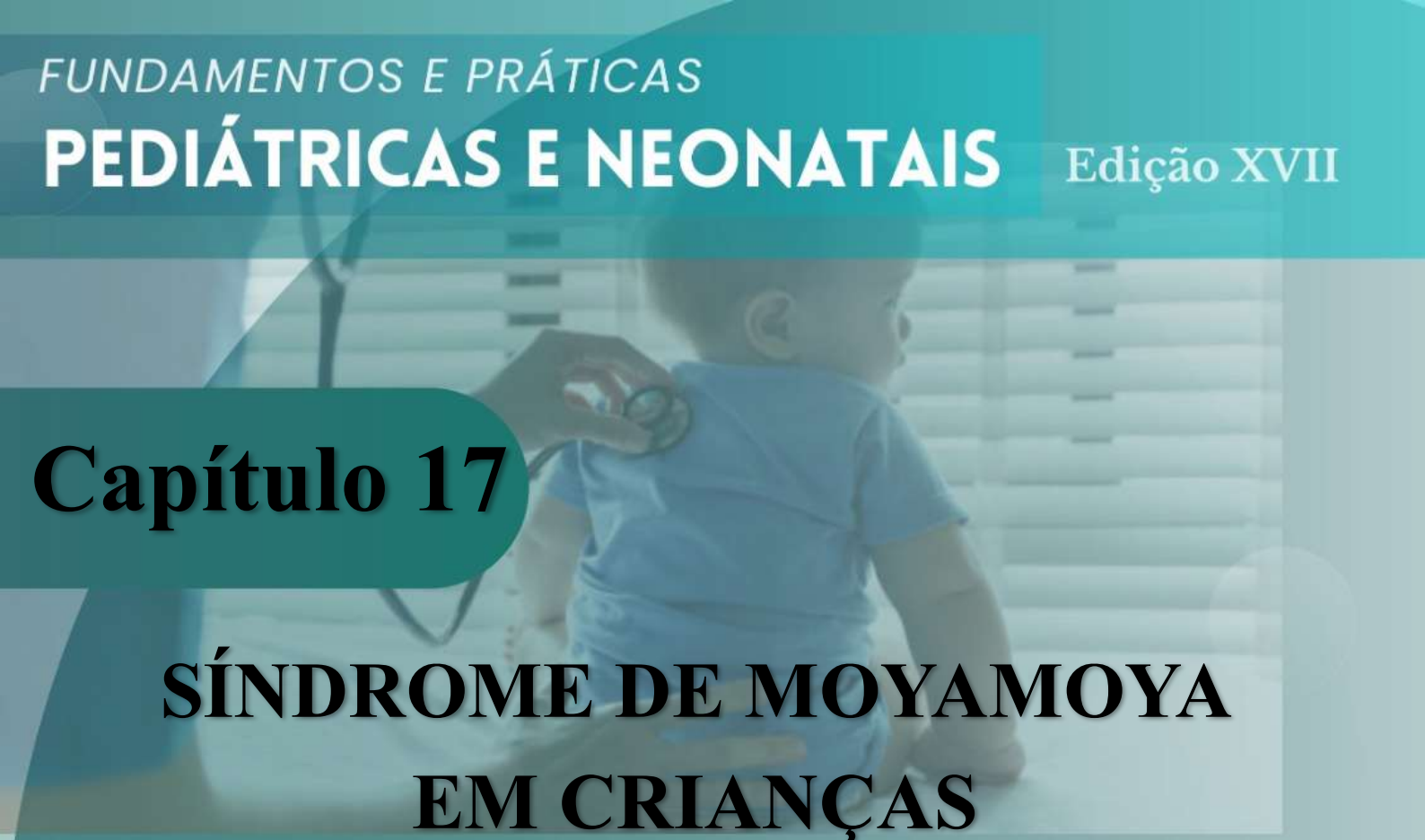
FUNDAMENTOS E PRÁTICAS
PEDIÁTRICAS E NEONATAIS Edição XVII



Capítulo 17

SÍNDROME DE MOYAMOYA EM CRIANÇAS

HELENA BERNIERI LIZOTT[1]
FERNANDA NYARI ZBOROWSKI[1]
GABRIEL MARCHIORO[1]
IZADORA LUIZA KUNZLER[1]
LARA FABIAN DE MOURA[1]
LAURA GASPARIN SCALCO[1]
LAURA VARGAS HALMANN[1]
PIETRA NAZARI[1]

1. Discente – Medicina na Universidade de Passo Fundo.

Doi 10.59290/978-65-6029-125-6.17

Palavras Chave: *Doença cerebrovascular; Angiogênese; Doença de Moyamoya.*

EDITORA PASTEUR

INTRODUÇÃO

A Síndrome de *Moyamoya* é uma doença cerebrovascular oclusiva crônica, caracterizada por estenose idiopática progressiva ou oclusão das artérias do sistema nervoso central (SNC), provocando tromboses, isquemias transitórias de repetição e hemorragias intraparenquimatosas. Trata-se de uma doença rara que acomete com maior frequência pessoas de origem japonesa, sendo a forma mais comum de doença cerebrovascular pediátrica em países do Leste Asiático, mas tem distribuição universal, iniciando-se em idade pré-escolar (ADAMO JUNIOR *et al*., 2001).

Apesar de haver avanços significativos nas pesquisas, a etiologia e os gatilhos fisiopatológicos precisos para progressão exata da doença de Moyamoya permanecem ainda desconhecidos. Evidências sugerem diversas vias patogênicas, incluindo angiogênese, genética, sistema imunológico e inflamação, sendo geralmente considerada uma condição multifatorial. Os fatores genéticos desempenham papel importante, com várias mutações genéticas identificadas nos portadores de *Moyamoya* (DEMARTINI JR. *et al.,* 2022).

Os principais sintomas incluem ataques isquêmicos transitórios, acidente vascular cerebral isquêmico, hemorragia intracraniana e, em consequência desses quadros, dor de cabeça, convulsões, alterações cognitivas e distúrbios de movimento. Estes sintomas podem variar dependendo da idade e da progressão da doença (DEMARTINI JR. *et al.,* 2022).

Dessa forma, a síndrome de Moyamoya é uma condição devastadora que pode apresentar uma significativa morbimortalidade na vida das crianças. Portanto, este capítulo oferece uma visão abrangente e necessária sobre essa patologia.

EPIDEMIOLOGIA

Sabe-se que Doença de *Moyamoya* (DM) e Síndrome de *Moyamoya* (SM) possuem definições dessemelhantes, a saber que DM refere-se a achados angiográficos de moyamoya que podem ter suscetibilidades genéticas, mas sem condições associadas, conhecida como moyamoya primária ou idiopática. Já a SM, refere-se a pacientes com achados angiográficos que possuem condições médicas associadas, como, por exemplo, arteriosclerose (SUWANWELA, 2023).

A prevalência associada a DM e SM varia de acordo com a localização geográfica, sendo mais presente nos países do Leste Asiático, principalmente no Japão, China e Coreia. A DM acomete tanto homens quanto mulheres, porém existe uma predominância feminina, sendo afetadas duas vezes mais (SUWANWELA, 2023). Além disso, há uma distribuição bimodal de idade, frequentemente na 1ª ou 4ª década de vida, sendo os que se apresentam na 1ª década os que possuem eventos isquêmicos, como ataques isquêmicos transitórios ou acidentes vasculares cerebrais, mais comuns. Em contrapartida, os adultos apresentam mais comumente eventos hemorrágicos, por conta disso, o tempo até o diagnóstico é normalmente mais longo em pacientes pediátricos. Assim como, há uma incidência relativamente alta de ocorrência familiar, que representa aproximadamente 15% dos pacientes (SMITH, 2009).

FISIOPATOLOGIA

A etiologia da SM permanece um mistério, mas associações com genes foram descobertas nos estudos mais recentes. A síndrome se associa com múltiplas condições, que implicam na possibilidade de diversos processos fisiopatoló-

gicos que levam às anormalidades vasculares. O componente genético da SM é fortemente sugerido pela alta incidência na população japonesa, juntamente com o histórico familiar da mesma doença em 10 a 15% dos casos. As principais evidências sugerem que o principal fator genético envolvido é a mutação no gene RNF213 no cromossomo 17q25.3, especialmente nas populações asiáticas. Muitos trabalhos sugerem ligação com outros genes e a principal forma de herança parece ser autossômica dominante. A epigenética tende a ser um fator que corrobora a transmissão maternal elevada (SUWANWELA, 2023).

Existem muitas condições clínicas que frequentemente se associam com a SM. Doenças que afetam o polígono de Willis, como aterosclerose, tumores cerebrais e traumatismo craniano, foram rotineiramente observadas. Anemia falciforme, betatalassemia, esferocitose hereditária e anemia de Fanconi são as principais condições hematológicas encontradas em conjunto com SM. Doenças autoimunes (lúpus eritematoso sistêmico, vasculopatias, doença de graves e DM1) e outras síndromes genéticas (como Down, Marfan e neurofibromatose) também são observadas. Por fim, existem associações menos comuns, mas presentes, como vasculopatias extracranianas (coarctação da aorta e doença cardíaca congênita), doenças metabólicas e distúrbios renais (SUWANWELA, 2023).

Os processos fisiopatológicos que levam à estenose arterial e colateralização dos pequenos vasos estão ligados ao espessamento da parede dos vasos e processo de angiogênese. As mudanças vasculares da *Moyamoya* podem estar relacionadas com resposta inflamatória comprometida ou defeitos nos mecanismos de reparo celular. Pacientes com essa síndrome tendem a apresentar altos níveis de fator de crescimento de hepatócitos, que é um forte indutor de angiogênese, no glomo carotídeo e no líquor. Os principais achados patológicos da doença são aneurismas, estenose vascular e áreas de infarto, além de vasos colaterais (SUWANWELA, 2023).

QUADRO CLÍNICO

A SM foi primeiramente definida como uma hipoplasia das carótidas internas direita e esquerda. O termo "*Moyamoya*", palavra japonesa para "nebuloso", foi adotado após sucessivos estudos radiológicos, nos quais visualizou-se neoangiogênese compensatória à estenose das carótidas supracitadas (DEMARTINI JR. *et al.,* 2022). Essa oclusão é progressiva e não aterosclerótica dependente. O quadro clínico é consequência dessa hipoperfusão cerebral bihemisférica (DEMARTINI JR. *et al.,* 2022). O quadro unilateralmente não exclui o diagnóstico, pois ela pode evoluir para bilateral (AKIMOTO *et al.,* 2022).

Conforme aumenta a estenose, maior é o fluxo sanguíneo deslocado às colaterais formadas, causando estresse hemodinâmico e inclusive hemorragia intracraniana (DEMARTINI JR. *et al.,* 2022). As manifestações clínicas podem ocorrer em qualquer idade, visto que a doença não é exclusiva da população pediátrica (DEMARTINI JR. *et al.,* 2022).

As primeiras manifestações podem variar entre um quadro agudo e urgente, como o Acidente Isquêmico Transitório (AIT), hemorragias intracranianas, crises epilépticas, infarto cerebral, distúrbios do movimento ou sintomas que variam de subagudos a crônicos, como cefaleia; sinais focais vão variar através da área específica lesionada. Em crianças, a recorrência do quadro agudo é vista por AITs e em adultos, pelo Acidente Vascular Cerebral (AVC) isquêmico ou hemorrágico (DEMARTINI JR. *et al.,* 2022).

Desordens do movimento ocorrem em 3-4% das crianças com a Síndrome. Apresentam variações de coreia-balismos, uni ou bilaterais, crises convulsivas focais, generalizadas (quando agudas, pelo estado de mal epiléptico) e, mioclonias e ataxias, essas mais raras de acontecer (DEMARTINI JR. *et al.,* 2022).

PROGNÓSTICO

É visto que a história natural da DM possui uma taxa de variabilidade alta, já que não se compreende totalmente acerca dessa patologia. Alguns pacientes possuem curso progressivo com diversos acidentes vasculares cerebrais (AVC) e incapacidade no primeiro ano de diagnóstico, já outros demonstram evolução gradual da doença, com déficits neurológicos crescendo lentamente e períodos sem sintomas. Por outro lado, pacientes não tratados irão agravar inevitavelmente, com instabilidade clínica e exames angiográficos não favoráveis, apenas com a formação de vasos colaterais suficientes irão atingir a estabilidade clínica (SMITH, 2009).

Ademais, diversos fatores determinam o prognóstico geral de pacientes acometidos com a doença, são eles: a rapidez e extensão da oclusão vascular, a capacidade de desenvolver circulação colateral eficaz, idade de início dos sintomas, gravidade dos déficits neurológicos apresentados e o seu grau de incapacidade e a extensão do infarto observado em estudos de tomografia computadorizada ou ressonância magnética no momento da apresentação inicial (SMITH, 2009).

Perante o exposto, pacientes com déficits neurológicos relacionados ao AVC possuem tendência a piores resultados funcionais, com mais dificuldades nas atividades diárias. Além disso, a extensão da oclusão possui prognóstico mais relevante do que a idade de início dos sintomas, assim como se a revascularização cirúrgica for realizada antes do infarto, a evolução do caso tende a ser benéfica mesmo com alterações graves na angiografia. Entretanto, é de extrema importância conscientizar de que a patologia não tratada, pode levar a processos angiográficos e sintomas clínicos deteriorantes e, consequentemente, déficits neurológicos irreversíveis (SMITH, 2009).

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da DM é feito através de exames de imagem, sendo a Angiografia de Subtração Digital o padrão ouro. A doença é definida na angiografia pela presença de estenose ou oclusão da porção terminal da artéria carótida interna ou das porções proximais da artéria cerebral anterior e/ou média, desenvolvimento de uma rede anormal de vasos perto das lesões estenosadas ou oclusivas na fase arterial. A angiografia também permite identificar aneurismas e outras malformações arteriovenosas. Mesmo sendo o exame padrão ouro para diagnóstico, acaba sendo feito de forma restrita em situações específicas como incerteza diagnóstica, progressão da vasculopatia durante estudo evolutivo com meios não invasivos, avaliação pré e pós cirúrgica (ROQUE, 2016).

É necessário excluir patologias subjacentes ou sinais neurológicos ou extra neurológicos em crianças que tenham o padrão angiográfico supracitado, visando diferenciar de SM (ROQUE, 2016).

A Tomografia Computadorizada (TC) crânio-encefálica é o exame de escolha em primeiro momento de suspeição do quadro clínico. Com esse exame, poderá ser demonstrado pequenas áreas de hipodensidade sugestivas de sequelas de lesões isquêmicas em territórios de barragem corticais, nos núcleos basais, na matéria branca profunda ou nas regiões periventriculares. Ao passo que pode ser um exame com-

pletamente normal. A Ressonância Magnética (RM) apresenta sensibilidade e especificidade semelhantes à angiografia, sem necessidade de um método invasivo (ROQUE, 2016).

Outros exames como eletroencefalograma, a avaliação da perfusão cerebral feita com doppler transcraniano, por exemplo, e avaliação de biomarcadores no líquido cefalorraquidiano são importantes e auxiliam no diagnóstico, principalmente de crianças e jovens acometidos (ROQUE, 2016).

TRATAMENTO

O tratamento da DM é ainda limitado, uma vez que sua etiologia ainda não está completamente definida (DEMARTINI JR. *et al.,* 2022). De forma substancial, pode-se afirmar que o objetivo do tratamento é fornecer um aporte sanguíneo adequado à área isquêmica ou as áreas em risco de isquemia, evitando assim novos eventos (NASCIMENTO *et al.,* 2011).

Uma abordagem ativa, principalmente em crianças, é mandatória, e procedimentos de revascularização cirúrgica têm se mostrado eficientes na prevenção de eventos isquêmicos e hemorrágicos. Para adultos assintomáticos, no entanto, o benefício do tratamento cirúrgico não está totalmente esclarecido (LAVRATTI *et al.,* 2021). Assim, é de fundamental importância o desenvolvimento de estudos acerca das opções de manejo disponíveis no intuito de reduzir os eventos neurológicos prejudiciais observados nessa população (PAZ *et al.,* 2022).

O tratamento conservador ainda não é totalmente compreendido no que se refere ao prognóstico. A utilização de antiplaquetários para esse tipo de tratamento não tem se demonstrado eficiente na prevenção de infartos cerebrais para pacientes com DM de apresentação isquêmica, uma vez que os infartos cerebrais não têm origem tromboembólica. Em sua maioria, esses infartos ocorrem por prejuízo hemodinâmico da vascularização cerebral (LAVRATTI *et al.,* 2021).

Procedimentos cirúrgicos de revascularização direta e indireta são usados para prevenir a recorrência de sintomas isquêmicos e hemorrágicos da doença. O objetivo do tratamento cirúrgico é aumentar o fluxo sanguíneo para o cérebro, reduzindo, assim, o risco de lesões isquêmicas. Além disso, o alívio do estresse hemodinâmico sobre os vasos de *Moyamoya* pode reduzir o risco de hemorragias. Dentre as principais indicações de revascularização, estão: sintomas clínicos recorrentes devido a isquemia cerebral aparente ou decréscimo local do fluxo sanguíneo cerebral, da resposta vascular e da reserva hemodinâmica evidenciada em estudos de perfusão. Essas indicações, no entanto, não devem ser estritamente seguidas em todos os pacientes devido às diferenças no curso da doença entre pacientes adultos e pediátricos (LAVRATTI *et al.,* 2021).

O tratamento cirúrgico pode ser realizado através de duas diferentes técnicas, sendo elas as diretas e as indiretas (KIM *et al*., 2016). Na revascularização direta, os procedimentos incluem, mais comumente *bypass* entre a Artéria Temporal Superficial (ATS) com a Artéria Cerebral Média (ACM), além de existir a possibilidade de se realizar esse *bypass* da ATS com a Artéria Cerebral Anterior (ACA) e com a Artéria Cerebral Posterior (ACP). Ademais, em casos de falha do *bypass* ATS-ACM, quando em necessidade de vasos de maior calibre, podem ser utilizadas, alternativamente, Veias Safenas ou Artérias Radiais (LAVRATTI *et al.,* 2021). O *bypass* ATS-ACM também alivia dores de cabeça severas em pacientes com DM isquêmica, aumentando o fluxo sanguíneo cerebral (PAZ *et al.,* 2022). As limitações desse tipo de procedimento são referentes, geralmente, a casos em que os vasos sanguíneos cerebrais não

têm um tamanho adequado para a realização da cirurgia, principalmente em crianças ou em casos avançados da doença. Outro problema que pode ser encontrado são casos de Síndrome de Hiperperfusão Pós-Operatória (SHPO), a qual pode levar a uma deterioração neurológica temporária. A vantagem, entretanto, de se utilizar de *bypass* diretos é a melhora imediata no fluxo sanguíneo cerebral logo após a cirurgia (LAVRATTI *et al.,* 2021).

Por outro lado, na revascularização indireta, os procedimentos 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 (PAZ *et al.,* 2022). Procedimentos indiretos, em contraste com o que ocorre nos diretos, levam tempo para melhorar o fluxo sanguíneo cerebral. Isso porque a cirurgia é realizada com a utilização de enxertos de tecidos, como músculo, e depende do processo de neovascularização da superfície cerebral por mecanismos angiogênicos, que podem levar meses para ocorrer (LAVRATTI *et al.,* 2021). Também depende da idade, com as crianças apresentando melhores resultados do que os adultos. (PAZ *et al.,* 2022). As vantagens de se utilizar procedimentos indiretos incluem a relativa facilidade para realização do procedimento, o que torna a operação mais curta e, portanto, com menores riscos de complicações. Esse tipo de operação apresenta, ainda, uma taxa pequena de SHPO em comparação com técnicas diretas (LAVRATTI *et al.,* 2021).

Por fim, a revascularização combinada combina 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 (PAZ *et al.,* 2022).

CONCLUSÃO

A Síndrome de Moyamoya é uma doença cerebrovascular oclusiva crônica rara de etiologia ainda desconhecida, que é caracterizada por estenose idiopática ou oclusão das artérias do SNC. Apesar da distribuição universal, é mais comum acometer pessoas de origem japonesa em um pico etário bimodal (1ª e 4ª décadas de vida), e é mais incidente em países do Leste Asiático. Os principais sintomas incluem ataques isquêmicos transitórios, acidente vascular cerebral isquêmico, hemorragia intracraniana, cefaleia, convulsões, distúrbios cognitivos e de movimento.

A fisiopatologia é incerta, mas estudos recentes mostraram associações genéticas à síndrome, com destaque para a mutação do gene RNF 213 no cromossomo 17q25.3. O exame de escolha diante de suspeita clínica é a Tomografia Computadorizada, que revela a presença de áreas de hipodensidade sugestivas de sequelas de lesões isquêmicas. Já o diagnóstico padrão ouro é a Angiografia de Subtração Digital, exame de imagem que demonstra a estenose, oclusão ou o desenvolvimento de neoangiogênese aberrante, além de identificar aneurismas e outras malformações.

O tratamento baseia-se no fornecimento de aporte sanguíneo adequado à área isquêmica ou

em risco de isquemia. Em crianças, pode ser realizada a revascularização cirúrgica profilática, enquanto, para adultos, infelizmente não há comprovação do benefício da cirurgia. A revascularização, seja ela direta ou indireta, é fundamental para prevenir episódios isquêmicos recorrentes. O prognóstico é variável, visto que a Síndrome de Moyamoya ainda não está totalmente elucidada no que tange ao mecanismo patológico. Sabe-se, contudo, que pacientes com déficits neurológicos possuem piores desfechos.

Por fim, conclui-se que a Síndrome de Moyamoya ainda é um mistério para a medicina, e que, apesar de existirem métodos de manejo da patologia, há uma carência de evidências a respeito da sua etiologia, fisiopatologia e ferramentas de prevenção dos eventos isquêmicos desencadeados pela síndrome, a fim de evitar o estabelecimento de sequelas redutoras de qualidade de vida.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADAMO JUNIOR, J. *et al.* Doença cerebrovascular oclusiva crônica (moyamoya): relato de caso. Arquivos de Neuro-Psiquiatria, v. 59, n. 2B, p. 435, 2001. doi: 10.1590/S0004-282X2001000300024.

AKIMOTO T. *et al*. Moyamoya Syndrome in a Patient with Williams Syndrome: A Case Report. Pediatric Neurosurgery, v. 57, n. 5, p. 365, 2022. doi: 10.1159/000525229.

DEMARTINI JR., Z. *et al.* Moyamoya disease and syndrome: a review. Radiologia Brasileira, v. 55, n. 1, p. 31, 2022. doi: 10.1590/0100-3984.2021.0010.

KIM, T. *et al.* Moyamoya Disease: Treatment and Outcomes. Journal of Stroke, v. 18, n. 1, p. 21, 2016. doi: 10.5853/jos.2015.01739

LAVRATTI, V.B. *et al.* Doença de moyamoya: revisão bibliográfica e relato de 1 caso. Revista Thêma et Scientia, v. 11, n. 1E, 2021.

NASCIMENTO, T.L. *et al.* Doença de Moyamoya: uma abordagem diagnóstica e o tratamento cirúrgico. Revista da Associação Médica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, v. 55, n. 3, p. 277, 2011.

PAZ, J.V.C *et al.* Análise da evolução do manejo neurocirúrgico e dos métodos diagnósticos com ênfase genética para a Síndrome de Moyamoya. Research, Society and Development, v. 11, n. 4, p. e38311427672, 2022. doi: 10.33448/rsd-v11i4.27672.

ROQUE, J.R.F.N. Doença de Moyamoya: série de casos e revisão da literatura. Dissertação (Mestrado Integrado em Medicina). Clínica Universitária de Imaginologia, Faculdade de Medicina Lisboa, Lisboa, Portugal, 2016.

SMITH, J.L. Understanding and treating moyamoya disease in children. Neurosurgical Focus, v. 26, n. 4, p. E4, 2009. doi: 10.3171/2000.01.FOCUS08306.

SUWANWELA, N.C. Doença de Moyamoya e síndrome de Moyamoya: etiologia, características clínicas e diagnóstico. In: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2023.