

Síndrome de Down associada à Síndrome de Moyamoya: Relato de caso

Down Syndrome associated to Moyamoya Syndrome: Case report

Síndrome de Down asociado al Síndrome de Moyamoya: Relato de caso

Recebido: 28/09/2022 | Revisado: 06/10/2022 | Aceitado: 11/10/2022 | Publicado: 15/10/2022

Caroline Storack Pacífico

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6025-3478>

Faculdades de Dracena, Brasil

E-mail: caroline.pacifico123@hotmail.com

Caroline Camargo Vianna

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6127-3457>

Faculdades de Dracena, Brasil

E-mail: carolvianna@yahoo.com.br

Carlos Alberto dos Santos Filho

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6271-3925>

Faculdades de Dracena, Brasil

E-mail: carlos_casf@hotmail.com

Rafael Marques Franco

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9712-7619>

Centro de Diagnóstico de Dracena, Brasil

E-mail: rafaelmarquesfranco@gmail.com

Resumo

A Síndrome de Moyamoya (SMM) é uma condição cerebrovascular rara, que acomete principalmente pessoas de origem japonesa, no sexo feminino. Moyamoya é um termo de origem japonesa que significa “nevoeiro”, devido aos achados angiográficos em que são formados vasos colaterais com alterações do fluxo. Há a possibilidade de estenose bilateral e progressiva, com consequente oclusão da porção distal da artéria carótida interna e seus ramos, sendo comum achados de trombozes, isquemias transitórias de repetição e hemorragias intraparenquimatosas. Por se tratar de uma doença rara, de etiologia não descrita totalmente e por suas repercussões clínicas, este caso visa estudar esta patologia e sua inclusão como diagnóstico diferencial de déficit neurológico súbito, com hipótese de acidente vascular cerebral (AVC) em pacientes jovens, especialmente em portadores Síndrome de Down (SD). Com isso, através do diagnóstico precoce e seu consequente tratamento, pode-se obter um melhor prognóstico, acarretando assim melhor qualidade de vida do paciente e de seus familiares e reduzindo o risco de recorrência.

Palavras-chave: Síndrome de Down; Síndrome de Moyamoya; Doença cerebrovascular; Acidente Vascular Cerebral Isquêmico.

Abstract

Moyamoya syndrome (MMS) is a rare cerebrovascular condition that primarily affects female people of Japanese origin. Moyamoya is a term of Japanese origin meaning "fog", due to the angiographic findings in which collateral vessels are formed with changes in flow. There is the possibility of bilateral and progressive stenosis, with consequent occlusion of the distal portion of the internal carotid artery and its branches, and thrombosis, transient repeated ischemia, and intraparenchymal hemorrhages are common findings. Because it is a rare disease, of an etiology not fully described, and because of its clinical repercussions, this case aims to study this pathology and its inclusion as a differential diagnosis of sudden neurological deficit, with a hypothesis of stroke in young patients, especially in carriers of Down Syndrome (DS). Thus, through early diagnosis and its consequent treatment, a better prognosis can be obtained, thus entailing a better quality of life for the patient and his family, and reducing the risk of recurrence.

Keywords: Down Syndrome; Moyamoya Syndrome; Cerebrovascular Disease; Ischemic Stroke.

Resumen

El Síndrome de Moyamoya (SMM) es una condición cerebrovascular rara, que afecta principalmente personas de origen japonés, sobre todo a las mujeres. Moyamoya es un término de origen japonés que significa “niebla”, debido a los hallazgos angiográficos en que se forman vasos colaterales con cambios de flujo. Existe la posibilidad de estenosis bilateral y progresiva, con consecuente oclusión de la porción distal de la arteria carótida interna y sus ramas, siendo común hallazgos de trombozes, isquemias transitorias de repetición y hemorragias intraparenquimatosas. Por tratarse de una enfermedad rara, de etiología no descrita totalmente y por sus repercusiones clínicas, este caso busca estudiar esta patología y su inclusión como diagnóstico diferencial de déficit neurológico repentino, con hipótesis de accidente cerebrovascular (ACV) en pacientes jóvenes, especialmente en portadores Síndrome de Down (SD). Con eso, a través

del diagnóstico precoz y su consecuente tratamiento, se puede obtener un mejor pronóstico, acarreado así mejor calidad de vida del paciente y de sus familiares y reduciendo el riesgo de recurrencia.

Palabras clave: Síndrome de Down; Síndrome de Moyamoya; Enfermedad cerebrovascular; Accidente Cerebrovascular Isquémico.

1. Introdução

A Síndrome de Moyamoya (SMM) é uma condição cerebrovascular rara, que acomete principalmente pessoas de origem japonesa, mas tem distribuição universal, com incidência maior na primeira década de vida (50% na idade pré-escolar), e maior frequência no sexo feminino (Lima, et al, 2006; Roque, 2016; Amlie-Lefond, et al, 2011; Currie, et al, 2011).

É caracterizada por oclusão e estenose bilateral e progressiva da porção distal da artéria carótida interna e seus ramos, com desenvolvimento compensatório de vasos colaterais dilatados e frágeis. Como consequência podem ocorrer trombozes, isquemias transitórias de repetição e hemorragias intraparenquimatosas. (Lima, et al, 2006; Roque, 2016; Adamo, et al, 2001)

Moyamoya é um termo de origem japonesa que significa algo nebuloso, devido aos achados angiográficos. Os vasos “moyamoya” representam colaterais desenvolvidos pela hemodinâmica cerebral com alterações do fluxo, para manter a função com o mínimo de deficiência neurológica (Lima, et al, 2006; Adamo, et al, 2001; Bersano, et al, 2016).

A estenose se deve a um aumento fibrocelular da íntima e trombose intra-luminal. A etiologia da doença ainda é pouco relatada, mas estudos demonstram aumento de fatores de crescimento e mediadores inflamatórios no líquido, e alguns autores tem sugerido causas infecciosas e/ou genéticas, como na Síndrome de Down (SD) com a alteração em alguns fenótipos HLA (Adamo, et al, 2001).

Seu diagnóstico é feito através de exames de imagem como a angiografia e ressonância magnética com presença de eventos isquêmicos ou hemorrágicos. O tratamento é cirúrgico visando reduzir o risco de novos eventos isquêmicos (Vetrano, et al, 2021).

Por se tratar de uma doença rara e de difícil diagnóstico, associada a presença da SD neste caso, optamos em descreve-los para melhor elucidação desta patologia e nos seus diagnósticos em portadores de déficit motor súbito.

O objetivo do presente artigo é apresentar um relato o caso de um paciente, adulto jovem, portador de Síndrome de Down e da Síndrome de Moya-moya.

2. Metodologia

Este trabalho se trata de um estudo observacional descritivo de relato de caso (Yin, 2015). As informações contidas neste trabalho foram obtidas por meio de revisão do histórico médico registrado (prontuário e exames). Foi realizado uma revisão da literatura por meio da pesquisa de artigos científicos dos últimos 22 anos na base de dados MEDLINE através do portal PubMed onde foram escolhidos àqueles semelhantes ao caso descrito para compor a discussão do estudo.

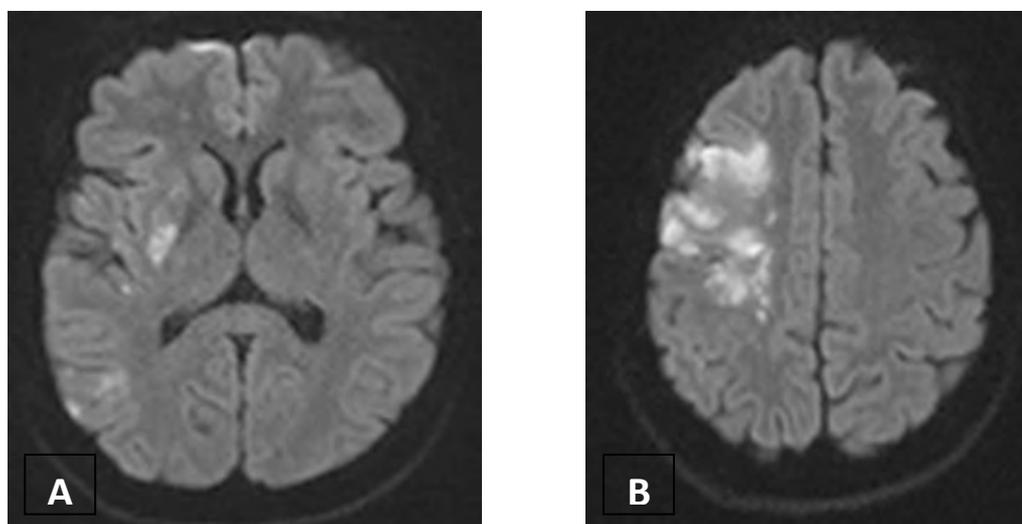
Foi submetido à avaliação com consequente autorização do Comitê de Ética em Pesquisa 8083 – Faculdade Ceres – FACERES, sob o número 52148221.9.0000.8083, assim como também foi assinado o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido pelo paciente/responsável legal.

3. Relato de Caso

Paciente, sexo feminino, 35 anos de idade, brasileira, cor branca, portador de Síndrome de Down, hipertireoidismo e Síndrome do Anticorpo Antifosfolípide. Paciente chega em Pronto Atendimento Médico, apresentando hemiparesia à esquerda súbita, juntamente com disartria e epigastralgia. O quadro evoluiu para rebaixamento do nível de consciência. Foi realizada Tomografia Computadorizada de crânio sem contraste que não evidenciou alterações estruturais ou sinais de sangramento.

Após estabilização e melhora do nível de consciência, foi orientada que a mesma fizesse acompanhamento ambulatorial com Neurologista. Após 6 dias do início do quadro, em consulta com especialista a mesma apresentou piora de hemiparesia à esquerda, sendo solicitado a realização de Ressonância Magnética de crânio e exames laboratoriais. A Ressonância Magnética evidenciou áreas de isquemia de origem tromboembólica (Figura 1) e características de padrão Moya-moya (Figura 2), que foi posteriormente confirmada pela Angiorressonância magnética arterial por apresentar estenoses suboclusivas no segmento comunicante das artérias carótidas internas e hipertrofia de ramos piais perfurantes na cisterna suprasselar, compatível com padrão Moya-moya (Figura 3). Paciente foi encaminhada para serviço terciário, para avaliação da Neurocirurgia. No momento segue com melhora clínica, em uso de medicações antiagregantes plaquetários e antilipêmicos, sendo acompanhada por equipe multiprofissional (neurologista, hematologista, endocrinologista, fisioterapeuta e fonoaudióloga), sem novos eventos em 18 meses de acompanhamento.

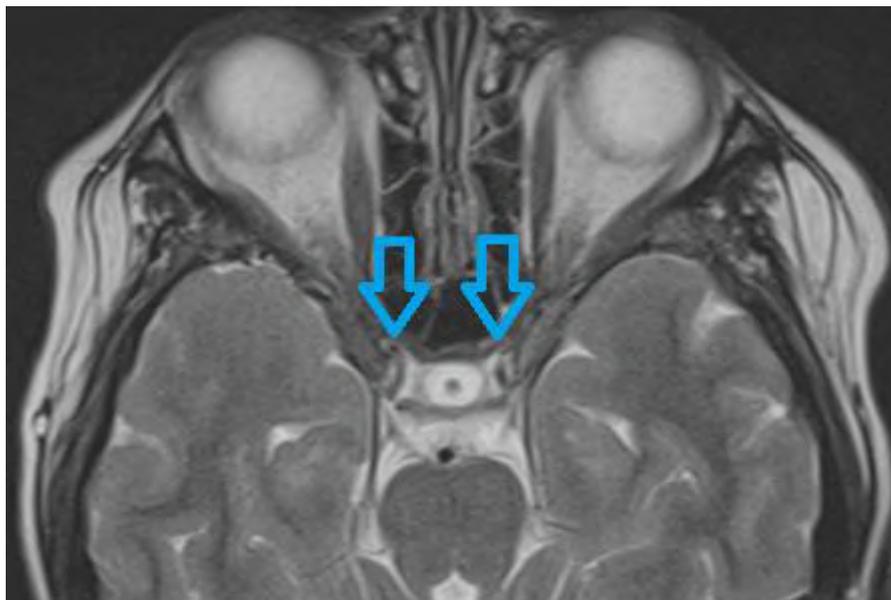
Figura 1 (A e B) - Ressonância magnética, sequência difusão axial.



Fonte: Centro de Diagnóstico de Dracena – CDD.

Na Figura 1 (A e B) é possível visualizar múltiplas isquemias recentes (restrição à difusão) em parte dos territórios superficial e profundo de irrigação da artéria cerebral média direita, sugerindo mecanismo tromboembólico, com comprometimento nas convexidades frontoparietal e temporal, do aspecto posterior da ínsula e da profundidade cerebral (mais evidente no aspecto posterior do putâmen), sobretudo nos giros frontais médio e pré-central deste lado, com certo efeito de massa caracterizado por apagamento dos sulcos entre os giros corticais locais.

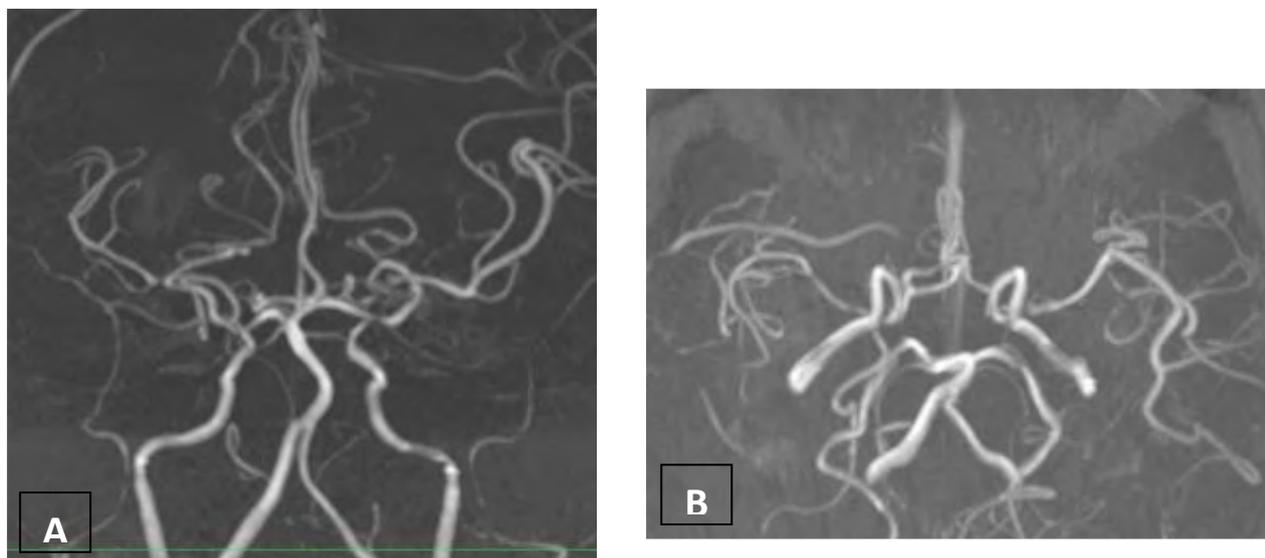
Figura 2 – Ressonância magnética, sequência T2 axial.



Fonte: Centro de Diagnóstico de Dracena – CDD

Na Figura 2 visualiza-se um afilamento com aparente estenose suboclusiva no segmento oftálmico / comunicante das artérias carótidas internas representadas pelas setas.

Figura 3 (A e B) – Angiorressonância magnética arterial – sequência 3D-TOF axial e coronal.



Fonte: Centro de Diagnóstico de Dracena – CDD.

Na Figura 3 (A e B) é visualizado estenose suboclusiva no segmento comunicante das artérias carótidas internas e hipertrofia de ramos piais perfurantes na cisterna supraselar.

4. Discussão

A Síndrome de Moyamoya (SMM) é uma doença cerebrovascular progressiva rara, que acomete principalmente

peessoas de origem japonesa, no sexo feminino. Caracterizada por circulação colateral arterial proeminente com alterações esteno-oclusivas em na porção terminal da artéria carótida interna (ACI), artéria cerebral média (ACM) e/ou na porção proximal da artéria cerebral anterior (ACA). “Moyamoya” é uma palavra de origem japonesa que significa obscuro, nebuloso, nuvem de fumaça no ar, que faz alusão às características de imagem da circulação colateral (Angie, et al, 2021; Kim, 2016; Silva & Ribeiro, 2020).

A expressão SMM é usada quando coexistem angiogênese patológica e outros distúrbios geneticamente transmitidos como a Síndrome de Down (SD), doença vascular associado ao colágeno (Síndrome do Anticorpo Antifosfolípide), doenças da tireoide, anemia falciforme e neurofibromatose. Em aproximadamente 10% dos indivíduos com SMM, é encontrado vários loci genéticos de caráter familiar, incluindo 3p24-26, 6q25, 8q23, 10q23.31, 12p12, e 17q25, o que sugerem associação de fatores genéticos no desenvolvimento da estenose vascular e angiogênese desta patologia. Juntamente com esses fatores, algumas doenças infecciosas podem propiciar o dano vascular e induzir a angiogênese patológica (Bang, et al, 2016; Guey, et al, 2015).

O mecanismo fisiopatológico envolve citocinas e seus polimorfismos, incluindo o fator de crescimento vascular endotelial, fator de crescimento de fibroblasto, fator de crescimento derivado de plaquetas e fator de crescimento de hepatócitos. Estas citocinas estão relacionadas à remodelação vascular e angiogênese, tais como as metaloproteinasas da matriz e seus inibidores, fator induzível por hipóxia-1 α (HIF-1 α) e a proteína 1 de ligação ao ácido retinóico celular (CRABP-1), que estão relacionadas com a inflamação e sinalização celular (Bang, et al, 2016; Guey, et al, 2015).

Outro mecanismo proposto é a ação dos retinoides na atenuação da migração de células de músculo liso estimulada por fator de crescimento e sua proliferação, e a ação do CRABP-1 que regula negativamente a atividade do ácido retinóico, promovendo assim a disfunção endotelial devido a ação exacerbada dos fatores de crescimento vascular endotelial mediados pelo CRABP-1 (Bang, et al, 2016).

A disfunção endotelial é responsável pela desregulação do tônus vascular, adesão celular, formação de trombo, proliferação de células musculares lisas e inflamação da parede do vaso, propiciando assim o espessamento fibrocelular da íntima e ondulação irregular das lâminas elásticas internas, acarretando em estenose, oclusão e formação microaneurismas (Bang, et al, 2016).

A microvascularização cortical, caracterizada por densidade e diâmetro microvasculares substancialmente aumentados, é sugerido como um achado específico em SMM. Esses vasos basais e corticais podem representar mecanismos compensatórios para o fluxo sanguíneo cerebral reduzido ou a neovascularização ativa aberrantes da oclusão vascular (Bang, et al, 2016). A progressão dessas alterações segue um curso típico que classificam a SMM em estágios com base nos achados no exame de angiografia, conforme Classificação de Suzuki (tabela 1).

Tabela 1	CLASSIFICAÇÃO ANGIOGRÁFICA DE PROGRESSÃO SUZUKI
Estágio 1	Estreitamento das artérias carótidas internas
Estágio 2	Desenvolvimento de vasos colaterais de moyamoya profundos
Estágio 3	Intensificação de vasos de moyamoya e estreitamento da artéria carótida interna
Subestágio 3A	Não enchimento parcial das artérias cerebrais anteriores e das artérias cerebrais médias
Subestágio 3B	Preservação parcial das artérias cerebrais anteriores e das artérias cerebrais médias
Subestágio 3C	Ausência completa das artérias cerebrais anteriores e das artérias cerebrais médias
Estágio 4	Desenvolvimento de vasos colaterais transdurais originais da artéria carótida externa
Estágio 5	Progressão dos vasos colaterais transdurais e redução de vasos de moyamoya
Estágio 6	Oclusão total da artéria carótida interna e desaparecimento dos vasos colaterais de moyamoya

O estadiamento angiográfico de Suzuki da SMM é útil para compreender o perfil temporal da patologia básica em

cada paciente. Este estadiamento angiográfico não representa a gravidade da SMM, mas indica um processo de reorganização compensatória intrínseca da SMM. O início das alterações esteno-oclusivas na região terminal da artéria carótida interna e o subsequente desenvolvimento de vasos de moyamoya são os achados característicos do estágio inicial da SMM (estágios 1-3), enquanto o desenvolvimento compensatório de anastomose transdural / transcraniana da artéria carótida externa e o subsequente desaparecimento dos vasos moyamoya representam o estágio tardio (estágios 4-5), levando finalmente ao desaparecimento da artéria carótida interna intracraniana (estágio 6). Esse processo de reorganização fisiológica de “conversão carótida interna-carótida externa” representa o curso natural da SMM (Hayashi, et al, 2010; Nv, 2019).

As manifestações clínicas são ligeiramente diferentes de acordo com a idade de início. Ataques isquêmicos são mais frequentes na população pediátrica, enquanto os pacientes adultos podem ter ataques isquêmicos, sangramento intracraniano ou ambos (Vetrano, et al, 2021; Fonseca, et al, 2021).

O diagnóstico baseia-se então na avaliação de sinais clínicos de eventos isquêmicos ou hemorrágicos que a SMM propicia, em conjunto com exames de imagem como a angiografia (Kim, 2016; Vetrano, et al, 2021).

Com uma melhor compreensão da fisiopatologia da SMM, abordagens não cirúrgicas direcionadas à patogênese da SMM podem estar disponíveis para interromper ou retardar a progressão desta doença. As estratégias possíveis incluem a segmentação de fatores de crescimento, ácido retinóico e células-tronco (Bang, et al, 2016).

Devido à natureza progressiva da doença, o tratamento cirúrgico da SMM deve ser considerado para pacientes sintomáticos. Para pacientes pediátricos, o diagnóstico precoce e a intervenção ativa antes que ocorra dano cerebral irreversível são obrigatórios. A revascularização cirúrgica é uma modalidade de tratamento eficaz para prevenir ataques isquêmicos e hemorrágicos (Lee, et al, 2011; Lamônica, et al, 2016; Takanashi, 2011).

O tratamento cirúrgico geralmente é baseado na revascularização direta e indireta, visando na melhoria da hemodinâmica cerebral e na redução da rede colateral patológica desenvolvimento, reduzindo assim o risco de novos eventos isquêmicos; além disso, o bypass parece prevenir também novas hemorragias em pacientes adultos (Vetrano, et al, 2021; Silva, et al, 2014).

Nosso paciente apresentava também, como patologias de base, o hipertireoidismo e a Síndrome do Anticorpo Antifosfolípide, ambas patologias de origem autoimunes, que potencializam a ocorrência de eventos isquêmicos.

Dessa forma, a SMM como diagnóstico etiológico do AVC isquêmico em pacientes jovens, sobretudo em pacientes com Síndrome de Down, deve entrar no raciocínio clínico e motivar investigação adequada visto que o seu acompanhamento e tratamento podem reduzir o risco de recorrência ou mesmo do primeiro evento isquêmico e evitar, conseqüentemente, o aparecimento de déficits neurológicos permanentes, o que reflete na qualidade de vida e sobrevida dos pacientes, com importante impacto na saúde pública e privada (Kuroda & Houkin, 2008).

5. Conclusão

Por ser uma doença rara, de etiologia ainda desconhecida e com repercussões clínicas de grande impacto neurológico, é fundamental seu diagnóstico precoce, principalmente em pacientes jovens com déficit motor e suspeita de eventos isquêmicos e hemorrágicos. Com o aprofundamento teórico da SMM e seu reconhecimento em estágio inicial é possível intervenções precoces que propiciem melhor prognóstico da patologia e qualidade de vida do paciente e seus familiares.

Como sugestão para os futuros trabalhos, é de extrema importância que enfatizem a importância da SMM como diagnóstico etiológico em AVC isquêmico em pacientes jovens, para um diagnóstico precoce dessa doença rara.

Referências

- Adamo, J.Jr, Paradela, M.V.D.H & Horigushi, M. (2001). Doença cerebrovascular oclusiva crônica (moyamoya): relato de caso. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 59(2B), 435-439. 10.1590/S0004-282X2001000300024
- Amlie-Lefond, C., Zaidat, O.O. & Lew, S.M. (2011). Moyamoya disease in early infancy: case report and literature review. *Pediatr Neurol*, 44(4), 299-302. 10.1016/j.pediatrneurol.2010.10.016
- Angie, Z., Nolan, B., Barry, C., Jessica, K.C., Ransom, R.C. & Frank, P.K.H. (2021). Updates in the management of moyamoya disease. *Interdisciplinary Neurosurgery*, 23, 100976. 10.1016/j.inat.2020.100976
- Bang, O.Y., Fujimura, M. & Kim, S.K. (2016). The Pathophysiology of Moyamoya Disease: An Update. *J Stroke*, 18(1), 12-20. 10.5853/jos.2015.01760
- Bersano, A., Guey, S., Bedini, G., Naca, S., Hervé, D., Vajkoczy, P. et al. (2016). Research progresses in understanding the pathophysiology of Moyamoya disease. *Cerebrovasc Dis*, 41(3-4), 105-18. 10.1159/000442298
- Currie, S., Raghavan, A., Batty, R., Connolly, D.J.A. & Griffiths, P.D. (2011). Childhood Moyamoya disease and Moyamoya syndrome: a pictorial review. *Pediatr Neurol*, 44(6), 401-13. 10.1016/j.pediatrneurol.2011.02.007
- Fonseca, G. S. G. B., França, C. N. L., Fontoura, E. A. F., Coelho, C. N. do N., & Silva, A. C. e. (2021). Doença de moyamoya: um relato de caso de um brasileiro de 46 anos de idade. *JBNC – Jornal Brasileiro de Neurocirurgia*, 32(1), 101–109. 10.22290/jbnc.v32i1.1949
- Guey, S., Tournier-Lasserre, E., Hervé, D. & Kossorotoff, M. (2015). Moyamoya disease and syndromes: from genetics to clinical management. *Appl Clin Genet*, 8, 49-68. 10.2147/2FTACG.S42772
- Hayashi, T., Shirane, R., Fujimura, M. & Tominaga T. (2010). Postoperative neurological deterioration in pediatric Moyamoya disease: watershed shift and hyperperfusion. *J Neurosurg Pediatr*, 6(1), 73-81. 10.3171/2010.4.PEDS09478
- Kim, J.S. (2016). Moyamoya Disease: Epidemiology, Clinical Features, and Diagnosis. *Journal of stroke*. 18 (1), 2-11. 10.5853/jos.2015.01627
- Kuroda, S. & Houkin, K. (2008). Moyamoya disease: current concepts and future perspectives. *Lancet Neurol*, 7(11), 1056-66. 10.1016/S1474-4422(08)70240-0
- Lamônica, D.A.C., Ribeiro, C.C., Ferraz, P.M.D.P. & Tabaquim, M.L.M. (2016). Doença de Moyamoya: impacto no desempenho da linguagem oral e escrita. *CoDAS*, 28(5), 661-665. 10.1590/2317-1782/20162016010
- Lee, J.Y., Phi, J.H., Wang, K.C., Cho, B.K., Shin, M.S. & Kim, S.K. (2011). Neurocognitive profiles of children with Moyamoya disease before and after surgical intervention. *Cerebrovasc Dis*, 31(3), 230-7. 10.1159/000321901
- Lima, T.T.F., Gallo, P., Raupp, S.F., Mendonça, R. & Soares, V.B. (2006). Doença de moyamoya: relato de caso e revisão de literatura brasileira. *Arq. Bras. Neurocir*, 25(1), 34-39. 10.1055/s-0038-1625480
- Nv, X. (2019). Hemorrhagic Factors of Moyamoya Disease. *American Journal of Neuroradiology*, 40 (10), 1672-1673. 10.3174/ajnr.A6217
- Roque, J.R.F.N. (2016). *Doença de Moyamoya: Série de casos e revisão da literatura*. Dissertação (Mestrado em Medicina), Clínica Universitária de Imagiologia, Universidade de Lisboa, Portugal
- Silva, C.O.G. & Ribeiro, R.S. (2020). Doença de Moyamoya: um relato de caso. *Braz. J. Hea. Rev. Curitiba*, 6(3), 16431-16439. 10.34119/bjhrv3n6-065
- Silva, C.R., Castro-Flores, J.A., Roelke, C.E., Toita, M.H., Souza, R.B., Aguiar, U.P. et al. (2014). Revascularização cerebral na doença de moyamoya. *Arq Bras Neurocir*, 33(3),266-72. 10.1055/s-0038-1626224
- Takanashi, J. (2011). Moyamoya disease in children. *Brain Dev*, 33(3), 229-34. 10.1016/j.braindev.2010.09.003
- Vetrano, I.G., Bersano, A., Canavero, I., Restelli, F., Raccuia, G., Ciceri, E.F. et al. (2021). Characteristics of Moyamoya Disease in the Older Population: Is It Possible to Define a Typical Presentation and Optimal Therapeutical Management? *J Clin Med*,10(11), 2287. 10.3390/jcm10112287
- Yin, R.K. (2015). *O estudo de caso*. Bookman.