</sup>. A doença de moyamoya não envolve somente os vasos intracranianos, mas também vasos sistêmicos, incluindo a artéria temporal superficial<sup>8</sup>. Estudos mostram que moyamoya representa um tipo de circulação colateral, desenvolvida pela hemodinâmica cerebral por alterações crônicas do fluxo sanguíneo, para manter sua função com o mínimo de deficiência neurológica<sup>9</sup>; estes vasos são responsáveis pelo fenômeno de reconstrução da circulação cerebral; este efeito só ocorre em crianças e se instala logo que se restabelece o fluxo cortical, sendo progressiva a isquemia provocada pela oclusão vascular e insuficiente a circulação colateral<sup>10</sup>.

Os dados de autópsia são raramente relatados e não são uniformes; ocorre fragmentação da camada elástica interna, o que explicaria os aneurismas que ocorrem em alguns casos. São descritos ainda espessamento da íntima, estando a camada média enfraquecida, com zonas atróficas substituídas por colágeno e, ocasionalmente, trombos murais<sup>9</sup>. A lesão da íntima é geralmente excêntrica e a organização do trombo mural é o mais provável candidato para gerar lesão da íntima<sup>11</sup>.

Estudos sugerem hipóteses para explicar a etiologia da doença<sup>2</sup>, como: infecções do trato respiratório superior, tonsilites, sinusites, otites e meningites. A associação desta patologia com infecções do trato respiratório superior seria devida a envolvimento da extensa inervação simpática ao redor da artéria carótida interna, que induziria à uma angiogênese patológica<sup>2</sup>. Já foi descrita a associação de moyamoya com: doença renovascular, aneurismas do polígono de Willis, malformação artério-venosa, anemia falciforme, neurofibromatose, poliarterite nodosa, síndrome de Down, anemia de Fanconi. Estas associações são esporádicas, o que sugere que o termo moyamoya possa ser reservado para os casos idiopáticos

e que a expressão síndrome de moyamoya seja usada quando a condição fundamental é conhecida<sup>2</sup>.

Embora a etiologia inflamatória e a ação de produtos tóxicos tenham sido propostos, nada foi confirmado; discute-se uma ação do sistema imune na trombogênese da íntima e distúrbios das células musculares lisas dos vasos<sup>4</sup>. Nesta linha de estudos, a trombofilia poderia ser um fator na doença de moyamoya. A trombofilia hereditária e a adquirida frequentemente causam manifestações trombóticas severas. A formação do trombo no vaso é regulada por um sistema de anticoagulação e fibrinólise nas células endoteliais<sup>5</sup>. As anormalidades que podem estar associadas à trombofilia são: deficiências da antitrombina III e das proteínas C, S e C ativada; outras anormalidades pelas quais a associação com a trombofilia têm sido propostas são: deficiência do plasminogênio, deficiência do cofator II da heparina, diminuição da ação ativadora do plasminogênio, e presença de anticorpos antifosfolípidos<sup>5</sup>.

Estudos têm encontrado associação entre moyamoya e os antígenos: AW24, BW46, BW54, B51, B67, DR1, CW1, isto sugere que o fator genético tenha influência na susceptibilidade desta doença pelo gene HLA do DNA dos pacientes japoneses com esta doença<sup>4</sup>. O HLA tem influência direta no sistema imune; por isso, moyamoya tem sido associada com doença imune, infecciosa e a vírus. Duas possibilidades concorrem para a associação do HLA com esta patologia: uma é de que esses alelos agem diretamente em um indivíduo susceptível para moyamoya; e, outra, é que há um gene responsável por este desequilíbrio; se esses alelos tiverem influência direta nesta doença, poderá ser possível concluir que moyamoya tem características de doença auto-imune<sup>4</sup>. Os achados de Yamamoto et al.<sup>1</sup> sugerem uma interação entre sistema imune e a parede do vaso, onde ocorre uma inflamação crônica, que estimula a proliferação das células musculares lisas, levando ao espessamento da íntima. Matsuda et al.<sup>4</sup> utilizaram técnicas de imuno-histoquímica e demonstraram que a hiperplasia da íntima, encontrada no moyamoya, foi predominantemente composta por células musculares lisas com macrófagos e células T, achados estes, nas porções terminais das artérias carótidas internas<sup>4, 12-18</sup>.

A resposta inflamatória (macrófagos e linfócitos), nos locais de lesão, envolve a ativação de citocinas na parede vascular, incluindo interleucina (IL1), interferon e fator de necrose tumoral alfa. A IL1 estimula a migração de células e síntese de DNA nos pacientes controle, mas tem efeito inibitório sobre

as células musculares lisas dos vasos de pacientes com moyamoya. Este efeito inibitório se dá através da excessiva produção de prostaglandina E, levando as células musculares lisas, dos pacientes com moyamoya, a responderem à estímulos inflamatórios com excesso de produção de prostaglandina E, acarretando um aumento da permeabilidade vascular por diminuição do tônus, facilitando a exposição dos constituintes do vaso sanguíneo, promovendo o estreitamento da íntima<sup>1</sup>.

A síntese de prostaglandina tem efeito biológico diferente nos vasos e é regulada por dois mecanismos: 1- a relação do ácido aracídico com a membrana celular; e 2- a conversão deste para a prostaglandina; as ciclooxigenases 1 e 2, são as enzimas responsáveis por esta conversão. A prostaglandina I<sub>2</sub>, que é mediadora do efluxo de colesterol das paredes arteriais, é formada no próprio endotélio pela ação da ciclooxigenase 1, que é expressada em vários tecidos; já a ciclooxigenase 2 é indetectável em condições fisiológicas e é induzida por citocinas e fator de crescimento. A ciclooxigenase 2 limita a proliferação de células musculares lisas e está envolvida na superprodução de prostaglandina em condições patológicas, nas quais parece ser expressa somente por um estímulo inflamatório específico; a liberação de prostaglandina I<sub>2</sub> pode representar um mecanismo de defesa ao dano endotelial<sup>1</sup>.

A conversão do ácido aracídico para a prostaglandina I<sub>2</sub>, na presença de interleucina 1beta, é maior no moyamoya em relação aos controles<sup>1</sup>; o excesso de prostaglandina I<sub>2</sub> aumenta a permeabilidade vascular e diminui o tônus, facilitando a exposição da parede vascular ao fator de crescimento e citocinas, que induzem o espessamento da íntima, que juntamente com a migração e a proliferação das células musculares lisas, promovem a reparação rápida da parede vascular; embora o estreitamento da íntima seja fator proeminente, não somente no moyamoya, mas também na doença aterosclerótica cerebrovascular, poucos depósitos de lipídeos na íntima e na camada elástica interna, são observados na doença de moyamoya<sup>8</sup>. Nós podemos especular por analogia com a aterosclerose, que o fator de crescimento pode também ter papel importante na patogênese da doença de moyamoya, pois ele tem função na neovascularização<sup>8</sup>.

O endotélio participa ativamente do processo de aterogênese e a susceptibilidade parece ter caráter hereditário<sup>15</sup>. Nosso paciente apresentou, na instalação do quadro neurológico, um aumento isolado de triglicérides; na revisão feita, não encontramos

nenhuma associação desta doença com a elevação dos triglicérides sanguíneos; neste caso, o aumento transitório dos triglicérides pode ter funcionado como fator intrínseco desta doença, uma vez que há relação entre o aumento dos triglicérides com o sistema imune-inflamatório, presente na fisiopatologia do moyamoya. A hipertrigliceridemia é importante marcador de condições metabólicas, especialmente a aterosclerose, e as lipoproteínas são susceptíveis à oxidação que, pode estar exacerbada em doenças com características imune-inflamatórias. Neste caso, a hipertrigliceridemia pode ter sido um fator que funcionou como estímulo para desencadear a resposta inflamatória, ou ser consequência desta, baseando-nos em toda a fisiopatologia da doença e sua interação com o sistema imunológico. Com uma grande atividade inflamatória há redução do catabolismo da lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL), levando a um aumento dos triglicérides.

Nosso paciente não apresentava disfunção hepática, hipotireoidismo, diabetes mellitus, insuficiência renal crônica ou síndrome nefrótica, que são condições que podem elevar secundariamente os triglicérides. Portanto, neste caso, um processo inflamatório pode ter levado a uma alteração na função da enzima lipase lipoproteica (LPL) e, conseqüente acúmulo de VLDL.

Estudos mostram que pacientes com elevação dos triglicérides têm fluxo sanguíneo basal diminuído, sugerindo vasoconstrição, o que não se observou em pacientes com hipercolesterolemia. A vasodilatação foi significativamente menor quando havia hipertrigliceridemia, implicando em mais um perfil vasoconstritor nestes pacientes. Portanto, a hemodinâmica cerebral dos pacientes com moyamoya, é diferente dos pacientes com lesão aterosclerótica, devido à circulação colateral com fluxo aumentado, causando turbulência do sangue com hiperplasia da íntima e estenose do vaso<sup>18</sup>.

Em relação ao tratamento, como ocorre uma interação entre o sistema imune e a parede do vaso, isto pode servir como base clínica para o uso de drogas antiinflamatórias não hormonais. Em relação ao tratamento cirúrgico, na literatura revisada, encontramos a ressecção cirúrgica de parte da via simpática cervical, produzindo melhora clínica parcial<sup>10</sup>. Mais recentemente, obtiveram-se resultados muito favoráveis em crianças afetadas que, foram tratadas cirurgicamente através de encéfalo-duro-sinangiose<sup>10</sup>. Esta cirurgia consiste na aproximação de parte da circulação da artéria temporal superficial à

área meníngea, que resulta em uma circulação colateral pelo desenvolvimento de novos vasos sanguíneos, induzidos pela artéria doadora extracraniana, que restitui o fluxo para as áreas isquêmicas<sup>16</sup>. Esses vasos sanguíneos não se desenvolvem somente nas porções distais das artérias, mas também vasos brotam nas regiões proximais. Há fatores de crescimento de vasos sanguíneos no líquido de pacientes com doença de moyamoya, que são responsáveis pelo desenvolvimento desta nova circulação<sup>16</sup>.

Em conclusão, este tratamento cirúrgico descrito, apesar de poucos casos relatados, mostrou bons resultados em 50% e, nos outros restantes, houve alguma melhora da linguagem, fala e habilidades motoras. Destacamos a importância de pensarmos nesta patologia, no diagnóstico diferencial, em crianças com quadro sugestivo de acidente vascular cerebral, pois tendo a opção do tratamento cirúrgico de revascularização cerebral, poderemos minimizar os efeitos deletérios importantes que esta patologia provoca na vida dos pacientes e de seus familiares, melhorando em muito a vida atual e futura destes pacientes.

Nosso paciente foi encaminhado para avaliação em serviço de neurocirurgia; temos informações de que não foi submetido a tratamento cirúrgico e de que teve grande melhora do déficit motor e está em acompanhamento.

## REFERÊNCIAS

1. Yamamoto M, Aoyagi M, Fukai N, Matsushima Y, Yamamoto K. Increase in prostaglandin E2 production by interleukin 1 beta in arterial smooth muscle cells derived from patients with moyamoya disease. *Circ Res* 1999;85:912-918.
2. Farrugia M, Howlett DC, Sacks AM. Moyamoya disease. *Postgrad Med J* 1997;73:549-552.
3. Ciasca SM, Alves HL, Guimarães EI. Comparação das avaliações neuropsicológicas em meninas com doença cerebrovascular bilateral (moyamoya) antes e após a intervenção cirúrgica. *Arq Neuropsiquiatr*. 1999;57:1036-1040.
4. Inoue TK, Ikezaki K, Sasazuki T, Matsushima T, Fukui M. Analysis of class II genes of human leucocyte antigen in patients with moyamoya disease. *Clin Neurol Neurosurg* 1997;99(Suppl 2):234-237.
5. Matsuda S, Hattori S, Tanabe S, et al. Thrombophilia found in patients with moyamoya disease. *Clin Neurol Neurosurg* 1997;99(Suppl 2):229-233.
6. Chiu D, Shedden P, Bratina P, Grotta JC. Clinical features of moyamoya disease in the United States. *Stroke* 1998;29:1347-1351.
7. Suzuki S, Morioka T, Matsushima T, Ikizaki K, Hasuo K, Fukui M. Moyamoya disease associated with persistent primitive trigeminal artery variant in identical twins. *Surg Neurol* 1996;45:236-240.
8. Hojo M, Hoshimaru M, Miyamoto S, et al. Role of transforming growth factor beta1 in the pathogenesis of moyamoya disease. *J Neurosurg* 1998;89:623-629.
9. Schuls IS, Jahara F, Pompeu F, Figueira F, Oliveira MI. Doença oclusiva progressiva das artérias cerebrais associada à síndrome de Down. *Arq Neuropsiquiatr* 1981;39:237-243.
10. Fustinoni O, Gatti G, Gadda MA, Brocanelli M, Vega MR. Enfermedad de moyamoya. *Medicina* 1987;47:171-177.
11. Schmidt BP, Burrows PE, Kuban K, Goumnerova L, Scott M. Acquired cerebral arteriovenous malformation in a child with moyamoya disease. *J Neurosurg* 1996;84:677-680.
12. Yoshimoto T, Houkin K, Takahashi A, Abe H. Evaluation of cytokines in cerebrospinal fluid from patients with moyamoya disease. *Clin Neurol Neurosurg* 1997;99(suppl 2):218-220.
13. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Consenso brasileiro sobre dislipidemias. *Arq Bras Cardiol* 1996;67:1-16.
14. Kuroki M, Magamachi S, Hoshi H, et al. Cerebral perfusion imaging evaluates pharmacologic treatment of unilateral moyamoya disease. *Surg Neurol* 1996;37:84-86.
15. Bonfá E, Vinagre CGC, Romires JA, Maranhão RC. Chylomicron metabolism markedly altered in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2000;43:1033-1040.
16. Salonen JT, Nyyssonen K, Salonen R, et al. Lipoprotein oxidation and progression of carotid atherosclerosis. *Circulation* 1997;95:840-845.
17. Galeno NF, Al-Haideri M, Keyserman F, Rumsy SC, Deckelbaum RJ. Small dense low density lipoprotein has increased affinity for LDL receptor independent cell surface binding sites: a potential mechanism for atherogenicity. *J Lipid Res* 1998;39:1263-1271.
18. Ohara K, Fuluchi Y, Kobari M, Watanabe S, Dembo T. Cerebral hemodynamics in patients with moyamoya disease and in patients with atherosclerotic occlusion of the major cerebral arterial trunks. *Clin Neurol Neurosurg* 1997;99(Suppl 2):86-89.