

## **Análise da evolução do manejo neurocirúrgico e dos métodos diagnósticos com ênfase genética para a Síndrome de Moyamoya**

**Analysis of the evolution of neurosurgical management and diagnostic methods with a genetic emphasis for Moyamoya Syndrome**

**Análisis de la evolución del manejo neuroquirúrgico y métodos diagnósticos con énfasis genético para el Síndrome de Moyamoya**

Recebido: 05/03/2022 | Revisado: 12/03/2022 | Aceito: 13/03/2022 | Publicado: 21/03/2022

### **João Victor Carvalho da Paz**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2896-1079>  
Universidade CEUMA, Brasil  
E-mail: [victor.heiwa12@gmail.com](mailto:victor.heiwa12@gmail.com)

### **Elane Tavares Costa de Oliveira**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9346-9024>  
Universidade CEUMA, Brasil  
E-mail: [elane\\_tavares@hotmail.com](mailto:elane_tavares@hotmail.com)

### **Janderson Saulnier Duque Bacelar Filho**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2868-956X>  
Universidade CEUMA, Brasil  
E-mail: [jandersonsaulnier2@gmail.com](mailto:jandersonsaulnier2@gmail.com)

### **Pedro Ricardo Primo Ferreira de Oliveira**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4776-111X>  
Universidade CEUMA, Brasil  
E-mail: [pedro\\_ricardo11@outlook.com](mailto:pedro_ricardo11@outlook.com)

### **Adrielle Luise Pereira Chagas**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8528-4641>  
Universidade CEUMA, Brasil  
E-mail: [alpchagas13@outlook.com](mailto:alpchagas13@outlook.com)

### **Matheus Carreiro**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6490-4090>  
Universidade CEUMA, Brasil  
E-mail: [matheus.carreiro@hotmail.com](mailto:matheus.carreiro@hotmail.com)

### **Rebeca Silva de Melo**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1773-4292>  
Universidade CEUMA, Brasil  
E-mail: [rebecasmelo@hotmail.com](mailto:rebecasmelo@hotmail.com)

### **André Vinícius Reis Queiroga**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4651-9268>  
Universidade CEUMA, Brasil  
E-mail: [andre\\_reisq@outlook.com](mailto:andre_reisq@outlook.com)

### **Blenda Michelle Eloi Bezerra Lima Sousa Barros**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5073-5721>  
Universidade CEUMA, Brasil  
E-mail: [blendambarros@gmail.com](mailto:blendambarros@gmail.com)

### **Isabella Magalhães Assub**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3723-2094>  
Universidade CEUMA, Brasil  
E-mail: [isabellaassub@hotmail.com](mailto:isabellaassub@hotmail.com)

### **Julia Gomes Marques**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4410-3357>  
Universidade CEUMA, Brasil  
E-mail: [juliagmarques@hotmail.com](mailto:juliagmarques@hotmail.com)

### **Luís Carlos Correa Duarte Filho**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3420-1922>  
Universidade CEUMA, Brasil  
E-mail: [lccduarte2@gmail.com](mailto:lccduarte2@gmail.com)

### **Itallo Romero Marques Sobreira**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0780-6125>  
Centro Universitário Tocantinense Presidente Antônio Carlos, Brasil  
E-mail: [italloromero93@gmail.com](mailto:italloromero93@gmail.com)

**Mariana Moreno Rocha**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7489-8608>  
Centro Universitário Tocantinense Presidente Antônio Carlos, Brasil  
E-mail: [marianamrh2001@gmail.com](mailto:marianamrh2001@gmail.com)

**Camila Melo de Freitas**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3952-7398>  
Faculdade Pitágoras de Medicina de Eunápolis, Brasil  
E-mail: [Milamelof@gmail.com](mailto:Milamelof@gmail.com)

## Resumo

**Introdução:** A síndrome ou doença de Moyamoya é um distúrbio cerebrovascular bastante rara que predispõe os indivíduos afetados a ataques isquêmicos transitórios ou permanentes devido à estenose progressiva da artéria carótida interna e seus ramos, o que causa respostas compensatórias, um grande número de vasos sanguíneos menores começa a crescer e proliferar. **Método:** revisão sistemática da literatura do tipo quantitativo utilizando as seguintes plataformas: PubMed, SciELO, Google Scholar, Revista Brasileira de Neurocirurgia e o Jornal Americano de Neurocirurgia. **Resultados e Discussão:** A angiografia cerebral diagnóstica baseado em cateter é o padrão-ouro para obter um diagnóstico. Um estudo observou a presença de expectativas genéticas e concluiu que o sexo feminino é o mais afetado nas famílias (DMMs). Estudos do genoma e do locus específicos foram realizados por Kamada et al. Sendo encontrado o (RNF213) como o primeiro *gene* de suscetibilidade para (DMM). Portanto, foi registrado o (p.R4859K) como o fundador da mutação *missense* em (RNF213), os pacientes geralmente desenvolvem sintomatologia de (AVC) devido à isquemia cerebral. A angiogênese de vasos colaterais dentro dos gânglios da base pode levar à discinesia. A ressonância magnética possibilitou a detecção rápida de (AVC) isquêmico agudo usando imagens ponderadas. **Conclusão:** A síndrome de Moyamoya é uma doença cerebrovascular oclusiva que tem o potencial de causar acidente vascular cerebral, epilepsia e disfunção neurológica em adultos e crianças, a mesma, é doença crônica e progressiva sem opções de tratamento médico ou endovascular resolutivos; contudo, a intervenção cirúrgica pode impedir uma progressão ascendente da doença.

**Palavras-chave:** Moyamoya; Angiografia cerebral; Aplicações da epidemiologia; Diagnóstico; Hemorragia cerebral.

## Abstrat

**Introduction:** Moyamoya syndrome or disease is a very rare cerebrovascular disorder that predisposes affected individuals to transient or permanent ischemic attacks due to progressive stenosis of the internal carotid artery and its branches, which causes compensatory responses, a large number of smaller blood vessels begins to grow and proliferate. **Method:** systematic literature review of the quantitative type using the following platforms: PubMed, SciELO, Google Scholar, Revista Brasileira de Neurocirurgia and Jornal Americano de Neurocirurgia. **Results and Discussion:** Catheter-based diagnostic cerebral angiography is the gold standard for obtaining a diagnosis. One study observed the presence of genetic expectations and concluded that females are the most affected in families (DMMs). Genome and locus-specific studies were performed by Kamada et al. (RNF213) was found as the first susceptibility gene for (DMM). Therefore, (p.R4859K) was recorded as the founder of the missense mutation in (RNF213), patients usually develop symptoms of (stroke) due to cerebral ischemia. Angiogenesis of collateral vessels within the basal ganglia can lead to dyskinesia. MRI enabled rapid detection of acute ischemic stroke using weighted imaging. **Conclusion:** Moyamoya syndrome is an occlusive cerebrovascular disease that has the potential to cause stroke, epilepsy and neurological dysfunction in adults and children. however, surgical intervention can prevent an upward progression of the disease.

**Keywords:** Moyamoya; Cerebral angiography; Applications of epidemiology; Diagnosis; Cerebral bleeding.

## Resumen

**Introducción:** El síndrome o enfermedad de Moyamoya es un trastorno cerebrovascular muy raro que predispone a los individuos afectados a ataques isquémicos transitorios o permanentes debido a la estenosis progresiva de la arteria carótida interna y sus ramas, lo que provoca respuestas compensatorias, comienza a crecer una gran cantidad de vasos sanguíneos de menor tamaño. y proliferar. **Método:** revisión sistemática de la literatura de tipo cuantitativo utilizando las siguientes plataformas: PubMed, SciELO, Google Scholar, Revista Brasileira de Neurocirurgia y Jornal Americano de Neurocirurgia. **Resultados y Discusión:** La angiografía cerebral diagnóstica por catéter es el estándar de oro para obtener un diagnóstico. Un estudio observó la presencia de expectativas genéticas y concluyó que las hembras son las más afectadas en las familias (DMM). Los estudios de genoma y locus específicos fueron realizados por Kamada et al. (RNF213) se encontró como el primer gen de susceptibilidad para (DMM). Por lo tanto, (p.R4859K) se registró como el fundador de la mutación sin sentido en (RNF213), los pacientes suelen desarrollar síntomas de (accidente cerebrovascular) debido a la isquemia cerebral. La angiogénesis de los vasos colaterales dentro de los ganglios basales puede provocar discinesia. La resonancia magnética permitió la detección rápida del accidente cerebrovascular isquémico agudo utilizando imágenes ponderadas. **Conclusión:** El síndrome de Moyamoya es una enfermedad cerebrovascular oclusiva que tiene el potencial de causar accidente cerebrovascular, epilepsia y disfunción neurológica en adultos y niños. sin embargo, la intervención quirúrgica puede prevenir una progresión ascendente de la enfermedad.

**Palabras clave:** Moyamoya; Angiografía cerebral; Aplicaciones de la epidemiología; Diagnóstico; Sangrado cerebral.

## 1. Introdução

A síndrome ou doença Moyamoya é uma condição cerebrovascular rara que predispõe as pessoas afetadas a ataques isquêmicos transitórios ou permanentes, em virtude de uma progressiva estenose da artéria carótida interna e seus ramos, o que torna também diminuto o fornecimento de sangue ao cérebro, levando a uma carência de oxigênio. O termo "Moyamoya" significa em Japonês algo como "*sopro de fumaça*" e é usado devido à aparência do emaranhado de pequenos vasos que se forma para compensar o bloqueio dos vasos normais. (Yamashita, 1983).

A doença de Moyamoya (DMM) é uma doença bastante rara encontrada com frequência variável em diferentes regiões geográficas, mas principalmente no leste do continente asiático. Caracteriza-se por estenose crônica e progressiva da artéria carótida interna distal (ACI) e suas tributárias, artéria carótida anterior (ACA) e artéria carótida média (ACM); o envolvimento da circulação posterior é muito raro. Recebe o nome dos vasos nebulosos semelhantes a fumaça formados na base do crânio, como visto na angiografia de subtração digital. O maior número de casos é observado no leste da Ásia, com mais mulheres afetadas do que homens. Com base em estudos epidemiológicos, a incidência de (DMM) é de 0,94 e 2,3 por 100.000 indivíduos no Japão e na Coreia do Sul, respectivamente. (Zhang, 2019 & Deng, 2017).

Embora a maioria dos casos seja esporádica, cerca de 10% a 15% dos pacientes têm história familiar de DMM. Embora a etiologia não seja estabelecida, estudos apontam para o envolvimento do cromossomo 17. Fora do leste da Ásia, a incidência em regiões como a América do Norte pode cair para 0,09/100.000 indivíduos, embora uma tendência crescente tenha sido observada recentemente. A (DMM) mantém um padrão clássico de distribuição bimodal de idade. O primeiro ápice ocorre por volta dos cinco de idade e o segundo por volta dos 40 anos de idade. Os fatores de risco para (DMM) incluem ascendência da Ásia Oriental e condições predisponentes, como neurofibromatose e síndrome de Down. (Zhang, 2019 & Fukui, 2000).

As manifestações isquêmicas predominam na faixa etária pediátrica. Em adultos, tanto a isquemia quanto a hemorragia intracraniana (HIC) são possíveis. O método diagnóstico é feito através do uso de angiografia cerebral. A imagem não invasiva inclui angiografia por tomografia computadorizada (TC) e angiografia por ressonância magnética (ARM). Anteriormente, o envolvimento bilateral era um critério obrigatório para o diagnóstico de DMM. Com o aumento dos achados em pacientes com oclusão unilateral (DMM), os critérios diagnósticos foram revisados para incluir também manifestações unilaterais. O tratamento gira principalmente em torno do tratamento cirúrgico. A cirurgia de bypass direto e indireto é realizada para melhorar a circulação sanguínea na área acometida. (Burke, 2009 & Kuroda, 2008 & Takagi, 2007).

Quando a doença está presente sem nenhum distúrbio associado, a denominamos doença de Moyamoya. A (DMM), na presença de outras condições adquiridas ou familiares, é conhecida como quase - (DMM). Em comparação com a (DMM), o envolvimento unilateral é mais pronunciado e a HIC é menos comumente documentada na quase-(DMM). (Smith, 2012).

## 2. Metodologia

Trata-se de uma revisão sistemática da literatura do tipo quantitativo utilizando as seguintes plataformas: PubMed, Scientific Electronic Library On-line (SciELO), Google Scholar, Revista Brasileira de Neurocirurgia, Arquivos Ciência Saúde e Jornal Americano de Neurocirurgia. Utilizou-se literatura publicada entre 2020 e 2022 sobre Doença de Moyamoya; Angiografia Cerebral; Aplicações em Epidemiologia; Diagnóstico e Hemorragia Intracerebral. Os descritores utilizados seguem as descrições em inglês para os termos DeCs (Descriptors of Health) e Medical Subject Headings (MeSH).

Nesta revisão, os critérios de exclusão utilizados foram: documentos de projetos de dissertação, resumos de eventos, editoriais, revisões de literatura, relatos de casos isolados, artigos que não atenderam aos critérios de inclusão e artigos duplicados.

Os estudos selecionados para inclusão na meta-análise foram retrospectivos ou prospectivos não randomizados. Foi usado o *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, versão 5.1.0, para avaliar a qualidade desses estudos.

| <b>Quadro 1.</b> Estratégia de busca para o estudo.   |
|---|
| ((("Doença de Moyamoya " [All Fields]" " Angiografia Cerebral "[All Fields]) " Aplicações em Epidemiologia "[All Fields]) " Diagnóstico "[All Fields]) AND " Hemorragia Intracerebral "[All Fields]). |

Fonte: Autores.

### 3. Resultados

Apesar de pesquisas recentes sobre genética em (DMM), a etiologia permanece incerta. O cromossomo 17 foi identificado como portador do gene de suscetibilidade ao (DMM), especialmente em populações do leste asiático. Um estudo comparativo observou a presença de expectativas genéticas e concluiu que as mulheres são mais afetadas nas famílias (DMMs). Um estudo também concluiu que o padrão de herança era autossômico dominante e incompleto nas famílias (DMM). Estudos de associação de genoma e locus específicos foram realizados por Kamada et al. (2011) encontraram (RNF213) como o primeiro *gene* de suscetibilidade em (DMM). Portanto, eles registraram (p.R4859K) como o fundador da mutação *missense* em (RNF213). (Kim, 2016).

Uma recente meta-análise internacional em larga escala realizada no leste da Ásia identificou um fator de risco genético significativo para o desenvolvimento de MMD na China, Japão e Coreia do Sul. A incidência anual de casos recém-diagnosticados nessas regiões pode chegar a 6,03 por 100.000. Pacientes com MMD têm um padrão alterado de expressão de RNA circular na via de sinalização da proteína quinase ativada por mitógeno. (Liao, 2017, Hishikawa, 2016 & Zhao, 2017)

Polimorfismos na proteína 213 do dedo anelar (RNF213) parecem tornar os pacientes em certas populações do leste da Ásia mais suscetíveis ao desenvolvimento de MMD [16]. Além das anomalias dos vasos, a análise do líquido cefalorraquidiano (LCR) de pacientes com MMD mostrou que a proliferação de novos vasos colaterais estava ligada à regulação negativa da apolipoproteína-E e J. Esses achados sugerem que o metabolismo lipídico pode ser uma reação ou um fator contributivo no desenvolvimento e progressão da MMD. (Liu, 2012 & Jang, 2016).

Um banco de dados internacional de AVC multicêntrico mostrou que 90% dos pacientes com MMD apresentaram inicialmente AVC isquêmico, 7,5% com AVC isquêmico transitório e 2,5% com AVC hemorrágico. (Qin, 2015).

O efeito direto de uma mutação no (RNF213) sobre o desenvolvimento de (DMM) e quase-MMD ainda precisa ser elucidado. No entanto, vários mecanismos têm sido hipotetizados. Um desses mecanismos é que a presença de citocinas pró-inflamatórias, além do (RNF213) mutado, leva ao aumento da angiogênese. A incapacidade do (RNF213) mutado de causar alterações observadas no (DMM), sem quaisquer insultos adicionais, também foi indicada em um experimento. Foi realizado usando camundongos com apenas a mutação *missense* (p.R4828K) em (RNF213). (Starke, 2009).

Não foram observadas alterações significativas no diâmetro do vaso ou remodelação do vaso após a ligação da artéria carótida comum em camundongos mutantes e de tipo selvagem. Outro estudo mostrou aumento da expressão da matriz metaloproteinase MMP-9 em camundongos knockout (RNF213). Os níveis de MMP-9 também estavam elevados em pacientes com MMD, sugerindo uma possível ligação entre eles. Namba et al. (2004) detectaram níveis elevados de fator de crescimento de hepatócitos (HCF) no líquido cefalorraquidiano (LCR) e artérias doentes em pacientes com (DMM). O FCH é um potente indutor de angiogênese, e níveis elevados em pacientes sugerem que pode desempenhar um papel na patogênese. A elevação

do fator de crescimento de fibroblastos básico (bFGF) no LCR é documentada na (DMM) e seus níveis também podem ajudar a prever o estado da angiogênese pós-revascularização. O papel do fator de crescimento transformador beta1 também foi indicado na patogênese. Um estudo também detectou um número elevado de células progenitoras endoteliais circulantes, o que pode explicar a vasculatura colateral na (DMM). (Rafat, 2009).

A (DMM) pode ter múltiplas apresentações, parcialmente influenciadas pela idade e região geográfica. Há diferença nos perfis clínicos nos Estados Unidos, onde há menor taxa de sangramento intracraniano em pacientes com (DMM), em comparação com a Ásia. (Chiu, 1998 & Sonobe, 2014).

#### **4. Discursão:**

##### **Isquemia na Síndrome de Moyamoya:**

Um evento isquêmico é a apresentação inicial mais comum. Um estudo feito em 528 pacientes na China chegou à conclusão de que a maioria dos casos de (DMM) apresenta isquemia. A apresentação hemorrágica foi mais encontrada em pacientes adultos. Eles relataram ainda que o tipo isquêmico tem um melhor prognóstico e menor taxa de ressangramento. Um evento isquêmico pode se manifestar como um ataque isquêmico transitório (AIT) ou acidente vascular cerebral isquêmico. A causa subjacente é uma oclusão do vaso que leva à hipoperfusão do cérebro. Certos fatores como hiperventilação, choro e tocar instrumentos como gaita ou flauta demonstraram exacerbar os sintomas isquêmicos. A circulação anterior é mais comumente envolvida do que a circulação posterior. (Takagi, 2006).

O padrão de infarto em (DMM) foi descrito como diferente de um acidente vascular cerebral (AVC) convencional. Uma pesquisa foi realizada em pacientes com (DMM) que apresentaram infarto cerebral agudo. O padrão atípico na ressonância magnética ponderada em difusão (favo de mel, territorial atípico e giral) foi observado mais comumente do que o padrão típico de acidente vascular cerebral (lacuna profunda, pontos múltiplos, zona limítrofe e territorial). (Cho, 2011).

A relação entre a gravidade da doença e o local da lesão também foi abordada. Um estudo mostrou que o envolvimento cortical produziu doença mais grave do que o envolvimento subcortical. Além disso, acidente vascular cerebral posterior (afetando parietooccipital) foi associado a maior gravidade da doença em comparação com uma lesão da circulação anterior (frontotemporal). (Kim, 2009).

A presença de uma variante do genótipo (RNF213) também influencia a gravidade da doença. A presença homozigótica de (c.14576G>A) variante do (RNF213) está associada a uma idade mais precoce de início dos infartos e envolvimento da circulação posterior (doença mais grave) em comparação aos heterozigotos. Isto foi ainda documentado em um relato de caso em irmãos com expressão homozigótica e heterozigótica de (c.14576G>A) variante na qual o homozigoto teve um início mais precoce de MMD com rápida progressão da doença. Acidentes vasculares cerebrais isquêmicos recorrentes podem levar a complicações em crianças, como atraso no desenvolvimento e retardo mental. Há um relato de caso de uma criança anglo-saxônica com (MMD), que apresentou predominantemente demência. (Miyatake, 2012).

##### **Hemorragia intracraniana na Síndrome de Moyamoya:**

A apresentação hemorrágica inicial é sete vezes menos provável em pacientes pediátricos em comparação com adultos. Pacientes pediátricos com DMM têm um aumento estatisticamente significativo na incidência de atraso psicolinguístico com comprometimento da integração verbal, visual, resposta auditiva e função executiva quando comparados aos controles ajustados à idade. (Hallemeier, 2006 & Lamônica, 2016).

A (DMM) hemorrágica manifesta-se mais comumente como comprometimento da consciência. O sangramento ocorre mais em locais dependentes da circulação anterior. Em um estudo de coorte prospectivo, a presença de microhemorragias cerebrais (MHC) foi observada como fator de risco para hemorragia intraventricular. A localização do MHC também afetou o

resultado, por exemplo, o MHC localizado na substância branca profunda e periventricular teve mais chances de sangramento ventricular subsequente do que o MHC em qualquer outro local. (Seol, 2015).

Outras características:

A (DMM) pode apresentar-se às vezes com convulsões, provavelmente como consequência de danos induzidos por isquemia. Em um estudo de Seol et al. (2005), dor de cabeça significativa foi relatada em aproximadamente 21% das crianças. Foi proposto que a redistribuição e a diminuição do fluxo sanguíneo no cérebro levam a dores de cabeça em crianças. Vários movimentos involuntários podem ser observados na DMM, sendo a coreia o mais típico deles. A diminuição do suprimento sanguíneo para os circuitos gângliotálamo-corticais da base é o mecanismo proposto por trás da coreia. (Hishikawa, 2016).

Diagnóstico:

A angiografia cerebral é a investigação padrão-ouro. Conforme proposto por um comitê de pesquisa japonês em 1997, o diagnóstico definitivo de (DMM) requer o seguinte na angiografia cerebral (Zhang, 2019):

**Tabela 1:** Características da angiografia cerebral.

|      |   |
|------|---|
| I.   | Oclusão na ACI terminal ou ACA/MCA proximal,              |
| II.  | Rede anormal de vasos nas proximidades do vaso estenosado |
| III. | Envolvimento bilateral.                                   |

Fonte: Zhang (2019).

Em 2012, foram feitas revisões para incluir os achados de angiografia por ressonância magnética (ARM) nos critérios diagnósticos definitivos. Casos com envolvimento unilateral foram categorizados como provável (MMD). O estadiamento de MRA inclui o seguinte (Zhang, 2019):

**Tabela 2:** Categorização por meio da angiografia por ressonância magnética (ARM).

|      |   |
|------|---|
| I.   | Oclusão na ACI terminal ou ACA/MCA proximal.  |
| II.  | Presença de vasos anormais no gânglio basal, que também pode ser diagnosticado por múltiplos fluxos vazios na RM do cérebro.  |
| III. | Achados de angiografia bilateral. É crucial descartar outros diagnósticos diferenciais – aterosclerose, neurofibromatose tipo 1, meningite, doenças autoimunes, lesão cerebral traumática, etc. (Fujimura, 2015). |

Fonte: Zhang (2019).

O estadiamento angiográfico da (DMM), dado por Suzuki, não se correlaciona com a gravidade da doença, mas explica as alterações patológicas observadas ao longo de um período de tempo em cada paciente. Esses estágios demonstram muito bem a conversão da carótida interna – carótida externa. Os estágios iniciais (estágios I-III) são caracterizados pela oclusão da ACI distal com o desenvolvimento dos vasos de Moyamoya. Os estágios tardios (estágios IV-V) têm anastomose da artéria carótida externa (ECA) seguida pelo desbotamento dos vasos anormais. O último estágio (estágio VI) é marcado pelo desaparecimento do ICA. (Maeda, 1999).

**Tabela 3:** O sistema de preparação da Suzuki.

| <b>Estágios Suzuki</b> | <b>CARACTERÍSTICAS PRESENTES NA ANGIOGRÁFICA</b>   |
|------------------------|--|
| Estágio I              | Estreitamento da bifurcação carotídea interna terminal   |
| Estágio II             | Desenvolvimento inicial dos primeiros vasos colaterais de Moyamoya na base do cérebro com dilatação das artérias principais intracerebrais   |
| Estágio III            | Os vasos colaterais de Moyamoya se intensificam, tornando-se mais proeminentes, e os principais troncos da circulação anterior tornam-se severamente estenóticos e começam a ocluir              |
| Estágio III A          | Não enchimento parcial das artérias cerebrais anteriores e das artérias cerebrais médias   |
| Estágio III B          | Preservação parcial das artérias cerebrais anteriores e das artérias cerebrais médias  |
| Estágio III C          | Ausência completa das artérias cerebrais anteriores e das artérias cerebrais médias  |
| Estágio IV             | As artérias cerebrais posteriores ficam ocluídas, os vasos moyamoya começam a diminuir e as colaterais das artérias carótidas externas começam a se formar.                                      |
| Estágio V              | Os vasos colaterais de Moyamoya começam a desaparecer completamente e os colaterais extracranianos tornam-se cada vez mais proeminentes  |
| Estágio VI             | Desaparecimento das colaterais de moyamoya e das principais artérias cerebrais denominadas; os hemisférios cerebrais recebem sangue quase exclusivamente de anastomose carotídea externa anormal |

Fonte: Suzuki (2019).

O sistema de estadiamento Suzuki para Moyamoya é baseado na gravidade da aparência angiográfica.

#### **Achados nos exames complementares:**

**Ressonância magnética (RM):** A ressonância magnética é ideal para visualizar regiões do cérebro que sofreram isquemia aguda ou infarto. O aparecimento de um padrão sulcal de alto sinal linear hiperintenso na sequência Fluid Attenuation Inversion Recovery (FLAIR) é conhecido como o “sinal da hera” da (DMM). O sinal da hera é caracterizado por realce leptomeníngeo difuso, como visto na recuperação de inversão atenuada por fluido (FLAIR) ou em imagens de ressonância magnética com contraste. O sinal do pincel é caracterizado pelo aumento da visibilidade das veias medulares profundas, melhor visto na RM ponderada pela suscetibilidade. (Ando, 2019, Fukuyama & Umezu, 1985)

**Eletroencefalografia (EEG):** Ondas lentas de alta voltagem no EEG se desenvolvem após o fim da hiperventilação em crianças com (DMM) que apresentam isquemia cerebral. Isso também é conhecido como o fenômeno de “reconstrução”. (Wouters, 2019).

**Histopatologia:** Os achados histológicos incluem lâmina elástica interna irregular com estreitamento luminal, hiperplasia da túnica média e espessamento da íntima com degeneração vacuolar nas células musculares lisas da túnica média. A compensação pela diminuição do suprimento sanguíneo ocorre através da angiogênese, que causa a proliferação e o alargamento de vasos sanguíneos colaterais menores para aumentar o suprimento sanguíneo para áreas subperfundidas do cérebro. (Ogawa, 2017).

**Fluxo sanguíneo cerebral:** Tomografia computadorizada por emissão de fóton único (*CBF-SPECT*) e tomografia por emissão de pósitrons. CBF-SPECT e PET têm sido empregados com sucesso na avaliação do fluxo sanguíneo cerebral (CBF), que tem grandes implicações no diagnóstico e estadiamento a gravidade da isquemia/infarto cerebral na DMM (tipo isquêmico). Além disso, o baixo fluxo sanguíneo cerebral (FSC) também é uma indicação para cirurgia de revascularização. (Fujimura, 2015).

#### **Fase aguda da (DMM):**

O manejo de um caso agudo de acidente vascular cerebral isquêmico devido a (DMM) é amplamente sintomático. O ativador do plasminogênio tecidual intravenoso é contraindicado na (DMM) do tipo isquêmico. A aspirina deve ser

administrada a crianças com acidente vascular cerebral isquêmico anterior agudo devido a (DMM). Na apresentação hemorrágica, os medicamentos antiplaquetários e anticoagulantes devem ser imediatamente interrompidos e a terapia anti-hipertensiva considerada se a pressão arterial for igual ou superior a 180/105. (Fujimura, 2015).

#### **Fase Crônica da (DMM):**

A aspirina é recomendada para prevenção secundária de acidente vascular cerebral, mas a primeira prioridade é avaliar o paciente para revascularização cirúrgica. Deve-se ter extremo cuidado em pacientes em uso prolongado de aspirina, devido ao risco de transformação hemorrágica. O clopidogrel deve ser usado em pacientes que não toleram aspirina. O cilostazol, outro antiplaquetário, pode ser usado como opção. Foi realizado um estudo para comparar a eficácia do clopidogrel e do cilostazol na melhoria dos escores de testes neuropsicológicos. Em adultos não cirúrgicos com (DMM) isquêmica, o cilostazol foi associado a uma melhor melhora da cognição do que o clopidogrel. Os medicamentos antiplaquetários não são recomendados para adultos assintomáticos devido ao risco inerente de desenvolver uma HIC em quase metade dos pacientes. (Agarwalla, 2014).

#### **Tratamento cirúrgico:**

A opção de tratamento para Moyamoya é geralmente cirúrgica; o tratamento médico não conseguiu deter a progressão da doença e as técnicas de neurointervenção, como a tentativa de colocação de stent de vasos estenosados, falharam. As opções cirúrgicas incluem bypass cerebrovascular direto e indireto. Atualmente, não há tratamento médico comprovado para interromper a progressão natural da (DMM). Todas as terapias médicas visam prevenir complicações secundárias do processo da doença, como o uso de agentes antiplaquetários para reduzir a incidência de formação de trombos à medida que os vasos cerebrais se tornam progressivamente ocluídos. A colocação de stent intervencionista endovascular falhou na prevenção de eventos isquêmicos futuros e não interrompe a progressão da (DMM). A revascularização cirúrgica direta ou indireta é a opção de tratamento mais eficaz para a (DMM). A revascularização cirúrgica é projetada para prevenir o acidente vascular cerebral e restaurar o fluxo sanguíneo cerebral adequado para regiões subperfundidas. Se um paciente tiver doença bilateral, é fundamental abordar primeiro o lado mais sintomático; entretanto, não é incomum realizar operações bilaterais em uma única cirurgia. (Khan, 2011).

#### **Revascularização Direta:**

Um excelente exemplo de procedimento de revascularização direta é o bypass da artéria temporal superficial (STA) - MCA. A anastomose STA-ACA ou artéria occipital-PCA também pode ser usada dependendo da área de isquemia. Uma meta-análise recente estabeleceu a superioridade da revascularização direta sobre a indireta na redução do risco de acidente vascular cerebral. (Li, 2019).

Convencionalmente, os procedimentos de revascularização eram usados apenas para a (DMM) isquêmica devido à falta de estudos sobre procedimentos de revascularização realizados na (DMM) hemorrágica. No entanto, o estudo *Japan Adult Moyamoya (JAM)* relatou suas descobertas que provaram que o bypass direto reduziu o ressangramento na (DMM) hemorrágica também. O estudo documentou uma diferença significativa entre pacientes não cirúrgicos e cirúrgicos, com base na análise de Kaplan-Meier. O bypass STA-MCA também alivia dores de cabeça severas em pacientes com MMD isquêmica, aumentando o fluxo sanguíneo cerebral. (Yu, 2016)

Uma das complicações mais comuns após o bypass direto é a síndrome de hiperperfusão (SH) que é caracterizada por um aumento do fluxo sanguíneo cerebral, levando a complicações neurológicas como HIC e déficits neurológicos. SPECT é a investigação padrão ouro para o diagnóstico de SH. Ressonância magnética, Tomografia computadorizada e doppler cerebral

transcraniano também podem ser usados para o diagnóstico. O tratamento envolve o controle adequado da pressão arterial juntamente com o controle do edema cerebral. A minociclina, ao bloquear a MMP-9 (responsável pelo edema após isquemia-reperfusão cerebral), provou ser um tratamento eficaz para a HS. (Fujimura, 2014).

### **Revascularização indireta:**

Os procedimentos cirúrgicos indiretos são centrados no princípio de que parte de um tecido vascularizado quando colocado sobre a superfície do cérebro pode levar à formação de novos vasos sanguíneos. Diferentes métodos foram descritos *encefalo-mio-sinangiose (EMS)*, *encefalo-duro-arterio-sinangiose (EDAS)*, técnica de cirurgia de múltiplos buracos, *encefalo-duro-arterio-mio-sinangiose (EDAMS)* e *encefalo-duro-mio-arterio-pericranio-sinangiose (EDMAPS)*. A revascularização indireta depende da formação de novos vasos, que podem levar meses para se formar. Também depende da idade, com as crianças apresentando melhores resultados do que os adultos. (Hamamoto, 2018).

Os procedimentos de revascularização combinados combinam revascularização direta e indireta. O bypass direto fornece perfusão cerebral imediata, enquanto o componente indireto leva a uma resposta de revascularização sustentada. No período perioperatório, normocapnia, equilíbrio hídrico corporal adequado e pressão arterial devem ser mantidos para evitar complicações isquêmicas. A hipercapnia pode levar à constrição do vaso e a hipocapnia por vasodilatação resulta em fenômeno de roubo. É assim que tanto a hipercapnia quanto a hipocapnia podem levar à diminuição do fluxo sanguíneo cerebral. Portanto, é de extrema importância a manutenção da normocapnia no período perioperatório. Na fase pós-operatória, o PET/SPECT pode ser usado para medir o fluxo sanguíneo cerebral e auxiliar na avaliação do resultado da cirurgia. (Fujimura, 2015).

Um grande estudo prospectivo foi realizado em adultos com (DMM) que foram tratados de forma conservadora. Relatou três fatores independentes de mau prognóstico - origem asiática, história de AITs e diminuição da reserva cerebrovascular. Em crianças, devido à maior prevalência de infarto cerebral, o prognóstico permanece ruim. Em adultos, o envolvimento de PCA em episódios isquêmicos e ressangramento na apresentação hemorrágica significam um prognóstico sombrio. (Fukui, 1997).

O estudo *Japan Adult Moyamoya (JAM)* mostrou o efeito do bypass direto na redução do ressangramento na (DMM) hemorrágica, melhorando assim o prognóstico. Uma meta-análise foi feita para avaliar o impacto da cirurgia nos resultados funcionais a longo prazo em pacientes com (DMM). Ele relatou uma boa taxa de resultado funcional de 82% com base na categoria de Kim et al. (2008). De acordo com a pesquisa, a cirurgia combinada teve melhores resultados do que os procedimentos de revascularização indireta. (Yao, 2019)

## **5. Conclusões**

A síndrome de Moyamoya é uma doença cerebrovascular oclusiva que tem o potencial de causar acidente vascular cerebral, epilepsia e disfunção neurológica em adultos e crianças. O cromossomo-17 (RNF213) desempenha um papel na patogênese, mas o mecanismo molecular exato não foi demonstrado. O desenvolvimento de repositórios genéticos para a doença tem sido lento, e estudos de descoberta de genes bem fundamentados são muito necessários. A angiografia é necessária para fazer um diagnóstico. Procedimentos de revascularização direta e indireta são usados para prevenir a recorrência de sintomas isquêmicos e hemorrágicos da (DMM).

Os procedimentos combinados continuam a ganhar popularidade porque proporcionam reperfusion cerebral imediata, bem como revascularização contínua. Mais estudos são necessários para determinar o papel de marcadores bioquímicos como (bFGF) na avaliação do estado angiogênico após a revascularização. Apesar dos avanços no tratamento clínico e cirúrgico nos últimos 6 anos, o prognóstico para (DMM) permanece ainda não muito favorável.

É fundamental intervir precocemente no processo da doença antes que o paciente se torne progressivamente incapacitado por eventos isquêmicos e hemorrágicos repetidos, o que significa intervir em estágios angiográficos de Suzuki inferiores. Portanto, é fundamental que os estudos sobre (DMM) expandam continuamente as opções de manejo disponíveis para reduzir os eventos neurológicos prejudiciais frequentemente observados nessa população. Ao tratar um paciente com (DMM), é imperativo intervir precocemente para preservar a função e prevenir um declínio progressivo. Estudos futuros que ainda não foram publicados estão investigando a causa fisiopatológica da (DMM) e podem encontrar tratamentos médicos ou endovasculares potencialmente eficazes. No entanto, atualmente, a única modalidade de tratamento eficaz é a revascularização cirúrgica precoce.

Este artigo ajudará pediatras, neurologistas, neurocirurgiões e outros clínicos que estão envolvidos no cuidado de pacientes com essa rara entidade clínica.

## Referencias

- Agarwalla, P. K., Stapleton, C. J., Phillips, M. T., Walcott, B. P., Venteicher, A. S., & Ogilvy, C. S. (2014). Surgical outcomes following encephaloduroarteriosynangiosis in North American adults with moyamoya. *Journal of Neurosurgery*, *121*(6), 1394–1400. <https://doi.org/10.3171/2014.8.JNS132176>
- Ando, S., Tsutsui, S., Miyoshi, K., Sato, S., Yanagihara, W., Setta, K., Chiba, T., Fujiwara, S., Kobayashi, M., Yoshida, K., Kubo, Y., & Ogasawara, K. (2019). Cilostazol may improve cognition better than clopidogrel in non-surgical adult patients with ischemic moyamoya disease: subanalysis of a prospective cohort. *Neurological Research*, *41*(5), 480–487.
- Burke, G. M., Burke, A. M., Sherma, A. K., Hurley, M. C., Batjer, H. H., & Bendok, B. R. (2009). Moyamoya disease: a summary. *Neurosurgical Focus*, *26*(4), E11.
- Chiu, D., Shedden, P., Bratina, P., & Grotta, J. C. (1998). Clinical Features of Moyamoya Disease in the United States. *Stroke*, *29*(7), 1347–1351.
- Cho, H. J., Jung, Y. H., Kim, Y. D., Nam, H. S., Kim, D. S., & Heo, J. H. (2010). The different infarct patterns between adulthood-onset and childhood-onset moyamoya disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *82*(1), 38–40.
- Deng, X., Zhang, D., Zhang, Y., Wang, R., Wang, B., & Zhao, J. (2017). Moyamoya disease with occlusion of bilateral vertebral arteries and the basilar artery fed by the collateral vessels of vertebral arteries: A rare case report. *Journal of Clinical Neuroscience*, *42*, 116–118.
- Fujimura, M., & Tominaga, T. (2015). Diagnosis of Moyamoya Disease: International Standard and Regional Differences. *Neurologia Medico-Chirurgica*, *55*(3), 189–193.
- Fujimura, M., Niizuma, K., Inoue, T., Sato, K., Endo, H., Shimizu, H., & Tominaga, T. (2013). Minocycline Prevents Focal Neurological Deterioration Due to Cerebral Hyperperfusion After Extracranial-Intracranial Bypass for Moyamoya Disease. *Neurosurgery*, *74*(2), 163–170.
- Fukui, M. (1997). Guidelines for the diagnosis and treatment of spontaneous occlusion of the circle of Willis ('Moyamoya' disease). *Clinical Neurology and Neurosurgery*, *99*, S238–S240.
- Fukui, M., Kono, S., Sueishi, K., & Ikezaki, K. (2000). Moyamoya disease. *Neuropathology*, *20*(s1), 61–64.
- Fukuyama, Y., & Umezu, R. (1985). Clinical and cerebral angiographic evolutions of idiopathic progressive occlusive disease of the circle of willis ("Moyamoya" disease) in children. *Brain and Development*, *7*(1), 21–37.
- Hallemeier, C. L., Rich, K. M., Grubb, R. L., Chicoine, M. R., Moran, C. J., Cross, D. T., Zipfel, G. J., Dacey, R. G., & Derdeyn, C. P. (2006). Clinical Features and Outcome in North American Adults With Moyamoya Phenomenon. *Stroke*, *37*(6), 1490–1496.
- Hishikawa, T., Sugiu, K., & Date, I. (2016). Moyamoya Disease: A Review of Clinical Research. *Acta Medica Okayama*, *70*(4), 229–236.
- Jang, D.-K., Huh, P. W., & Lee, K.-S. (2016). Association of apolipoprotein E gene polymorphism with small-vessel lesions and stroke type in moyamoya disease: a preliminary study. *Journal of Neurosurgery*, *124*(6), 1738–1745.
- Kamada, F., Aoki, Y., Narisawa, A., Abe, Y., Komatsuzaki, S., Kikuchi, A., Kanno, J., Niihori, T., Ono, M., Ishii, N., Owada, Y., Fujimura, M., Mashimo, Y., Suzuki, Y., Hata, A., Tsuchiya, S., Tominaga, T., Matsubara, Y., & Kure, S. (2010). A genome-wide association study identifies RNF213 as the first Moyamoya disease gene. *Journal of Human Genetics*, *56*(1), 34–40.
- Khan, N., Dodd, R., Marks, M. P., Bell-Stephens, T., Vavao, J., & Steinberg, G. K. (2011). Failure of Primary Percutaneous Angioplasty and Stenting in the Prevention of Ischemia in Moyamoya Angiopathy. *Cerebrovascular Diseases*, *31*(2), 147–153.
- Kim, J. S. (2016). Moyamoya Disease: Epidemiology, Clinical Features, and Diagnosis. *Journal of Stroke*, *18*(1), 2–11.
- Kim, J.-M., Lee, S.-H., & Roh, J.-K. (2008). Changing ischaemic lesion patterns in adult moyamoya disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *80*(1), 36–40.
- Kuroda, S., & Houkin, K. (2008). Moyamoya disease: current concepts and future perspectives. *The Lancet Neurology*, *7*(11), 1056–1066.

- Lamônica, D. A. C., Ribeiro, C. da C., Ferraz, P. M. D. P., & Tabaquim, M. de L. M. (2016). Doença de Moyamoya: impacto no desempenho da linguagem oral e escrita. *CoDAS*, 28(5), 661–665.
- Li, Q., Gao, Y., Xin, W., Zhou, Z., Rong, H., Qin, Y., Li, K., Zhou, Y., Wang, J., Xiong, J., Dong, X., Yang, M., Liu, Y., Shen, J., Wang, G., Song, A., & Zhang, J. (2019). Meta-Analysis of Prognosis of Different Treatments for Symptomatic Moyamoya Disease. *World Neurosurgery*, 127, 354–361.
- Liao, X., Deng, J., Dai, W., Zhang, T., & Yan, J. (2017). Rare variants of RNF213 and moyamoya/non-moyamoya intracranial artery stenosis/occlusion disease risk: a meta-analysis and systematic review. *Environmental Health and Preventive Medicine*, 22(1).
- Lira, C., Zanini, M., & Hamamoto Filho, P. (2017). Moyamoya Syndrome Manifesting with Choreiform Movements. *Neuropediatrics*, 49(01), 080–081.
- Liu, W., Hitomi, T., Kobayashi, H., Harada, K. H., & Koizumi, A. (2012). Distribution of Moyamoya Disease Susceptibility Polymorphism p.R4810K in RNF213 in East and Southeast Asian Populations. *Neurologia Medico-Chirurgica*, 52(5), 299–303.
- Maeda, M., & Tsuchida, C. (1999). “Ivy Sign” on Fluid-Attenuated Inversion-Recovery Images in Childhood Moyamoya Disease. *American Journal of Neuroradiology*, 20(10), 1836–1838.
- Mikami, T., Suzuki, H., Komatsu, K., & Mikuni, N. (2019). Influence of Inflammatory Disease on the Pathophysiology of Moyamoya Disease and Quasi-moyamoya Disease. *Neurologia Medico-Chirurgica*, 59(10), 361–370.
- Miyatake, S., Touho, H., Miyake, N., Ohba, C., Doi, H., Saitsu, H., Taguri, M., Morita, S., & Matsumoto, N. (2012). Sibling cases of moyamoya disease having homozygous and heterozygous c.14576G>A variant in RNF213 showed varying clinical course and severity. *Journal of Human Genetics*, 57(12), 804–806.
- Nanba, R., Kuroda, S., Ishikawa, T., Houkin, K., & Iwasaki, Y. (2004). Increased Expression of Hepatocyte Growth Factor in Cerebrospinal Fluid and Intracranial Artery in Moyamoya Disease. *Stroke*, 35(12), 2837–2842.
- Ogawa, S., Ogata, T., Shimada, H., Abe, H., Katsuta, T., Fukuda, K., & Inoue, T. (2017). Acceleration of blood flow as an indicator of improved hemodynamics after indirect bypass surgery in Moyamoya disease. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 160, 92–95.
- Qin, Y., Ogawa, T., Fujii, S., Shinohara, Y., Kitao, S., Miyoshi, F., Takasugi, M., Watanabe, T., & Kaminou, T. (2015). High incidence of asymptomatic cerebral microbleeds in patients with hemorrhagic onset-type moyamoya disease: a phase-sensitive MRI study and meta-analysis. *Acta Radiologica*, 56(3), 329–338.
- Rafat, N., Beck, G. Ch., Peña-Tapia P. G., Schmiedek, P., & Vajkoczy, P. (2009). Increased Levels of Circulating Endothelial Progenitor Cells in Patients With Moyamoya Disease. *Stroke*, 40(2), 432–438.
- Seol, H. J., Wang, K.-C., Kim, S.-K., Hwang, Y.-S., Kim, K. J., & Cho, B.-K. (2005). Headache in pediatric moyamoya disease: review of 204 consecutive cases. *Journal of Neurosurgery: Pediatrics*, 103(5), 439–442.
- Smith, E. R., & Scott, R. M. (2012). Spontaneous occlusion of the circle of Willis in children: pediatric moyamoya summary with proposed evidence-based practice guidelines. *Journal of Neurosurgery: Pediatrics*, 9(4), 353–360.
- Starke, R. M., Komotar, R. J., & Connolly, E. S. (2009). Optimal surgical treatment for moyamoya disease in adults: direct versus indirect bypass. *Neurosurgical Focus*, 26(4), E8.
- Takagi, Y., Kikuta, K., Nozaki, K., & Hashimoto, N. (2007). Histological Features of Middle Cerebral Arteries From Patients Treated for Moyamoya Disease. *Neurologia Medico-Chirurgica*, 47(1), 1–4.
- Takagi, Y., Kikuta, K.-I., Sadamasa, N., Nozaki, K., & Hashimoto, N. (2006). Proliferative Activity through Extracellular Signal-regulated Kinase of Smooth Muscle Cells in Vascular Walls of Cerebral Arteriovenous Malformations. *Neurosurgery*, 58(4), 740–748.
- Wouters, A., Smets, I., Van den Noortgate, W., Steinberg, G. K., & Lemmens, R. (2019). Cerebrovascular events after surgery versus conservative therapy for moyamoya disease: a meta-analysis. *Acta Neurologica Belgica*, 119(3), 305–313.
- Yamashita, M., Tanaka, K., Matsuo, T., Yokoyama, K., Fujii, T., & Sakamoto, H. (1983). Cerebral dissecting aneurysms in patients with moyamoya disease. *Journal of Neurosurgery*, 58(1), 120–125.
- Yao, Z., & You, C. (2018). Effect of surgery on the long-term functional outcome of moyamoya disease: a meta-analysis. *Turkish Neurosurgery*.
- Yu, J., Shi, L., Guo, Y., Xu, B., & Xu, K. (2016). Progress on Complications of Direct Bypass for Moyamoya Disease. *International Journal of Medical Sciences*, 13(8), 578–587.
- Zhang, H., Zheng, L., & Feng, L. (2019). Epidemiology, diagnosis and treatment of moyamoya disease (Review). *Experimental and Therapeutic Medicine*.
- Zhao, J., Liu, H., Zou, Y., Zhang, W., & He, S. (2018). Clinical and angiographic outcomes after combined direct and indirect bypass in adult patients with moyamoya disease: A retrospective study of 76 procedures. *Experimental and Therapeutic Medicine*.
- Zhao, M., Gao, F., Zhang, D., Wang, S., Zhang, Y., Wang, R., & Zhao, J. (2017). Altered expression of circular RNAs in Moyamoya disease. *Journal of the Neurological Sciences*, 381, 25–31.