

PAULO ALVES JUNQUEIRA

***ARTERIOPATIA DO TIPO MOYAMOYA NA SÍNDROME
DE DOWN:
ESTUDO CLÍNICO - EPIDEMIOLÓGICO ATRÁVES DE
METANÁLISE.***

CAMPINAS

2000

**UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL
SEÇÃO CIRCULANTE**

PAULO ALVES JUNQUEIRA

**ARTERIOPATIA DO TIPO MOYAMOYA NA SÍNDROME
DE DOWN :
ESTUDO CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO ATRAVÉS DE
METANÁLISE**

*Dissertação de Mestrado apresentada à
Pós-Graduação da Faculdade de Ciências Médicas
da Universidade Estadual de Campinas para
obtenção do título de Mestre em Ciências Médicas,
área de Neurologia.*

UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL
SEÇÃO CIRCULANTE

Orientadora: Profa. Dra. Maria Valeriana Leme de Moura-Ribeiro

Este exemplar corresponde à versão final
da Dissertação de Mestrado apresentada
ao Curso de Pós-Graduação Ciências Mé-
dicas da Faculdade de Ciências Médicas
da UNICAMP, para obtenção do título de
Mestre em Ciências Médicas, Área Neuro-
logia.

Campinas, 27 de novembro de 2000.

M. Valeriana Leme de Moura-Ribeiro
Profa. Dra. Maria Valeriana L. M. Ribeiro
Orientadora

CAMPINAS

2000

ii



2001 02327

UNIDADE BC
 N.º CHAMADA :
1/Unicamp
5968a
 V. Ex.
 TOMBO BC/ 43819
 PROC. 16-392101
 C ☐ D ☒
 PREC. R\$ 11,00
 DATA 20/02/07
 N.º CPD

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
 BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
 UNICAMP**

CM-00153446-5

J968a Junqueira, Paulo Alves
 Arteriopatia do tipo moyamoya na Síndrome de Down :Estudo
 clínico – epidemiológico através de metanálise / Paulo Alves Junqueira.
 Campinas, SP : [s.n.], 2000.

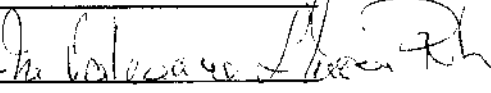
 Orientador : Maria Valeriana Leme de Moura-Ribeiro
 Tese (Mestrado) Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de
 Ciências Médicas.

 1. Oclusão arterial. 2. Acidentes vasculares cerebrais. 3. Cérebro
 - doenças. I. Maria Valeriana Leme de Moura-Ribeiro. II.
 Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas.
 III. Título.

Banca Examinadora da Dissertação de Mestrado

Orientador: Profa. Dra. Maria Valeriana Leme de Moura-Ribeiro

Membros:

1. Profa. Dra. Niura Ap. M. R. Padula 
2. Profa. Dra. Sufria M. Ciarra 
3. Profa. Dra. Maria Valeriana L. M. Ribeiro 

**Curso de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Área de Concentração Neurologia da
Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.**

Data: 27/11/00

UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL
SECÃO CIRCULANTE

DEDICATÓRIA

*Aos meus pais, pelo exemplo e dedicação
ao trabalho.*

*À minha esposa Adriana, pelo incentivo,
compreensão e cumplicidade.*

*À minha filha Marcela, pela alegria de
sua presença em todos os momentos.*

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora, **Prof^a Dra. Maria Valeriana Leme de Moura Ribeiro:**

Por sua mestria em transmitir conhecimentos;

Por ter dado sustentação para o meu crescimento e amadurecimento profissional e constante incentivo para a concretização deste trabalho.

À Prof^a. Verônica de Araújo Zanardi, pela ajuda indispensável na interpretação dos exames de imagem.

Às Professoras da Disciplina de Neurologia Infantil, em especial, Dra. Sylvia Maria Ciasca, Dra. Vanda Maria Gimenes Gonçalves e Dra. Ana Maria Sedres Gonzaga Piovesana, pelo incentivo e apoio.

Ao Prof. Dr. Fernando Cendes, Dr. Jayme Antunes Maciel Júnior e Dr. Benito Pereira Damasceno pelos fundamentos em neurociências, adquiridos em minha formação acadêmica.

Aos meus colegas do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina de Jundiaí, em especial ao Dr. José Carlos Pereira Jr, pela inestimável ajuda na formatação e revisão do texto deste trabalho.

Às crianças com síndrome de Down, aos pacientes e suas famílias, pela confiança em mim depositada.

UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL
SECÃO CIRCULANT

*“Milhares de crianças no Brasil precisam da sua ajuda.
Os portadores da Síndrome de Down só precisam
do seu respeito. Down : A pior síndrome é a do
preconceito “*

*[Campanha publicitária de conscientização
sobre a síndrome de Down, criada para o grupo
de pais Espaço XXI, ganhadora do prêmio Leão
de Bronze, em Cannes, na França, 1999]*

SUMÁRIO

	PÁG.
RESUMO.....	x
1. INTRODUÇÃO.....	13
1.1. Apresentação.....	14
1.2. Conceito.....	15
1.3. Incidência.....	16
1.4. Histórico.....	16
2. OBJETIVOS.....	18
2.1. Objetivos gerais.....	19
2.2. Objetivos específicos.....	19
3. CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	20
3.1. Relatos de casos.....	21
3.1.1. Relato de caso 1.....	21
3.1.2. Relato de caso 2.....	22
4. RESULTADOS.....	24
5. DISCUSSÃO.....	37
6. CONCLUSÃO.....	43
7. SUMMARY.....	45
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	48
9. ANEXOS.....	57

LISTA DE TABELA

	PÁG.
Tabela 1: Revisão da literatura de pacientes com Síndrome de Down e Síndrome de Moyamoya.....	27

LISTA DE FIGURAS

	PÁG.
Figura 1: Associação Moyamoya e Síndrome de Down - Distribuição segundo os países de origem.....	28
Figura 2: Associação Moyamoya e Síndrome de Down - Idade na ocasião da instalação aguda do AVC.....	29
Figura 2A: Associação Moyamoya e Síndrome de Down - Relação entre sexos.....	30
Figura 3: Associação Moyamoya e Síndrome de Down - Sintomatologia clínica inaugural.....	31
Figura 4: Associação Moyamoya e Síndrome de Down - Subtipos de apresentação.....	32
Figura 5: Associação Moyamoya e Síndrome de Down - Comprometimento vascular.....	33
Figura 6: Associação Moyamoya e Síndrome de Down - Episódios isquêmicos.....	34
Figura 7: Associação Moyamoya e Síndrome de Down - Avaliação cardíaca.....	35
Figura 7A: Associação Moyamoya e Síndrome de Down - Cardiopatia congênita.....	36

RESUMO

A coexistência de pacientes com diagnóstico de síndrome de Down e anormalidades cerebrovasculares semelhantes às detectadas na doença de moyamoya (fenômeno moyamoya) têm sido sistematicamente relatadas nos últimos 20 anos. FUKUSHIMA *et al* (1986) encontraram esta associação em um entre 532 pacientes com síndrome de Down e NISHIMURA *et al* (1985) um entre 400. Segundo KAWAI (1985) estes dados são três vezes superiores a incidência da doença de moyamoya na população geral.

Este trabalho tem como objetivo estudar o caso de duas crianças com diagnóstico de síndrome de Down que apresentaram quadro vascular isquêmico agudo, atendidas na disciplina de Neurologia Infantil da FCM-UNICAMP e rever a literatura pertinente a este tema. Realizou-se avaliação clínico-neurológica e estudo por imagem dos pacientes, bem como metanálise de todos os casos desta associação descrita na literatura no período compreendido entre 1977 a 2000.

Foram encontrados 40 relatos de casos, resumidos na Tabela 1, acrescidos de dois casos pessoais. Nove casos ocorreram em lactentes (até dois anos de idade), 19 em pré-escolares (dois – seis anos), seis em escolares (sete - 12 anos) cinco em adolescentes (13–19 anos) e apenas três em adultos (acima dos 20 anos). A relação entre sexo masculino/feminino foi de 1:1,33. Foi constatado ataque isquêmico transitório [AIT] em sete pacientes (16,6%); infarto em 32 (76,2%) e episódio hemorrágico somente em três (7,2%).

A idade de início dos sinais e sintomas variou de seis meses a 27 anos, com pico de incidência ocorrendo entre um e seis anos. Os pacientes catalogados na metanálise são oriundos de 12 diferentes países, sendo 13 originários do Japão.

Hemiparesia foi o sintoma clínico inaugural em 33 casos (78,5%), seguidos por distúrbios da fala em 11 casos (26,2%), convulsões em seis casos (14,3%) e, numa incidência menor em ordem decrescente de frequência, movimentos involuntários (coréia), fraqueza muscular, paralisia facial, cefaléia, atrofia óptica e cegueira cortical nos demais casos. Em 24 pacientes por ocasião do diagnóstico encontrava-se presente apenas um distúrbio neurológico, em 15 pacientes, dois distúrbios concomitantes e em três pacientes, três distúrbios concomitantes.

O comprometimento vascular foi bilateral em 35 casos (83,3%) e unilateral em sete (16,7%). Cardiopatia esteve presente em 10 pacientes (23,8%) sendo a Comunicação Intraventricular [CIV] a mais freqüente (40%). Os episódios isquêmicos foram recorrentes em 26 pacientes (62%) e isolados em 16 (38%).

Estes dados enfatizam a freqüente associação entre síndrome de Down e moyamoya, fazendo com que, diante de pacientes com síndrome de Down e episódios de hemiparesia aguda, se formalize a hipótese de quadro vascular isquêmico com a inclusão da síndrome de moyamoya no diagnóstico diferencial.

1. INTRODUÇÃO

1.1. APRESENTAÇÃO

A doença de moyamoya foi originalmente descrita por neurocirurgiões japoneses há mais de 40 anos. Caracteriza-se por anormalidades oclusivas das artérias carótidas internas e do polígono de Willis. É entidade clínica que foi reportada em todas as partes do mundo nas últimas décadas, sendo responsável por uma incidência significativa de acidente vascular cerebral (AVC) do tipo isquêmico em crianças.

SUZUKI & TAKAKU (1969) introduziram o termo “moyamoya” que, em japonês, significa ‘algo nebuloso’, assemelhando-se a uma baforada de fumaça de cigarro pairando no ar, em referência à imagem angiográfica produzida pela rede de revascularização e anastomoses observadas na base do cérebro. Nesta mesma época, estes experientes autores observando o curso progressivo da doença classificaram o padrão angiográfico em seis estágios, que serão descritos oportunamente.

SCHRAGER, COHEN, VIGMAN (1977) publicaram o primeiro caso da associação de moyamoya com síndrome de Down, relatando o quadro clínico de uma menina de três anos que desenvolveu hemiplegia aguda acompanhada de cegueira cortical. Desde então, sistematicamente outros relatos têm sido descritos na literatura.

No Brasil, um trabalho expressivo foi realizado por SCHULTZ *et al* (1981), publicado no periódico nacional Arquivos de Neuropsiquiatria, onde relatou o caso de um paciente com diagnóstico de síndrome de Down e arteriopatía do tipo moyamoya, tecendo considerações sobre a etiopatogenia desta associação, sendo este o segundo caso comunicado na literatura mundial.

Nesta entidade clínica, vários termos, geralmente com o mesmo significado, eram encontrados na literatura, tais como: doença de moyamoya, síndrome de moyamoya, fenômeno de moyamoya, pseudo-moyamoya, moyamoya-like, quasi-moyamoya, moyamoya-símile, akin-moyamoya, criando, assim, dificuldade na análise dos casos relatados. Em 1988, o Comitê de Pesquisa sobre oclusão espontânea do polígono de Willis, do Ministério de Saúde e Bem Estar do Japão, acrescentou novos critérios diagnósticos para a doença de moyamoya, tendo como objetivo uniformizar as várias terminologias usadas até então.

1.2. CONCEITO

Atualmente no consenso para o diagnóstico da doença de moyamoya é necessário o preenchimento dos critérios diagnósticos, indicados pelo Comitê de Pesquisa do Japão (1988) :

1- Estenose ou oclusão da artéria carótida interna, ou das artérias cerebrais anterior e média; 2- Rede vascular anormal, identificada durante a fase arterial da angiografia; 3- Comprometimento bilateral na angiografia; 4- Nenhuma outra causa identificável .

Na terminologia atual, padrões angiográficos de redes vasculares anormais por si só são designados ‘fenômeno de moyamoya’ e condições que mostram o fenômeno são genericamente chamadas de síndrome de moyamoya.

O termo doença de moyamoya refere-se a uma entidade de doença específica, sendo aplicado somente quando não se detecta nenhuma condição subjacente causadora do fenômeno de moyamoya.

A classificação angiográfica segundo SUZUKI & TAKAKU (1969) mostra seis estágios de progressão da doença. No estágio I, constata-se estenose da artéria carótida na sua porção supraselar, geralmente bilateral; no estágio II, os vasos moyamoya começam a se desenvolver na base do cérebro; no estágio III, os vasos moyamoya tornam-se mais proeminentes, assim como as artérias da circulação anterior tornam-se severamente estenosadas ou ocluídas; no estágio IV, a artéria cerebral posterior está ocluída, os vasos moyamoya começam a diminuir e vias colaterais da circulação extracraniana começam a se desenvolver; no estágio V, os vasos moyamoya estão diminuídos e a circulação extracraniana progride; finalmente no estágio VI, os vasos moyamoya e as principais artérias cerebrais desaparecem completamente, fazendo com que os hemisférios cerebrais sejam perfundidos através de anastomoses extracranianas e intracranianas .

1.3. INCIDÊNCIA

Estudos realizados numa população pediátrica bem definida, em Rochester, Estado de Minessotta, SCHOENBERG, MELLINGER, SCHOENBERG (1978) revelaram uma incidência de acidentes cerebrovasculares de 2,52 casos por 100.000 crianças por ano. Segundo HOFFMAN & GRIEBEL (1989) nos Estados Unidos, a doença de moyamoya representa 4 a 5 % dos casos de AVC isquêmicos em crianças.

Em uma revisão recente das publicações sobre moyamoya no Brasil, FRANCO *et al* (1999) mostraram que até 1.997, apenas 18 casos haviam sido descritos e uma das conclusões foi que a doença de moyamoya é, possivelmente, subdiagnosticada em nosso país.

Alguns estudos epidemiológicos reforçam que a incidência de moyamoya entre pacientes com síndrome de Down é significativamente maior do que o moyamoya na população geral. FUKUSHIMA *et al* (1986) mostraram esta associação em um entre 532 pacientes, e NISHIMURA *et al* (1985) um entre 400 pacientes. Segundo KAWAI (1985) estes dados são três vezes superiores à incidência da doença de moyamoya na população geral.

1.4. HISTÓRICO

A apresentação que se segue é um breve histórico, enfatizando os fatos mais expressivos no conhecimento da arteriopatia tipo moyamoya .

1956 - KUDO - encontrou um quadro angiográfico incomum de artérias cerebrais perfurantes profundas, inicialmente descritas como ‘oclusão espontânea do polígono de Willis ‘

1957 - TAKEUCHI & SHIMUZU - descreveram pela primeira vez esta entidade como ‘hipogênese bilateral das artérias carótidas internas‘.

1969 - SUZUKI & TAKAKU - introduziram o termo "moyamoya", em referência à imagem angiográfica produzida pela rede anastomótica. Classificaram o padrão angiográfico em seis estágios conforme o curso progressivo da doença.

1977 - SCHRAGER *et al.* publicaram o primeiro caso da associação moyamoya com síndrome de Down.

1981 - SCHULTZ *et al.* - No Brasil, publicaram um caso, descrito como sendo o segundo na literatura mundial desta associação.

1988 - O Comitê de Pesquisa sobre oclusões espontâneas do polígono de Willis do Ministério de Saúde e Bem-Estar do Japão, estabeleceu que, existindo qualquer condição mórbida subjacente (como por exemplo a síndrome de Down), tal anormalidade cerebrovascular não deve ser denominada de doença de moyamoya e sim de síndrome de moyamoya.

2. OBJETIVOS

Esta pesquisa visa:

2.1. OBJETIVOS GERAIS

Realizar estudo clínico-epidemiológico da síndrome de moyamoya em pacientes com diagnóstico comprovado da síndrome de Down, procurando discutir as prováveis causas desta associação .

Estudar dois pacientes com arteriopatia do tipo moyamoya e síndrome de Down internados no HC-FCM UNICAMP.

2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Através de metanálise, com rastreamento desta associação descrita na literatura internacional e nacional, no período de 1977-2000, catalogar o conjunto de dados obtidos na fase aguda do fenômeno vascular procurando :

- 1 - Os países de origem dos casos descritos na literatura .
- 2 - Estabelecer a idade média dos pacientes no momento da instalação aguda do AVC, bem como a relação entre os sexos.
- 3 - Identificar e catalogar a sintomatologia inaugural;
- 4 - Avaliar qual a frequência relativa com que cada um dos três subtipos de AVC (infarto, ataque transitório isquêmico e acidente vascular hemorrágico) se apresentam.
- 5 - Avaliar se o comprometimento vascular nesta associação é mais frequentemente unilateral ou bilateral.
- 6 - Avaliar a frequência com que os acidentes vasculares nesta associação são únicos ou recorrentes
- 7 - Analisar se a síndrome de moyamoya em pacientes com síndrome de Down correlaciona-se, de alguma maneira, com as cardiopatias congênitas, estas também comuns na síndrome de Down.

3. CASUÍSTICA E METODOLOGIA

A casuística deste estudo compreende dois pacientes com síndrome de Down e síndrome de moyamoya, ambos avaliados clinicamente e por imagem na Disciplina de Neurologia Infantil do Departamento de Neurologia da FCM-UNICAMP. Além destes dois casos foram coletados da literatura médica (1977 a 2000) outras 40 descrições desta comorbidade .

Composta esta casuística, procedeu-se estudo de metanálise, com vistas a um levantamento de dados clínicos e epidemiológicos sobre esta associação. O estudo é retrospectivo e nele foram valorizados os seguintes parâmetros: sexo, forma clínica de apresentação, subtipos de apresentação do AVC (infarto, ataque isquêmico transitório, hemorrágico), anormalidades encontradas nos exames de imagem e cariótipo. Além destas avaliações procurou-se determinar se a cardiopatia congênita, também comum na síndrome de Down, é um fator a mais que predispõe para o acidente vascular.

3.1. RELATOS DE CASOS

3.1.1 Relato de caso 1

D.M.O.F, RG-HC 65.98.64-1, nascida em 07/08/89, sexo feminino, branca, natural de São Paulo e procedente de Santana do Parnaíba. Antecedentes perinatais – 2ª filha de pais não consanguíneos, nascida de parto cesáreo, pré-termo de 36 semanas de gestação, peso de nascimento 2.100 g, estatura 48 cm, índice de Apgar não referido.

O diagnóstico de síndrome de Down foi suspeitado desde o nascimento e a trissomia do cromossomo 21 confirmada através de análise do cariótipo realizada na FCM-UNICAMP.

Aos 15 meses de idade apresentou evento convulsivo do tipo focal, em vigência de febre, acompanhada por déficit de força e movimentação do dimídio esquerdo. Avaliada em 20/02/91 na APAE de Cajamar, a paciente apresentava hipotonia muscular generalizada, hemiparesia esquerda desproporcionada de predomínio braquial, reflexos profundos mais exaltados à esquerda. O perímetro cefálico era de 44 cm. Não foram verificados sinais clínicos de cardiopatia congênita.

Tomografia computadorizada de crânio em 22/02/91 evidenciou área de hipodensidade cortico-subcortical frontal e parietal à direita e angiografia digital evidenciou estenose acentuada do segmento supraclinóide da artéria carótida interna direita, bem como oclusão de vários ramos das artérias cerebral média e cerebral anterior, ambas à direita. Verificou-se ectasia capilar em topografia dos núcleos da base bilateral, resultando em hipervascularização caracterizada por intenso “blush” de contraste (vasos moyamoya). Evidenciou-se também calibre reduzido em toda a extensão do segmento supraclinóide da artéria carótida interna esquerda.

A paciente evoluiu sem recorrência de outros episódios isquêmicos, porém com declínio cognitivo progressivo. Foi internada na Enfermaria de Pediatria do Hospital de Clínicas da UNICAMP em 18/03/99, para realização de angioressonância cerebral, a qual evidenciou quadro compatível com arteriopatia do tipo moyamoya, estágio III para IV, (segundo a classificação de SUZUKI & TAKAKU, 1969) complicada por extenso infarto cerebral.

3.1.2. Relato de Caso 2

D.C.M., RG-HC 99-109267-5, 11 anos, sexo feminino, branca, natural e procedente de Sumaré – SP, portadora de síndrome de Down, internada na Enfermaria de Pediatria da FCM-UNICAMP em 23/09/99, com história de cefaléia e perda de força muscular no dimídio esquerdo há 05 dias. A paciente iniciou com dificuldade para segurar objetos com a mão esquerda, e também claudicação do membro inferior esquerdo. O quadro manteve-se flutuante, com instalação de paralisia completa no dimídio esquerdo na data de internação.

No exame de admissão, a paciente apresentava hemiparesia esquerda desproporcionada de predomínio braqui-facial, desvio de rima à direita e sinal de Babinsky à esquerda. Não foram verificados sinais clínicos de cardiopatia congênita. Antecedentes : 2ª filha de casal não consanguíneo, trissomia 21 diagnosticada clínica e laboratorialmente desde o nascimento. Paciente submetida a terapias de estimulação global na APAE de Sumaré desde os três meses de idade.

Durante a internação a paciente apresentou picos pressóricos e episódios de crises convulsivas generalizadas que se normalizaram logo após início das terapias. A TC de crânio realizada em 23/09/99 evidenciou extensa área hipodensa cortico-subcortical fronto insular direita, compatível com infarto agudo no território da artéria cerebral média direita. A angioressonância realizada em 01/10/99 demonstrou obstrução de ambas as artérias carótidas internas, obstrução proximal das artérias cerebrais médias e anteriores. Notou-se também alargamento das artérias lentículo-estriadas e talamo-perfurantes, este alargamento servindo como resposta de suplência vascular as áreas comprometidas. ('circulação de moyamoya'). Nesta mesma angioressonância evidenciou-se que estavam também obstruídas a artéria cerebral posterior direita suprida pela artéria comunicante posterior. Ambas as artérias comunicantes posteriores apresentavam bom fluxo, embora com presença de circulação colateral com múltiplos e pequenos vasos provenientes das artérias cerebrais posteriores. Este padrão angiográfico obtido pela angioressonância cerebral foi compatível com arteriopatía do tipo moyamoya, estágio III (segundo a classificação de SUZUKI & TAKAKU, 1969).

4. RESULTADOS

Realizou-se revisão dos pacientes com a associação de síndrome de Down com síndrome de moyamoya, através de rastreamento de casos descritos na literatura de 1977-2000 envolvendo autores de diferentes países, tendo sido identificados 40 casos, acrescidos de dois casos pessoais aqui relatados. Os parâmetros valorizados na metanálise foram: a idade de início dos sintomas, o sexo, o tipo de AVC, os sintomas predominantes, as anormalidades encontradas na carotidoangiografia, na angioressonância magnética bem como estudo do cariótipo.

Todos os dados coletados na tabela 1 foram transportados para gráficos, analisados e apresentados abaixo:

Figura 1: Distribuição segundo os países de origem.

Os 42 pacientes foram catalogados de 12 diferentes países de origem, Japão e Estados Unidos foram os países que contribuíram com mais de metade dos casos, com 13 pacientes cada. Por ordem decrescente de frequência de relatos de caso encontramos: Brasil e Itália com três casos cada, Espanha e Canadá com dois casos cada e os demais países, México, Holanda, Argentina, França, Inglaterra e Alemanha com um caso.

Figura 2: Idade na ocasião da instalação aguda do AVC

As idades dos pacientes por ocasião da instalação do acidente vascular foram assim distribuídas: lactentes (até dois anos) nove casos, pré-escolares (dois a seis anos) 19 casos, escolares (sete a 12 anos) seis casos, adolescentes (13 a 19 anos) cinco casos e adultos (acima de 20 anos) três casos.

Figura 2 A: Relação entre sexos.

Houve a participação do sexo feminino em 24 casos (57,2%) e do sexo masculino em 18 casos (42,8%) .

Figura 3: Sintomatologia clínica inaugural

O sintoma clínico inaugural em 33 casos (78,5%) foi de hemiparesia, seguidos por distúrbios da fala em 11 casos (26,2%), crises convulsivas em seis casos (14,3%) e, numa incidência menor, movimentos involuntários (coréia) três casos, fraqueza muscular três casos, paralisia facial dois casos e cefaléia, atrofia óptica, cegueira cortical com um caso cada.

Figura 4: Subtipos de apresentação

Em relação aos subtipos de AVC o infarto prevaleceu em 32 casos (76,2%), o ataque transitório isquêmico em sete casos (16,6%) e o subtipo hemorrágico em apenas três casos (7,2%)

Figura 5: Comprometimento vascular

O comprometimento vascular foi bilateral em 35 casos (83,3%) e unilateral em sete casos (16,7%).

Figura 6: Episódios isquêmicos

Os episódios isquêmicos foram recorrentes em 26 casos (62%) e isolados em 16 (38%).

Figura 7: Avaliação cardíaca

Dos 42 pacientes estudados, encontraram-se diferentes cardiopatias congênicas em 10 deles (23,8%). Em 32 casos (76,2%) não houve referência a presença de cardiopatias .

Figura 7A: Cardiopatia congênita

Por ordem decrescente de frequência das cardiopatias, verificou-se: CIV: quatro casos (40%); Tetralogia de Fallot: três casos (30%); defeito do septo atrial: dois casos (20%) e persistência do canal arterial: um caso (10%) .

Revisão da Literatura de Pacientes com Síndrome de Down e Síndrome de Moyamoya

Caso	Autores	País	Ano	Sexo	Idade de Início	Tipo de AVC	Sinais e Sintomas	Anormalidades CAG / RM	Cariótipo
1	Schrager e col.	USA	1977	F	3a 1m	INF.	H. cegueira	U	47XX, +21
2	Schulz e col.	Brasil	1981	F	2a	INF.	H	B	?
3	van Erven e col.	Holanda	1982	M	3a 3m	INF.	H, afasia	B	47XY, +21
4	Aoki e col.	Japão	1983	M	1a 9m	AIT	H	B	47XY, +21
5	Ichiba e col.	Japão	1984	F	3a 5m	INF.	Convulsão	B	47XX, +21
6	Nishimura e col.	Japão	1985	M	1a 2m	AIT	Hemi convulsão	B	46XY dic + (21;21) p11;p11 (- translocação
7	Pearson e col.	USA	1984	M	11a	INF.	H	B	47XY, +21
8	Pearson e col.	USA	1985	F	6a	INF.	H	U	47XX, +21
9	Fukushima e col.	Japão	1986	M	3a 8m	INF.	H	B	47XY, +21
10	Hikasa e col.	Japão	1987	M	27a	Hemorrágico	H	B	47XY, +21
11	Toyota e col.	Japão	1988	F	15a	INF.	H, dist. da fala	B	47XX, +21
12	Storm e col.	Alemanha	1988	F	1a 11m	INF.	H	B	?
13	Outwater e col.	USA	1989	F	9a	INF.	H	U	47XX, +21
14	Kano e col.	Japão	1990	F	3a	INF.	Hemi convulsão	U	47XX, +21
15	Cornelio-Nieto e col.	México	1990	F	2a	INF.	H, convulsão	B	47XX, +21
16	Goldstein e col.	USA	1990	F	6a	INF.	H	B	47XX, +21
17	Vicari e col.	Itália	1991	M	2a 10m	AIT	H	B	47XY, +21
18	Vicari e col.	Itália	1991	F	4a	INF.	Atrofia óptica	B	47XX, +21
19	Berg e col.	Canadá	1991	F	2a 11m	INF.	H	B	47XX, +21
20	Mito e col.	Canadá	1992	M	6m	INF.	H	U (autópsia)	?
21	Inoue e col.	Japão	1993	F	10a	AIT	Movimento involuntário	B	?
22	Takanashi e col.	Japão	1993	F	3a	INF.	Fraqueza muscular paraparesia	U	47XX, +21
23	Takanashi e col.	Japão	1993	F	11a	INF.	Coreia, disfasia	B	47XX, +21
24	Arévalo e col.	Argentina	1993	F	44	AIT	H	Bilateral	47XX, +21
25	Aylett e col.	Inglaterra	1996	F	13a	Hemorragia subaracnoídea	Cefaléia	B	Trissomia 21
26	Gaggero e col.	Itália	1996	F	9a 6m	AIT	H, alasia	U	?
27	Nagasaka e col.	Japão	1996	M	20a	INF.	H coma	B (autópsia)	?
28	Soto-Ares e col.	França	1996	F	6a	AIT	H	B	47XY, +21
29	Park e col.	USA	1996	M	23a	INF.	Paralisia facial	B	47XX, +21
30	Cramer e col.	USA	1996	M	5a	INF.	H, disfasia	B	47XY, +21
31	Cramer e col.	USA	1996	M	2a	INF.	H	B	47XY, +21
32	Cramer e col.	USA	1996	F	18a	INF.	H, disfasia	B	47XY, +21
33	Cramer e col.	USA	1996	F	6a	Hemorrágico	H, disfasia	B	47XX, +21
34	Cramer e col.	USA	1996	M	6a	INF.	H	B	47XX, +21
35	Cramer e col.	USA	1996	M	5a	INF.	H, disfasia	B	47XY, +21
36	Cramer e col.	USA	1996	M	6a	INF.	H	B	47XY, +21
37	Takeda e col.	Japão	1997	M	1a 6m	INF.	H, paralisia facial + disfasia	B	47XY, +21
38	Póo e col.	Espanha	1997	F	4a	INF.	H + afasia Movimentos coreoatéticos	B	47XY, +21
39	Leno e col.	Espanha	1998	M	21a	INF.	H fraqueza muscular	B	47XX + 21
40	Takasugi e col.	Japão	2000	M	2a	INF.	H, convulsão	B	47XY + 21
41	Caso I	Brasil	2000	F	1a 2m	INF.	H	B	47XY + 21
42	Caso II	Brasil	2000	F	11a	INF.	H + afasia fraqueza muscular	B	47XX + 21

H - Hemiparesia

B - Bilateral

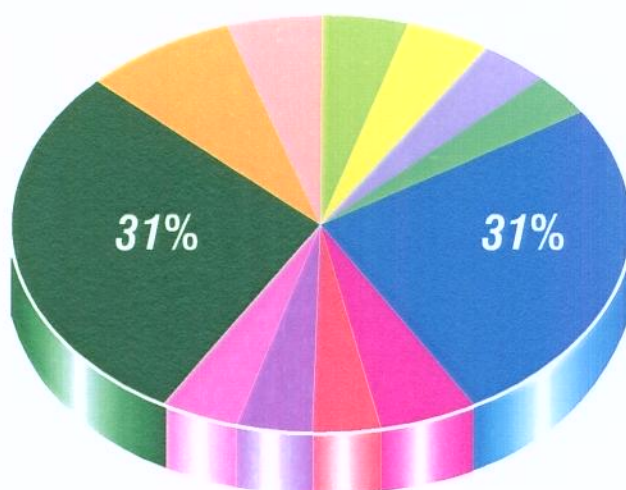
U - Unilateral

INF - Infarto

AIT - Ataque Isquêmico Transitório

Figura 1

***Associação Moyamoya e Síndrome de Down
Distribuição - segundo os países de origem***

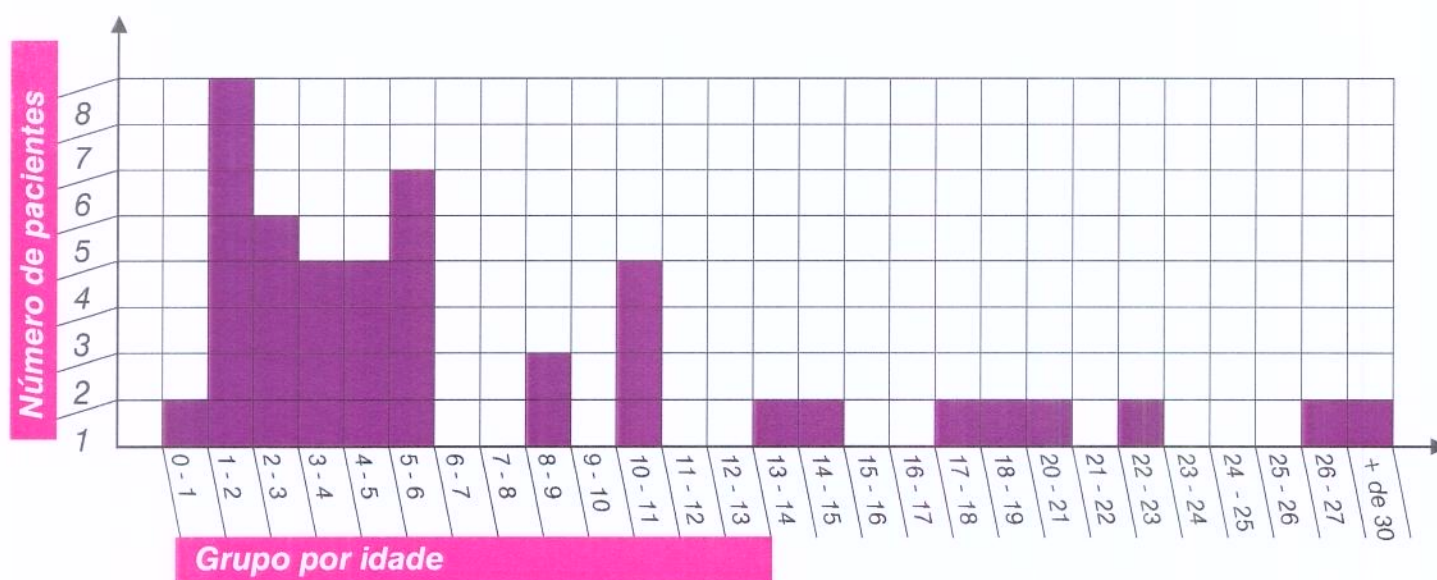


 México - 1 caso
 Japão - 13 casos
 Brasil - 3 casos
 Holanda - 1 caso
 USA - 13 casos
 Argentina - 1 caso

 Itália - 3 casos
 França - 1 caso
 Inglaterra - 1 caso
 Canadá - 2 casos
 Alemanha - 1 caso
 Espanha - 2 casos

Figura 2

***Associação Moyamoya e Síndrome de Down
Idade na ocasião da instalação aguda do AVC***



- Lactentes (até 02 anos) - 9 casos
- Pré-escolares (de 02 a 06 anos) - 19 casos
- Escolares (de 07 a 12 anos) - 6 casos
- Adolescentes (de 13 a 19 anos) - 5 casos
- Adultos (acima de 20 anos) - 3 casos

Figura 2 A

***Associação Moyamoya e Síndrome de Down
Relação entre sexo***

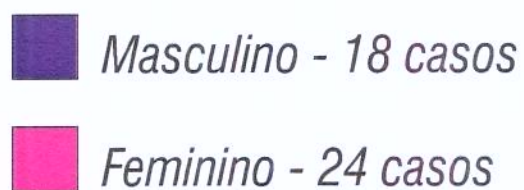
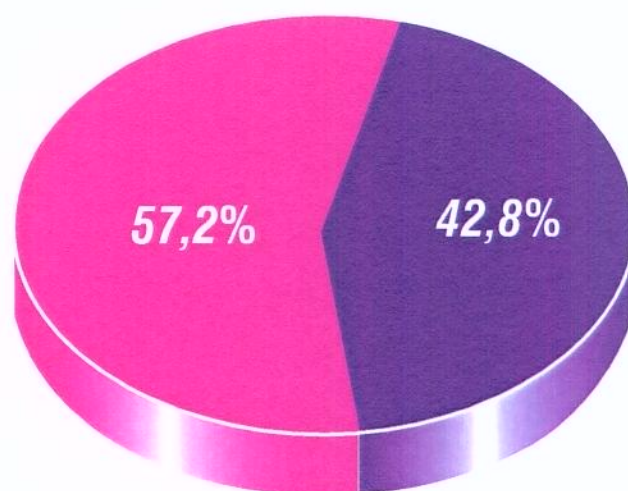
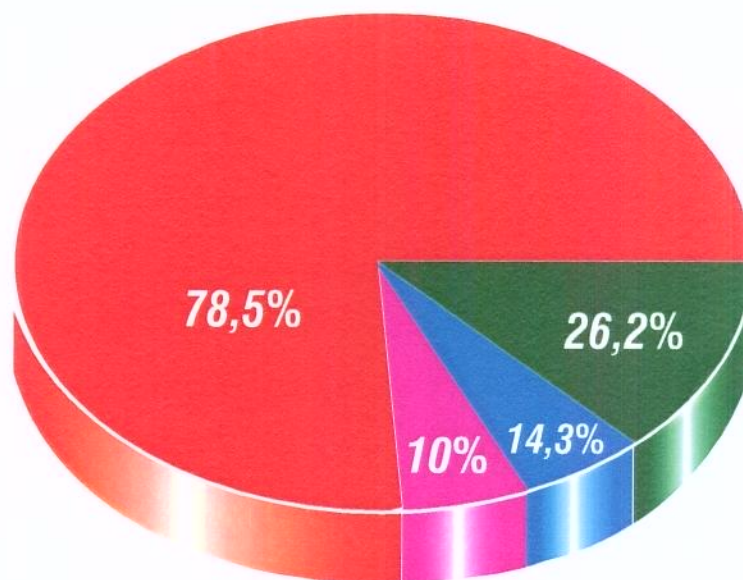


Figura 3

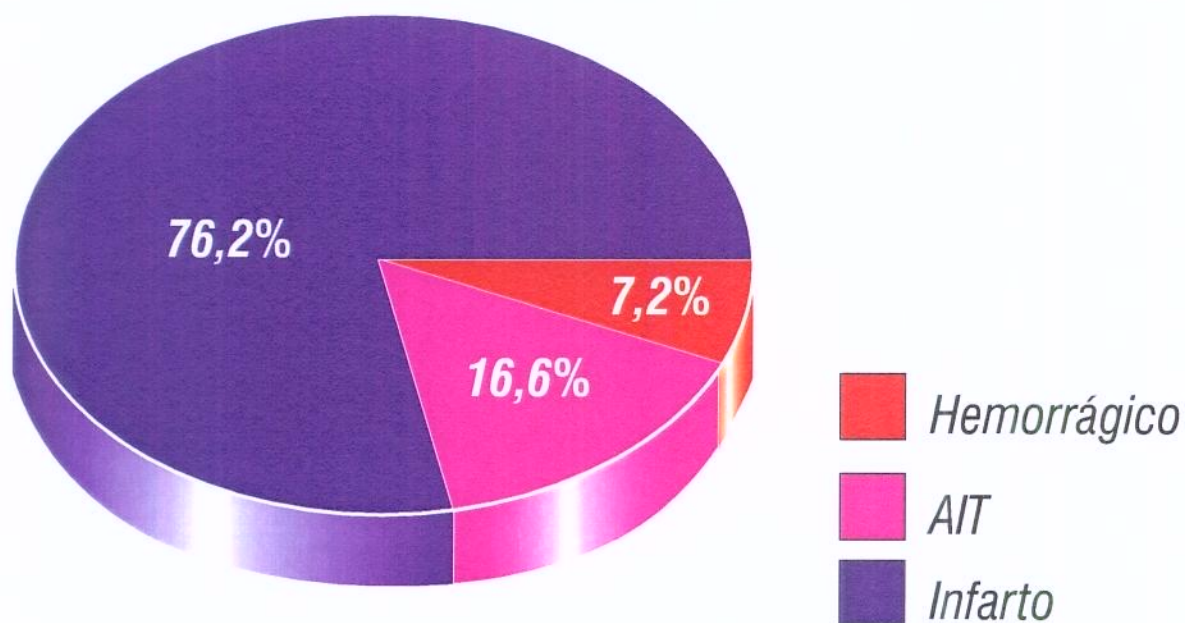
***Associação Moyamoya e Síndrome de Down
Sintomatologia clínica inaugural***



- *Hemiparesia - 33 casos*
- *Distúrbios da fala (disfásias) - 11 casos*
- *Crises convulsivas - 6 casos*
- *Outros*
 - movimentos involuntários (Coréia) - 3 casos*
 - fraqueza muscular - 3 casos*
 - paralisia facial - 2 casos*
 - cefaléia, atrofia óptica, cegueira cortical - 1 caso*

Figura 4

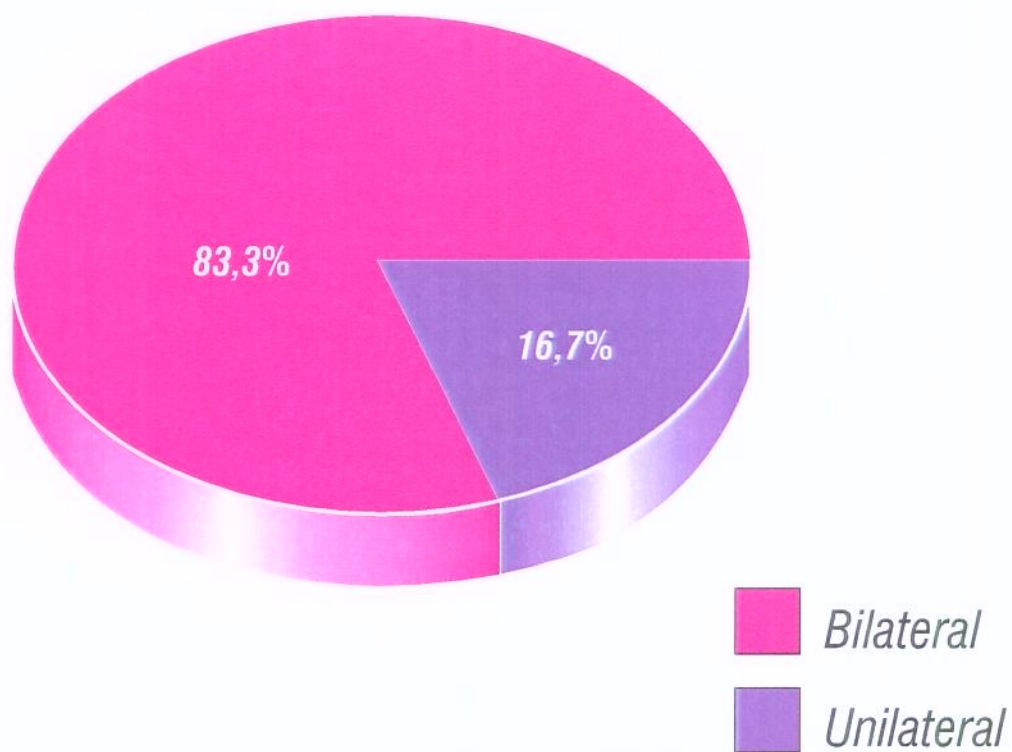
***Associação Moyamoya e Síndrome de Down:
Subtipos de apresentação***



- *Ataque Isquêmico Transitório (AIT) = 7 pacientes*
- *Infarto = 32 pacientes*
- *Hemorrágico = 3 pacientes*

Figura 5

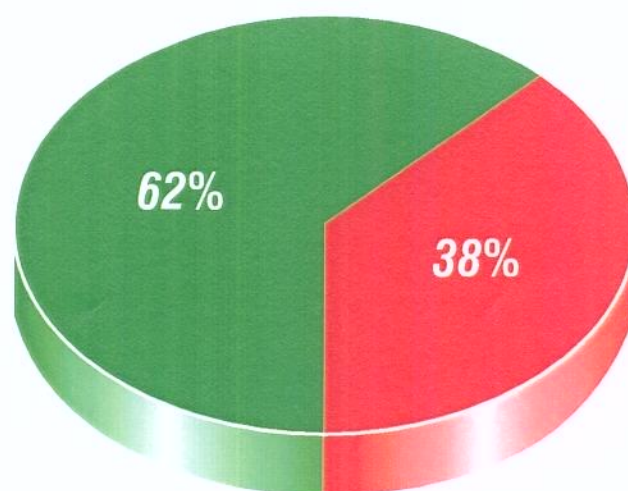
***Associação Moyamoya e Síndrome de Down
Comprometimento vascular***



- *Bilateral* = 35 casos
- *Unilateral* = 7 casos

Figura 6

Associação Moyamoya e Síndrome de Down
Episódios isquêmicos

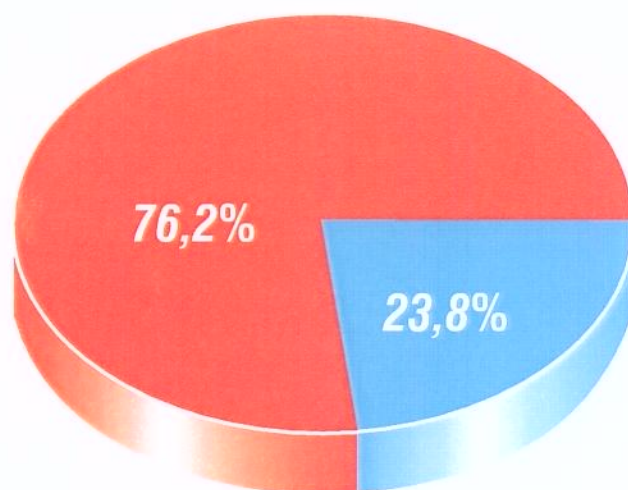


 *Episódios isquêmicos recorrentes - 26 casos*

 *Episódios isquêmicos isolados - 16 casos*

Figura 7

Associação Moyamoya e Síndrome de Down
Avaliação cardíaca

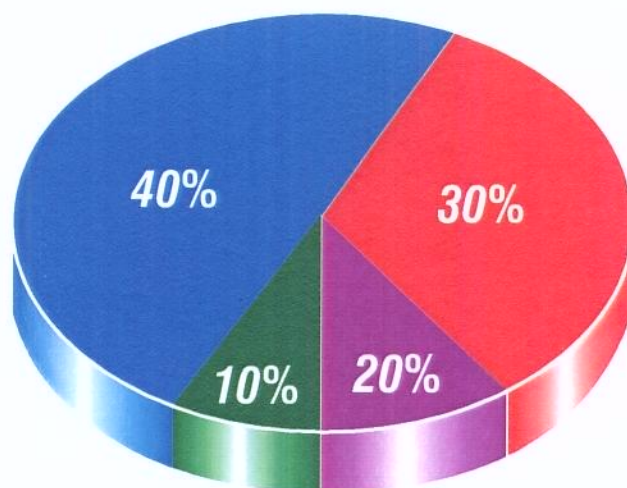


■ *Não cardiopatas - 32 casos*

■ *Cardiopatas - 10 casos*

Figura 7A

Associação Moyamoya e Síndrome de Down Cardiopatias Congênitas



- CIV - 4 casos
- Tetralogia de Fallot - 3 casos
- Defeito septo atrial - 2 casos
- Persistência do canal arterial - 1 caso

5. DISCUSSÃO

Crianças com diagnóstico de síndrome de Down estão dentro de um grupo de risco para uma variedade de manifestações mórbidas. KRISS (1999) descreveu achados de imagem mostrando manifestações que afetam múltiplos sistemas orgânicos na síndrome de Down. IESHIMA *et al* (1984) em uma revisão de exames de tomografia de crânio em 56 pacientes com síndrome de Down, encontraram 10,7% de calcificações do globo pálido. GADOTH (1993) refere que a síndrome de Down constitui um fator de risco para doenças cerebrovasculares.

Segundo SCHULTZ *et al* (1981) na síndrome de Down, há uma predisposição genética para anormalidades vasculares, as quais poderiam ser explicadas por um defeito mesenquimal na constituição dos vasos. Cerca de 40% das crianças Down nascem com cardiopatia congênita. Em estudos da microvasculatura, KONTRAS & BODENBENDER (1966) detectaram alterações na morfologia dos capilares ungueais, WILLIAMS, McCORMICK, TISCHLER (1973) determinaram o número de vasos retinianos que cruzavam o nervo óptico em 50 crianças de ambos os sexos com síndrome de Down que não apresentavam cardiopatia e compararam seus achados com grupo controle de pacientes normais, constatando que 75% dos pacientes com síndrome de Down mostravam aumento significativo no número de ramificações precoces dos vasos retinianos.

CHI & KROVETZ (1975) descreveram resistência vascular pulmonar elevada em crianças com síndrome de Down e cardiopatia congênita. Para SCHRAGER *et al* (1977) estas anomalias descritas no coração e capilares ungueais na síndrome de Down, poderiam também ser expressas na circulação cerebral .

A síndrome de moyamoya tem sido freqüentemente descrita em associação com várias outras condições patológicas subjacentes. COHEN, BERANT, SIMON (1980) descreveram associação com anemia de Fanconi; IMAIZUMI *et al* (1978) com esclerose tuberosa; LAMAS *et al* (1979) com neurofibromatose; RAJAKULASINGAM *et al* (1979) com quadro pós radioterapia de processos expansivos na base do crânio; SUNDER (1981) com doenças de armazenamento de glicogênio; FERNANDES-ALVAREZ *et al* (1979) com trauma de crânio; ELLISON *et al* (1981) estenose artéria renal; COAKHAM, DUCHEN, SCARAVILLI (1979) com miopatia; MERKEL *et al* (1978) e ARITA (1998) com anemia falciforme; MATHEW *et al* (1970) com meningite tuberculosa.

Apesar de longos anos de pesquisa, a etiologia da doença de moyamoya ainda é pouco conhecida. Existem muitos aspectos obscuros na sua patogênese em relação a associação com a síndrome de Down.

Algumas evidências sinalizam para hereditariedade. KITAHARA *et al* (1982) e YAMADA, NAKAMURA, KAGEYAMA(1980) relataram a ocorrência familiar e associação significativa com determinados fenótipos HLA (anticorpos de leucócitos humanos / AW24, BW46 e BW54), sugerindo que fatores genéticos podem ser importantes. FUKUYAMA, OSAWA, KANAI (1992) citam que há uma associação genética entre síndrome de Down e o gene moyamoya.

Várias hipóteses têm sido propostas na patogênese da associação moyamoya e síndrome de Down. Segundo BERG & ARMSTRONG (1991) o processo seria decorrente de uma anomalia do desenvolvimento vascular, SCHRAGER *et al* (1977) referem uma reação vascular inespecífica, secundária a uma ampla variedade de fatores decorrentes de danos ou defeitos genéticos, SCHULTZ *et al*(1980) descrevem distúrbio na permeabilidade ou na regulação do sistema nervoso autônomo capilar, CRAMER *et al* (1996) postulam que várias proteínas situadas no cromossomo 21 (superóxido dismutase 1, interferon receptor gama, cistationina B-sintase) afetariam a fisiologia arterial; TAKEDA *et al* (1997) referem necrose laminar cortical causada por hipoperfusão cerebral secundária as manifestações oclusivas da doença de moyamoya; LENO *et al* (1998) referem autoimunidade na síndrome de Down como um outro provável mecanismo; YONEKAWA & TAUB (1998) afirmam que o fator básico de crescimento de fibroblastos (basic Fibroblast Growth Factor) favoreceria a proliferação de células musculares lisas e obstrução arterial, além de neovascularização. Afirmam também que provavelmente a doença exhibe polimorfismo genético, existindo um “linkage” genético com algumas doenças, o que parece excluir a existência de um locus genético único.

Os achados histopatológicos na doença de moyamoya, baseados em alguns dados de autópsia, têm mostrado a lâmina elástica interna irregular, com regiões circundantes de acentuada hiperplasia endotelial, espessamento fibroso da íntima, túnica média com zonas atróficas substituídas por colágeno, camada elástica destruída e espessada.

MITO & BECKER (1992) publicaram a autópsia de uma criança com síndrome de Down de quatro anos de idade com tetralogia de Fallot e defeito septo atrioventricular que faleceu após apresentar hemiparesia direita durante o pós operatório. O exame neuropatológico revelou extenso infarto cerebral. Verificou-se hipoplasia das artérias comunicante posterior e cerebral média esquerda e, microscopicamente, havia espessamento da íntima e disrupção focal da camada elástica interna em algumas áreas do polígono de Willis.

NAGASAKA *et al* (1996) descreveram os achados de autópsia em um paciente de 20 anos com síndrome de Down que apresentou quadro vascular agudo e faleceu após extenso infarto cerebral. Foram detectadas oclusões e estenoses bilaterais das artérias carótidas internas, artéria cerebral média, artéria comunicante posterior e artéria basilar, decorrentes de hipertrofia fibrosa na camada íntima das artérias. A túnica média estava severamente atrofica e a lâmina elástica interna tortuosa e duplicada.

Através do estudo por metanálise constatou-se que a manifestação inicial mais comum foi a hemiparesia, ocorrendo em 33 casos (78,5%), distúrbios da fala em 11 casos (26,2%) convulsões em seis casos (14,3%) e numa incidência menor em ordem decrescente de frequência, movimentos involuntários (coréia) três casos, fraqueza muscular três casos, paralisia facial dois casos e cefaléia, atrofia óptica, cegueira cortical com um caso cada. Em 24 pacientes por ocasião do diagnóstico encontrava-se presente apenas um distúrbio neurológico, em 15 pacientes, dois distúrbios concomitantes e em três pacientes, três distúrbios concomitantes

Segundo STORM & UHLENBROCK (1988) as principais manifestações clínicas em pacientes com síndrome de Down, associado com síndrome de moyamoya, incluem hemiparesia, fraqueza muscular e convulsões.

SUZUKI & KODAMA (1983) relataram distúrbios na fala, convulsões e déficit cognitivo progressivo como alterações mais comuns na doença de moyamoya . TAKANASHI *et al* (1992) relataram um caso com coréia; AYLETT, BRITTON, SOUZA (1996) um outro com cefaléia devido à hemorragia subaracnoidéia.

Em 40% das crianças da série de HOFFMAN & GRIEBEL (1989), a oclusão vascular era unilateral e tornou-se bilateral em mais da metade dos casos com a evolução da doença. Constatou-se, neste estudo, comprometimento vascular bilateral em 35 acientes (83,3%) e unilateral em sete (16,6%).

Em relação aos países de origem, acreditava-se que a doença de moyamoya era exclusivamente originária do Japão, porém EDWARDS-BROWN & QUETS (1997), bem como este estudo, mostraram que há uma distribuição universal e que vários grupos étnicos podem ser acometidos por esta arteriopatia. CRAMER *et al* (1996) publicaram sete casos desta associação, elevando de maneira expressiva os relatos vindos dos Estados Unidos.

Na avaliação clínica retrospectiva de 42 pacientes desta comorbidade, verificou-se que 10 deles (23,8%) apresentavam também cardiopatia congênita. Como é fato estabelecido que cerca de 40% dos pacientes com síndrome de Down apresentam cardiopatia, tornou-se evidente através desta metanálise, que não é a cardiopatia congênita uma condição predisponente a mais para a ocorrência da síndrome de moyamoya, contrariando a impressão citada na literatura por FUKUYAMA, OSAWA, KANAI (1992). Entretanto, a idade de instalação aguda do AVC nos pacientes portadores de cardiopatia ocorreu em faixas etárias mais precoces do que em pacientes sem cardiopatia. Então, pode-se inferir por estes dados estatísticos obtidos que, se a cardiopatia congênita não torna maior a incidência global do moyamoya, não obstante a cardiopatia predispõe a que, havendo esta, as manifestações do moyamoya sejam mais precoces.

Em relação à faixa etária, houve um pico de incidência na primeira década, principalmente em lactentes e pré-escolares, mostrando que a síndrome de moyamoya é mais precocemente manifestada quando concomitantemente o paciente tem síndrome de Down do que sem a presença desta trissomia. Esta incidência maior em lactentes e pré-escolares também ocorreu na revisão realizada por FUKUYAMA OSAWA, KANAI (1992).

Observamos, em relação ao sexo, predomínio feminino (1,33:1). Este predomínio também ocorreu nos estudos de YONEKAWA & TAUB (1998).

Os episódios isquêmicos foram recorrentes em 26 casos (62%) e isolados em 16 casos (38%). A idade de início dos sintomas parece estar relacionada com esta casuística de incidência, mostrando que os eventos isquêmicos recorrentes ocorreram predominantemente em crianças na faixa etária acima dos seis anos, enquanto os eventos isquêmicos isolados em crianças abaixo desta faixa etária.

Em relação aos subtipos de AVC, o infarto prevaleceu em 32 pacientes (76,2%), o ataque transitório isquêmico em sete pacientes (16,6%) e o subtipo hemorrágico em apenas três pacientes (7,2%). O subtipo hemorrágico ocorreu mais em adultos (acima dos 20 anos), enquanto que o subtipo infarto ocorreu com incidência significativamente maior em idades abaixo dos seis anos e o ataque transitório isquêmico em crianças acima de seis anos. Estes achados podem ser explicados com base na necessidade de fluxo sanguíneo que tem o cérebro nas diferentes idades, bem maior em lactentes e pré-escolares do que em adolescentes e adultos. Desta maneira é bastante plausível que, para mesmas restrições obstrutivas de fluxo sanguíneo, o dano histopatológico resultante no tecido cerebral seja maior na criança mais nova, configurando-se maior possibilidade, nestas crianças menores, de ocorrer infarto.

6. CONCLUSÃO

1. Em relação à faixa etária, houve um pico de incidência entre o primeiro e o sexto ano de vida, evidenciando que os agravos neurológicos decorrentes do moyamoya são mais precocemente observados em faixas etárias inferiores, quando concomitantemente ao moyamoya está associada a síndrome de Down.

2. O subtipo hemorrágico ocorreu em adultos, enquanto que o subtipo infarto ocorreu com incidência significativamente maior em idades abaixo dos seis anos e o ataque transitório isquêmico em crianças acima de seis anos.

3. A cardiopatia congênita, nos pacientes com síndrome de Down, não torna maior a incidência global do moyamoya, não obstante a cardiopatia predispõe a que, havendo cardiopatia, as manifestações do moyamoya sejam mais precoces.

4. Diante de um paciente com síndrome de Down, com episódios de hemiparesia aguda ou suspeita de quadro vascular isquêmico, a síndrome de moyamoya deve ser incluída no diagnóstico diferencial.

7. SUMMARY

MOYAMOYA LIKE ARTERIOPATHY IN DOWN SYNDROME :

META-ANALYSIS AND CLINICAL EPIDEMIOLOGICAL STUDY .

Patients diagnosed with Down syndrome and cerebrovascular abnormalities similar to those detected in moyamoya disease (moyamoya phenomenon) have been systematically described in the last 20 years.

FUKUSHIMA *et al* (1986) found this association in one of 532 Down syndrome patients, and NISHIMURA *et al* (1985) found one in 400. According to KAWAI (1985), these figures are three fold the incidence of moyamoya disease in the general population.

This paper has the goal of studying two children diagnosed with Down syndrome who presented with an acute ischemic vascular condition, and were cared for at the Child Neurology Department of FMC – UNICAMP, and reviewing the literature pertaining to this theme.

The patients were clinically and neurologically evaluated, imaging tests were performed and a meta-analysis was conducted including all the cases in the literature presenting the above association in the period of 1977 to 2000.

Forty cases reports were found and are summarized in Table 1, plus two cases seen by the author. Nine were infants (up to two years of age), nineteen pre-schoolers (2-6 years of age), six children in school age (7-12 years of age), five teen-agers (13-19 years of age) and only three adults (over 20 years of age). The gender ratio was 1:1.33 (male/female ratio).

With regard to the disease subtype, the transient ischemic attack (TIA) type was reported in 7 patients (16,6%), the infarction type in 32 (76,2%), and the hemorrhagic type in 3 (7,2 %). The age of onset of signs and symptoms ranged from six months to 27 years of age, with a peak incidence occurring between one and six years.

The patients included in the meta-analysis came from 12 different countries, and of the total 13 came from Japan. Hemiparesis was initial clinical symptom in

33 cases (78,5%), followed by speech disorders in 11 cases (26,2%), seizures in 6 cases (14,3%), and, with a lower incidence, from most to less frequent, involuntary movements (chorea), muscle weakness, facial paralysis, headache, optical atrophy and cortical blindness in the remaining cases. In 24 patients, at the time of diagnosis, there was only one neurological disorder present; in 15 patients, two concurrent disorders; and in 3 patients, three concurrent disorders. Vascular involvement was bilateral in 35 cases (83.3%) and unilateral in 7 cases (16.7%). Congenital heart defects were present in 10 patients (23.8%), and among those, ventricular septal defect (VSD) was the most frequent condition (40%). Ischemic episodes were recurrent in 26 patients (62%) and isolated in 16 (38%).

These data highlight the frequent association between Down syndrome and moyamoya disease, so that, when faced with Down syndrome patients with acute hemiparesis episodes, the hypothesis should be raised of an ischemic vascular condition including moyamoya syndrome in the differential diagnosis.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AOKI, T, HOTTA, H; MORI H; OHTA, H; KAWAMURA, G; TAKAHASHI, H. - A case of Down syndrome with moyamoya disease *Saitama Ishikai Zasshi (Urawa)*, 17: 994, 1983.
- ARÉVALO, C.E; MARCHEZZOTTI, A; HAESSLER, A; LANOSA, R. - Moyamoya disease and Down syndrome *Medicina (B. Aires)*, 53:473, 1993
- ARITA, F.N. - Acidente vascular cerebral em crianças com doença falciforme. São Paulo, 1998. (Tese Doutorado) – Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo .
- AYLETT, S.E; BRITTON, J.A; DE SOUZA C.M. - Down syndrome and moyamoya disease: presentation with subarachnoid hemorrhage. *Pediatric Neurol*, 14:259-261, 1996 .
- BERG, J.M & ARMSTRONG, D. - On the association of moyamoya disease with Down's syndrome. *J Ment Defic Res*, 35:398-403, 1991
- CIASCA, S.M; ALVES, H.L; GUIMARÃES, I.E; TERRA, A.P; MOURA- RIBEIRO, M.V; CAMARGO, E.E; ETCHERBEHERE, E.S; SANTOS, A.O. - Comparison of the neuropsychological assessment in a girl with bilateral cerebrovascular disease (moyamoya) before and after surgical intervention. *Arq Neuropsiquiatr*, 57:1036-40, 1999
- CRAMER, S.C; ROBERTSON, R.L; DOOLING, E.C; SCOTT, R.M. - Moyamoya and Down syndrome. Clinical and radiological features. *Stroke*, 27:2131-5, 1996.
- CHI, T.P.L & KROVETZ, L.J. - The pulmonary vascular bed in children with Down syndrome. *J. Pediatrics*, 86:533-538, 1975
- CORNELIO-NIETO, J.O; DÁVILA-GUTIÉRREZ, G; FERREYRO-IRIGOYEN, R; ALCALÁ, H. - Acute hemiplegia in childhood and alternating hemiconvulsions secondary to Moya-Moya disease: Report of a case associated to Down's syndrome. *Bol Med Hosp Infant Mex*, 47:39-42, 1990

- COAKHAN, H. B; DUCHEN, L.W; SCARAVILLI, E.F. - Moya-moya disease: clinical and pathological report of a case with associated myopathy. *J Neurol. Neurosurg Psychiatr*, 42:289, 1979
- COHEN, N; BERANT, M; SIMON, J. - Moyamoya and Fanconi's anemia. *Pediatrics*, 64:804, 1980
- EDWARDS-BROWN, M.K & QUETS, J.P. - Midwest experience with moyamoya disease. *Clin Neurol Neurosurg*, 99:36-38, 1997
- ELLISON, P.H; LARGENT, J.A; POPP, A . J . - Moya-Moya disease associated with renal artery stenosis. *Arch. Neurol*, 38:467, 1981
- FRANCO, M.R.C; FUKUJIMA, M.M; OLIVEIRA, R.M.C; GABBAI, A.A. - Moyamoya Disease: Report of three cases in Brazilian patients. *Arq Neuropsiquiatr*, 7:371-376, 1999
- FERNANDES-ALVAREZ, E; PINEDA, M; ROYO, C; MANZANARES, R. - Moyamoya disease caused by cranial trauma. *Brain Dev*, 1:133, 1979
- FUKUSHIMA, Y; KONDO, Y; KUROKI, Y; MIYAKE, S; IWAMOTO, H; SEKIDO, K; YAMAGUCHI, K. - Are Down syndrome patients predisposed to Moyamoya disease? *Eur J Pediatr*, 144:516-517, 1986
- FUKUYAMA, Y; OSAWA, M; KANAI, N. - Moyamoya disease (syndrome) and the Down syndrome. *Brain Dev*, 14:254-256, 1992
- GOLDSTEIN, E.M & SINGER, H.S. - Moyamoya-like disease in Down's syndrome. *Pediatr Neurosurg*, 16:14-16, 1990-91
- GAGGERO, R; DONATI, P.T; CURIA, R; DE NEGRI, M. - Occlusion of unilateral carotid artery in Down syndrome. *Brain Dev*, 18:81-83, 1996
- GADOTH, N. - On the problem of essential and secondary moyamoya and vascular dysplasia in Down syndrome. *Brain Dev*, 15:317-318, 1993

- HANDA, J & HANDA, H. - Progressive cerebral arterial occlusive disease: analysis of 27 cases. *Neuroradiology*, **3**:119, 1972
- HISAKA, C; ARAGA, S; MAKINO, T; TANIGUCHI, R; TAKAHASHI, K. - A cause of adult Down syndrome with moyamoya disease. *Shinkei Naika*, **27**:285-9, 1987
- HOFFMAN, H.J. & GRIEBEL, R.W. - Moyamoya syndrome in children. In: EDWARDS, M.S.B. & HOFFMAN, H.J., ed. - **Cerebral Vascular Disease in Children and Adolescents**. Baltimore, Williams & Wilkins, p. **229**, 1989
- ICHIBA, N; MURAKAWA, S; OHTAHARA, S; - A case of Down syndrome with "moyamoya" disease: a consideration on fibromuscular dysplasia. *No To Hattatsu*, **16**:487-91, 1984
- IESHIMA, A; KISA, T; YOSHINO, K; TAKASHIMA, S; TAKESHITA, K; - A morphometric CT study of Down's syndrome showing small posterior fossa and calcifications of basal ganglia. *Neuroradiology*, **26**:493-498, 1984
- IMAIZUMI, M; NAKUDA, T; YONEDA, S; TAKANO, T; HASEGAWA, K; ABE, H - Tuberous sclerosis with moyamoya disease. Case report. *Med J. Osaka Univ*, **28**:345, 1978
- INOUE, T; MATSUSHIMA, T; FUJII, K; FUKUI, M; HASUO, K; MATSUO, H. - Akin moyamoya disease in children. *No Shinkei Geka*, **21**:59-65, 1993
- IKEDA, E. & HOSODA, Y. - Spontaneous occlusion of the circle of Willis (cerebrovascular moyamoya disease): with special reference to its clinicopathological identity. *Brain Dev.*, **14**:251-3, 1992
- KITAHARA, T; ARIGA, N; YAMAURA, A; MAKINO, H; MAKI, Y. - Familial occurrence of moyamoya disease: report of three Japanese families. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, **42**:208, 1979

- KITAHARA, T; OKAMURA, K; SEMBA, A; YAMAURA, A; MAKINO, H. - Genetic and immunologic analysis of moyamoya. *J. Neurol Neurosurg Psychiatr*, 45:1048-52, 1982
- KAWAI, M. - A genetic study of idiopathic spontaneous multiple occlusions of the circle of Willis. *Tokyo Joshi Ikadaigaku Zasshi*, 55:427-41, 1985
- KANO, M; WATANABE, H; ASANO, J; ET AL. - A girl of moyamoya disease associated with moyamoya disease. *Shonika Shinryo*, 53:1667-72, 1990
- KRISS, V.M. - Down syndrome: imaging of multiorgan involvement. *Clin Pediatr*, 38:441-9, 1999
- KONTRAS, S.B. & BODENBENDER, J.G. - Abnormal capillary morphology in congenital heart disease. *Pediatrics*, 37:316, 1966
- KUDO, T. - Spontaneous occlusion of the circle of Willis: a disease apparently confined to Japanese. *Neurology (Minneapolis)*, 18:485-96, 1968
- LAMAS, E; DIEZ LOBATO, R; CABELLO, A; ABAD, J.M. - Multiple intracranial arterial occlusions (Moyamoya disease) in patients with neurofibromatosis. One report with autopsy. *Acta Neurochir*, 45:133, 1979
- LENO, C; MATEO, I; CID, C; BERCIANO, J; SEDANO, C. - Autoimmunity in Down's syndrome: another possible mechanism of Moyamoya disease. *Stroke*, 29:868-9, 1998
- LENN, N.J; PEARSON, E. - Moyamoya disease and other causes of stroke in patients with Down's syndrome. *Ann Neurol*, 16:398, 1984
- MATHEW, N.T; ABRAHAM, J; CHANDY, J. - Cerebral angiographic features in tuberculous meningitis. *Neurology*, 20:1015-1023, 1970

- MERKEL, K.H.H; GINSBERG, P.L; PARKER, J.C; POST, M.J.D. - Cerebrovascular Disease in sickle anemia: a clinical, pathological and radiological correlation. *Stroke*, 9:45-52, 1978
- MITO, T. & BECKER L.E. - Vascular dysplasia in Down syndrome: a possible relationship to moyamoya disease. *Brain Dev*, 14:248-51, 1992
- MOURA-RIBEIRO, M.V.L; PESSOTO, M.A; MARBA, S.T.M. - Cerebrovascular disease in neonates. *Arq Neuropsiquiatr*, 57:84-87, 1999
- MOURA-RIBEIRO, M.V.L. - Doença cerebrovascular em crianças e adolescentes. In: GAGLIARDI, R.J, & REIMÃO, R., ed. – *Clínica Neurológica*. São Paulo, Lemos Editorial 1988. p. 97-102
- MOURA-RIBEIRO, M.V.L; FERREIRA, L.S; MONTENEGRO, M.A; VALE-CAVALCANTE, M; PIOVESANA A.M.S.G; SCOTONI, A.E; BARISON, E; GUERREIRO, M.M. - Cerebrovascular disease in children: II. Clinical aspects in 42 cases. *Arq Neuropsiquiatr*, 57:594-598, 1999
- NISHIMURA, M; TAKAKURA, H; IESHIMA, A; EDA, I; OHNO, K; TAKASHIMA, S. - A case of Down syndrome with moyamoya disease. *No To Hattatsu*, 17:71-5, 1985
- NAGASAKA, T; SHIOZAWA, Z; KOBAYASHI, M; SHINDO, K; TSUNODA, S; AMINO, A. - Autopsy findings in Down's syndrome with cerebrovascular disorder. *Clin Neuropathol*, 15:145-9, 1996
- OUTWATER, E.K; PLATENBERG, R.C; WOLPERT, S.M. - Moyamoya disease in Down syndrome. *AJNR Am J Neuroradiol*, 10:23-4, 1989
- PEARSON, E; LENN, N.J; CAIL, W.S. - Moyamoya and other causes of stroke in patients with Down syndrome. *Pediatric Neurol*, 1:174-9, 1985
- PARK, M; RAILA, F.A; RUSSEL, W.F. - Moyamoya disease in an adult with Down syndrome: comparison of magnetic resonance angiography and conventional angiography. *South Med J*, 89:89-92, 1996

- POO, P. & FERNÁNDEZ-ALVAREZ, E. - Asociación de síndrome de moyamoya y síndrome de Down. *SD Ver Med. Internacional sobre la Síndrome de Down*, 2:4-6, 1997.
- RAJAKULASINGAM, K; CERULLO, L; RAIMONDI, A. - Childhood moyamoya syndrome: Post-radiation pathogenesis. *Childs Brain*, 5: 467, 1979
- SCHOENBERG, B.S; MELLINGER, J.F; SCHOENBERG, D.G. - Cerebrovascular disease in infants and children: a study of incidence clinical features, and survival. *Neurology*, 28:763-8, 1978
- SOTO-ARES, G; HAMON-KERAUTRET, M; LECLERC, X; VALLEE, L; PRUVO, J.P. - Moyamoya associated with Down syndrome. *J Radiol*, 77:441-4, 1996
- SCHULTZ, I.S; JAHARA, S; POMPEU, F; FIGUEIRA, F; OLIVEIRA, M.I. - Doença oclusiva progressiva das artérias cerebrais associada a síndrome de Down. Considerações sobre a etiopatogenia. *Arq Neuropsiquiatr*, 39:237-43, 1981
- SCHULTZ, I.S; JAHARA, S; POMPEU, F; FIGUEIRA, F; OLIVEIRA, M. I.- Doença oclusiva progressiva das artérias cerebrais associada a síndrome de Down. Registro de um caso. *Arq Neuropsiquiatr*, 38:171-6, 1980
- SCHRAGER, G.O; COHEN, S.J; VIGMAN, M.P. - Acute hemiplegia and cortical blindness due to moyamoya disease: report of a case in a child with Down syndrome. *Pediatrics*, 60:33-7, 1977
- STORM, W. & UHLENBROCK, D. - Magnetic resonance imaging of moyamoya disease in a child with Down's syndrome. *J Ment Defic Res*, 33:507-10, 1988
- SEELER, R; ROYAL, J; POWE, L; GOLDBERG, H. - Moyamoya in children with sickle cell anemia and cerebrovascular occlusion. *J Pediat*, 93:808, 1978
- SUNDER, T.R. - Moyamoya disease in a patient with type I glycogenosis. *Arch. Neurol*, 38:251, 1981

- SUZUKI, J. & KODAMA, N.- Moyamoya disease: a review. *Stroke*, **14**:104-109, 1983
- SUZUKI, J. & TAKAKU, A. - Cerebrovascular “Moyamoya” disease. Disease showing abnormal net-like vessels in base of brain. *Arch Neurol*, **20**:288, 1969
- TAKEUCHI, K. - Occlusive disease of the carotid artery. *Revent Adv Res Nerv Syst*, **5**:511, 1961
- TAKANASHI, J; SUGITA, K; HONDA, A; NIIMI, H.-Moyamoya syndrome in a patient with Down syndrome presenting with chorea. *Pediatric Neurol*, **9**:396-8, 1993
- TAKANASHI, J; SUGITA, K; ISHII, M; IAI, M; GOTO, M; TANABE, Y; NIIMI, H.- A girl with Down syndrome complicated by moyamoya disease and symptomatic atlanto-axial instability. *No To Hattatsu*, **25**:248-52, 1993
- TAKEDA, K; TAKAHASHI, S; HIGANO, S; KURIHARA, N; HAGINOYA, K; SHIRANE, R; SAKAMOTO, K. - Cortical laminar necrosis in a patient with moyamoya disease associated with Down syndrome: MR imaging findings. *Radiat Med*, **15**:59-63, 1997
- TAKASUGI, H; MAEMOTO, T; KITAZAWA, K; HONDA, A. - A case of Down syndrome with moyamoya syndrome presenting extensive multiple cerebral infarction during measles infection. *No To Hattatsu*, **32**:39-43, 2000
- VAN ERVEN, P.M; GABREELS, F.J; THIJSSEN, H.O; RENIER, W.O. - The Moya-Moya syndrome: a report of two children. *Clin Neurol Neurosurg*, **84**:179-89, 1982
- VICARI, S. & ALBERTINI, G. - Moyamoya disease in Down’s syndrome: a report of two cases. *J Ment Defic Res*, **35**:392-7, 1991
- WILLIAMS, E.J; McCORMICK, A.Q; TISCHLER, B.- Retinal vessels in Down syndrome. *Acta Ophthalmol*, **89**:269-71, 1973

- YONEKAWA, Y. & OGATTA, N. - Spontaneous occlusion of the circle of Willis (cerebro-vascular Moyamoya disease): with special reference to its disease entity and etiological controversy. *Brain & Development*, **14**:253-254, 1992
- YAMADA, H; NAKAMURA, S; KAGEYAMA, N. - Moyamoya disease in monovular twins. Case report. *J Neurosurg*, **53**:109, 1980
- YONEKAWA, Y. & TAUB, E. - Moyamoya disease: Status 1998. *The Neurologist*, **5**:13-23, 1999

9. ANEXOS

**FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
DEPARTAMENTO DE NEUROLOGIA
DISCIPLINA DE NEUROLOGIA INFANTIL**

ANORMALIDADES CÉREBRO-VASCULARES NA CRIANÇA

PROTOCOLO Nº _____

Caso nº _____

Nome: _____ HC: _____
DN: ____/____/____ Idade: ____/____/____ Sexo: ____ Cor: _____
Data da 1ª Ocorrência: ____/____/____

HISTÓRIA DA MOLÉSTIA ATUAL

- Sintomas e sinais em vigília e sono, condições gerais, convulsões, alterações motoras, visuais, linguagem (expressão, compreensão), consciência, comportamento, deterioração mental, "cefaléia", recidiva ou característica. Suspeita de recidiva de anormalidade vascular. Manifestações epiléticas (caracterizar).

ANTECEDENTES

A) Pessoais - Dados pré e peri-natais, DNPM, condições cardíaca, pulmonar, doença autoimune, hiperlipemia, alterações metabólicas, anemia falciforme, infecções (época e tipo)

B) Familiares - Drogas, anfetamina, cocaína, hábitos, álcool, fumo, AVC, arteriopatia, doença do colágeno, pele e fâneros, temperatura.

EXAME FÍSICO GERAL

- Hidratação, nutrição, gânglios, avaliação cardíaca (sopro carotídeo, cardíaco e craniano), arritmias. Pulsos - condições pulmonares. Fígado e baço, digestivas, renal. Peso, estatura, PA, FC, FR, genito-urinário. Pulsos carotídeos.

AVALIAÇÃO NEUROLÓGICA

- Consciência, comunicação, afeto, funções cognitivas (relação com a idade), linguagem (compreensão, expressão). Trofismo muscular, mobilidade, força, movimentos anormais. Provas cerebelares, nervos cranianos, FO, campo visual, reflexos profundos e superficiais, sensibilidade superficial e profunda, esfíncteres, coluna, PC, BA, AP, ausculta crânio.

EXAMES SUBSIDIÁRIOS

- RX, tórax e área cardíaca e ECG. Echo Doppler. Hemograma, sedimentação, glicemia, nitrogênio uréico, creatinina. Anticorpos antinúcleo, LE, coagulograma, Proteínas, provas de falcização, crioglobulinas, eletroforese da hemoglobina, colesterolemia, triglicerídeos (HDL), fator reumatóide CPK, TGO, TGP, DHL, PROT. C e S. AFL. Eletroforese, aminoacidograma. Estudos virológicos (herpes), LCR, estudo bioquímico completo e eletroforese. EEG, CT de crânio com e sem contraste, angiografia por subtração, arteriografia (carotídea vertebral), SPECT, RNM (Angioressonância) . Biópsia artéria temporal - leptomeninges. Diagnósticos sindrômico, topográfico, etiológico e secundários.

DIAS DE INTERNAÇÃO - RESUMO DA EVOLUÇÃO

CONDIÇÕES NA ALTA HOSPITALAR

- Estudo das recidivas: idade, data, número de episódios em anexo ao caso; nova ficha detalhando a recidiva.

EVOLUÇÃO

- Em ambulatório: reavaliação clínica e laboratorial

- 3 meses 6 meses 12 meses 18 meses 24 meses 36 meses 48 meses

No caso de haver recidiva, manter a mesma conduta evolutiva em relação ao 1º episódio. Assinalar época recidiva

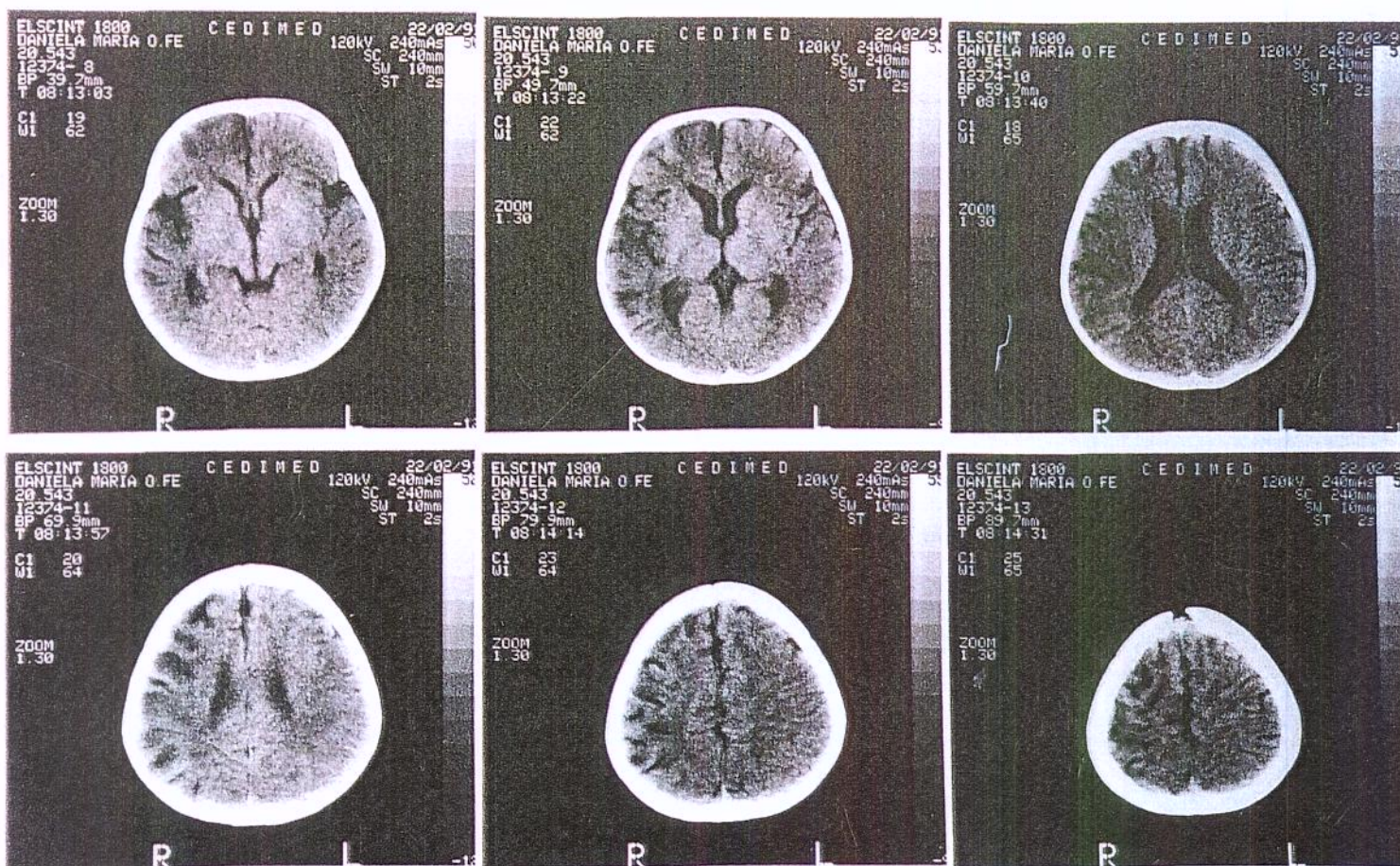
EEG evolutivo - dia da alta 6 meses 12 meses

CT evolutivo na alta 6 meses 12 meses

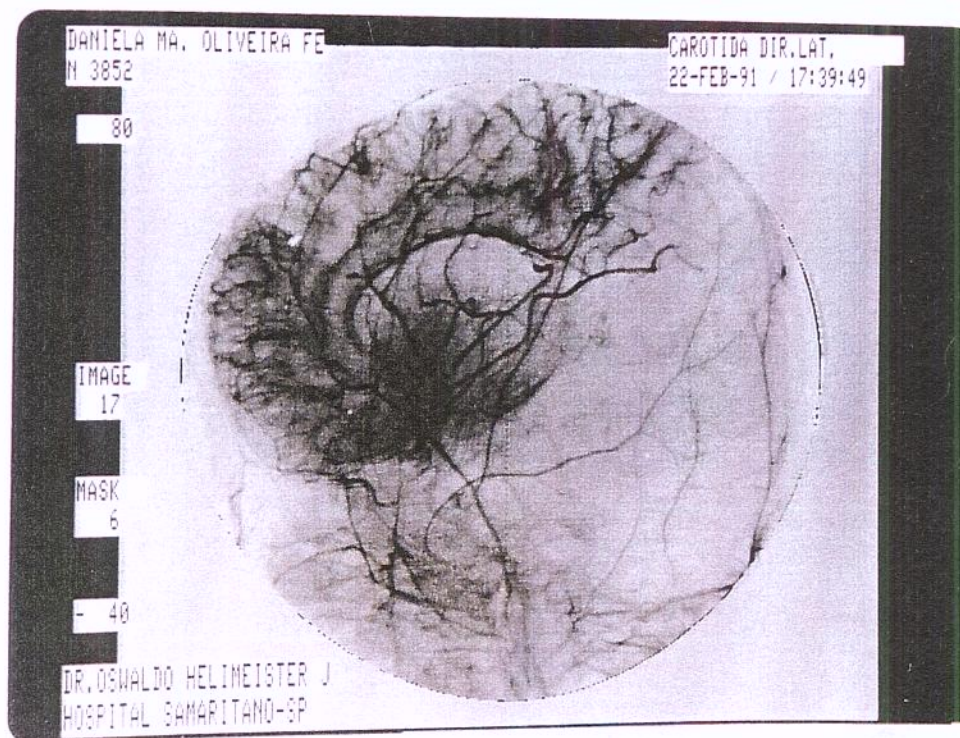
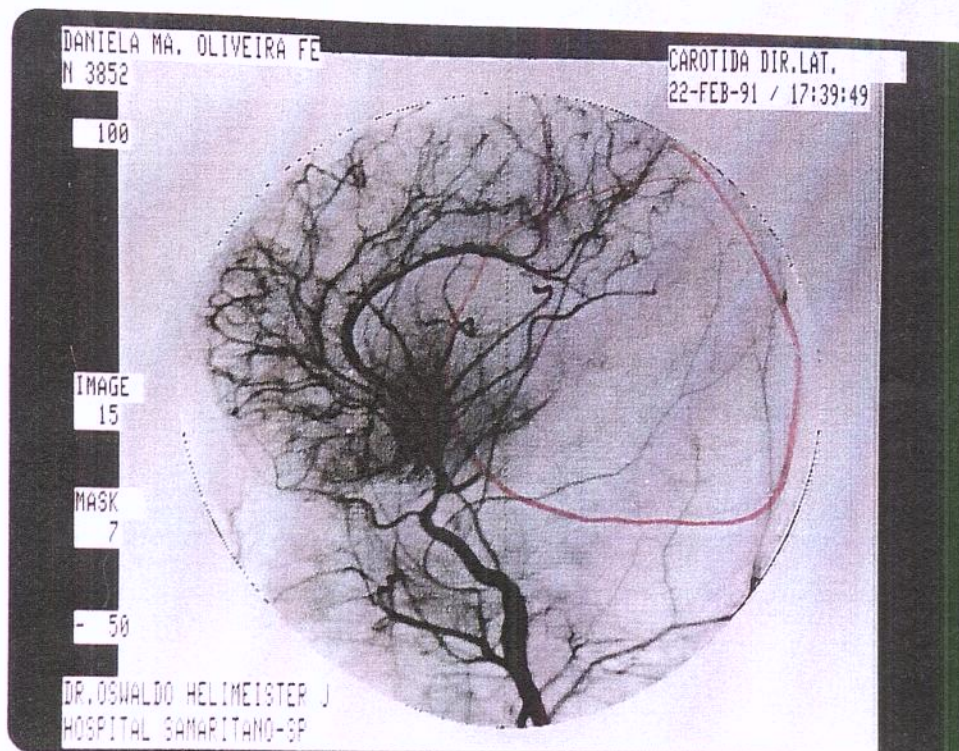
Avaliação funções corticais após 6 meses 12 meses e 24 meses



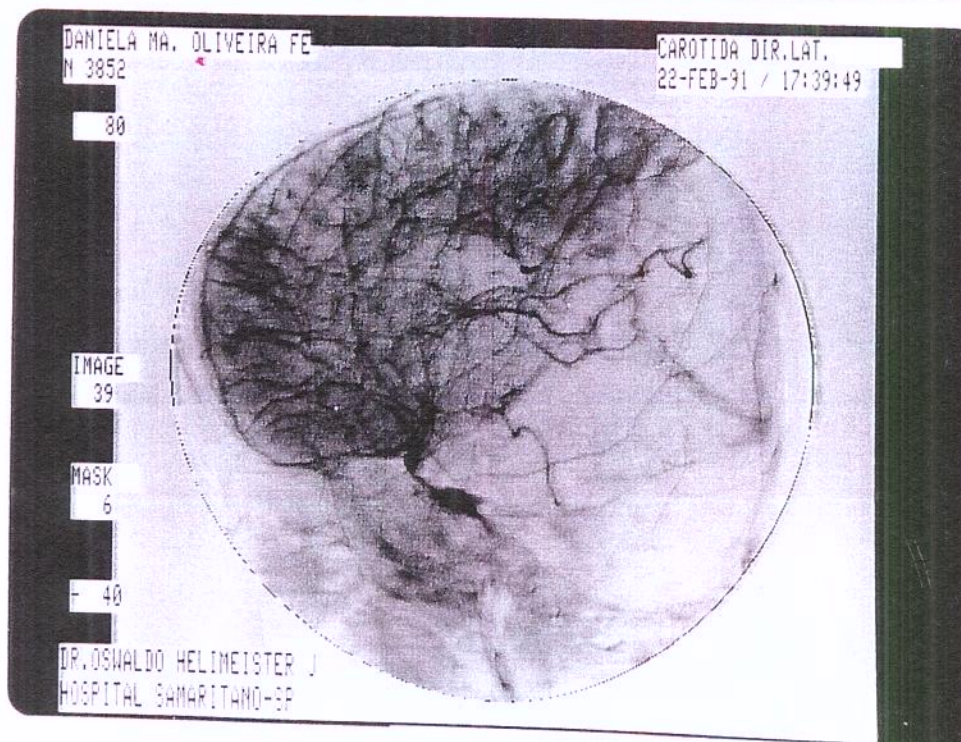
Baforada de fumaça de cigarro pairando no ar, em referência à imagem angiográfica na base do cérebro – Moyamoya.



Caso 1 – CT de crânio - Área de hipodensidade cortico-subcortical frontal e parietal à direita.

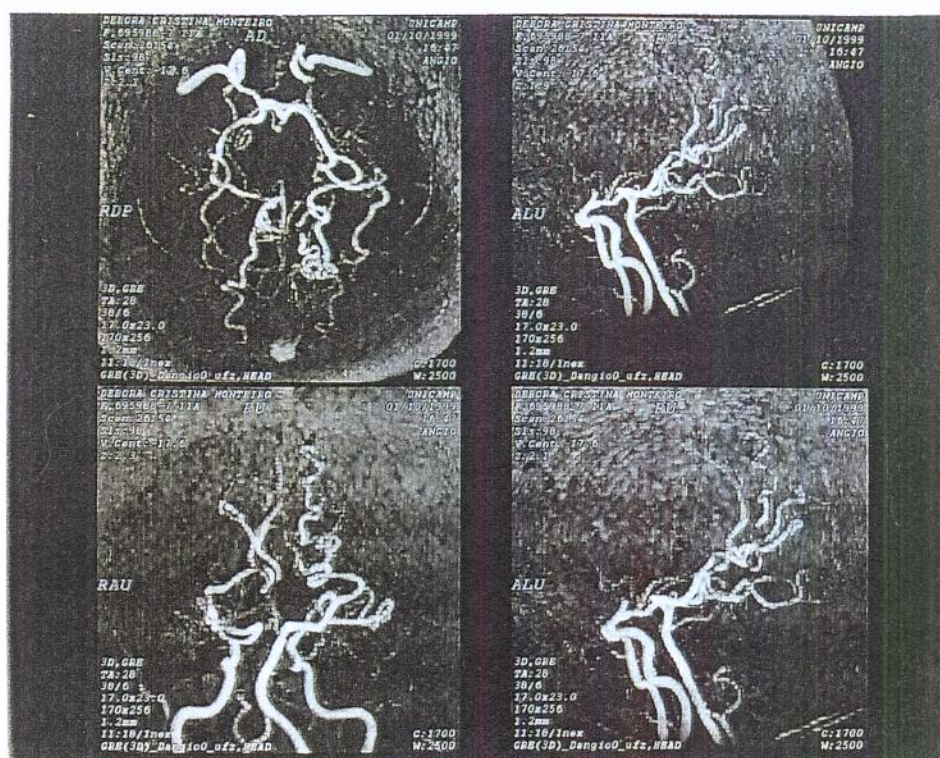


Caso 1 – Angiografia por subtração digital – Estenose acentuada do segmento supraclinóide da artéria carótida interna direita, bem como oclusão de vários ramos das artérias cerebral média e cerebral anterior, ambas a direita.

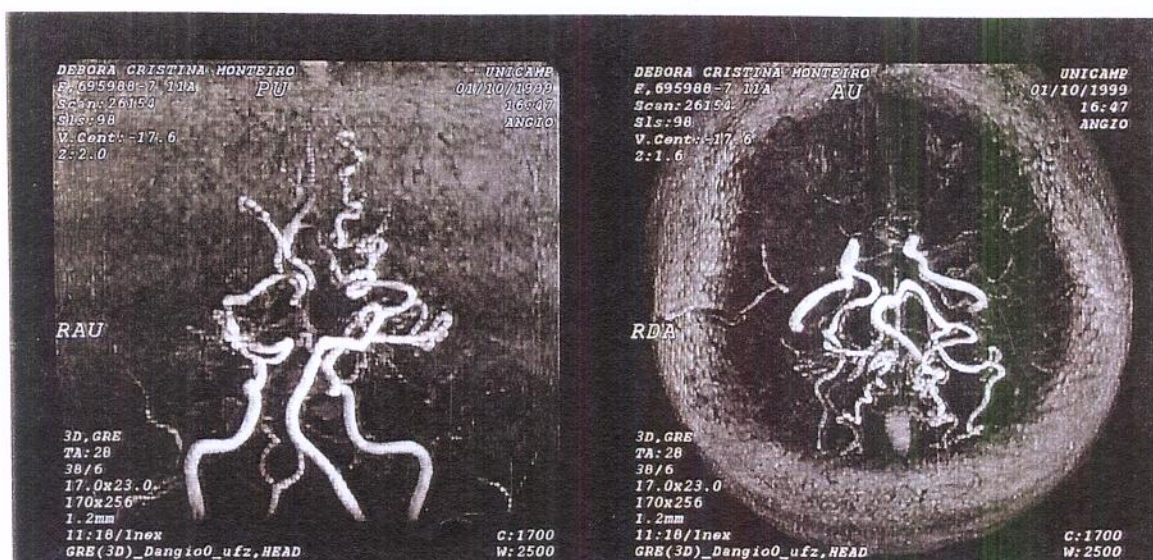


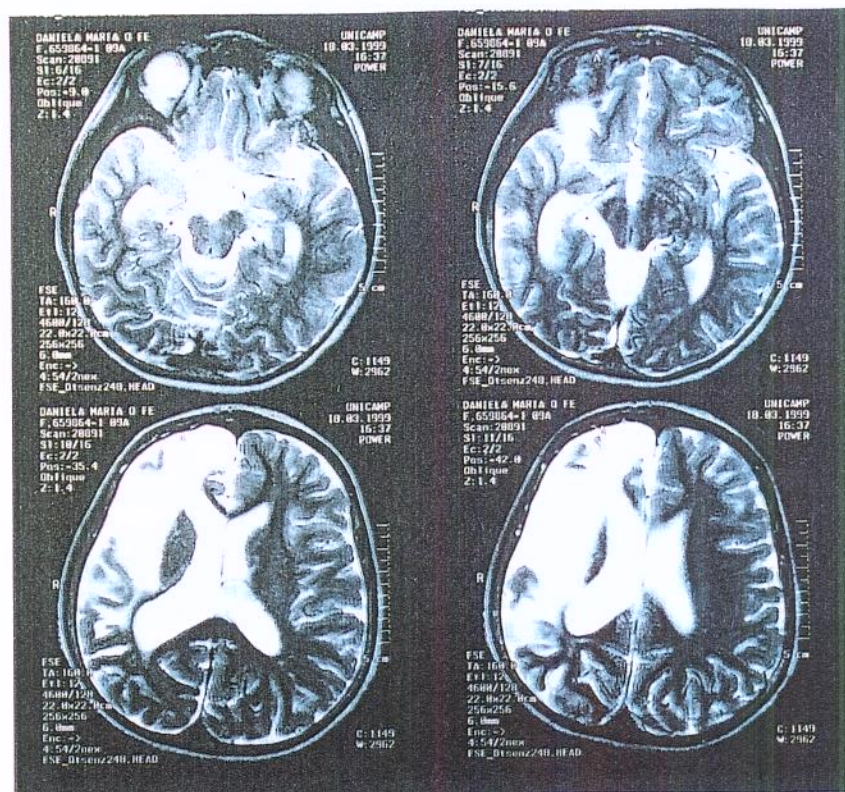
Caso 1 – Ectasia capilar em topografia dos núcleos da base bilateral, resultando em hipervascularização caracterizada por intenso “blush” de contraste (vasos moyamoya)

Caso 2- Angioressonância magnética cerebral – obstrução de ambas as artérias carótidas internas, obstrução proximal das artérias cerebrais médias e anteriores. Alargamento das artérias lentículo-estriadas e talamo-perfurantes. (“circulação de moyamoya”). Obstrução da artéria cerebral posterior direita suprida pela artéria comunicante posterior.

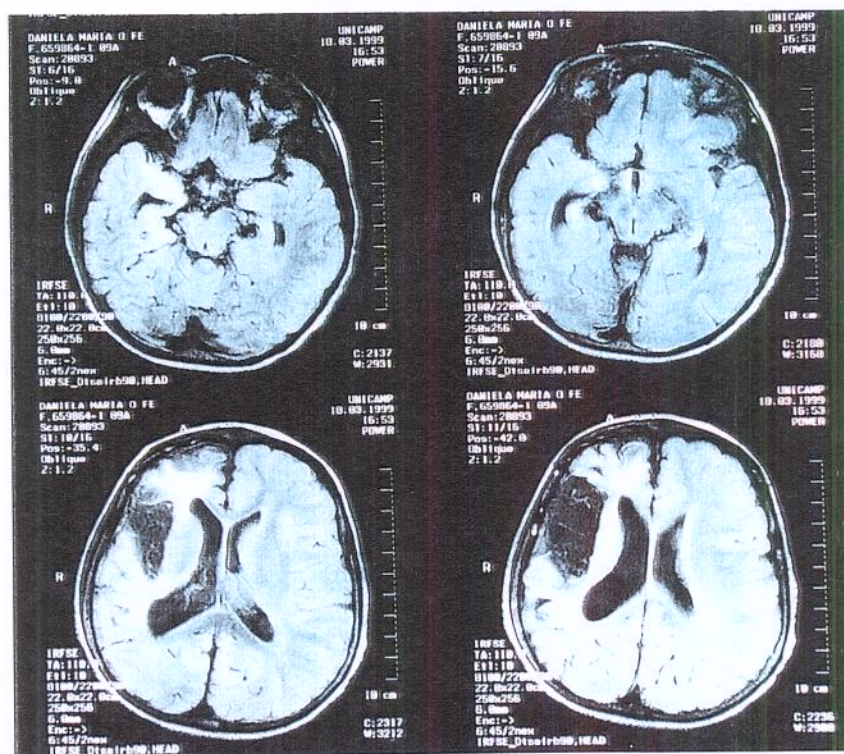


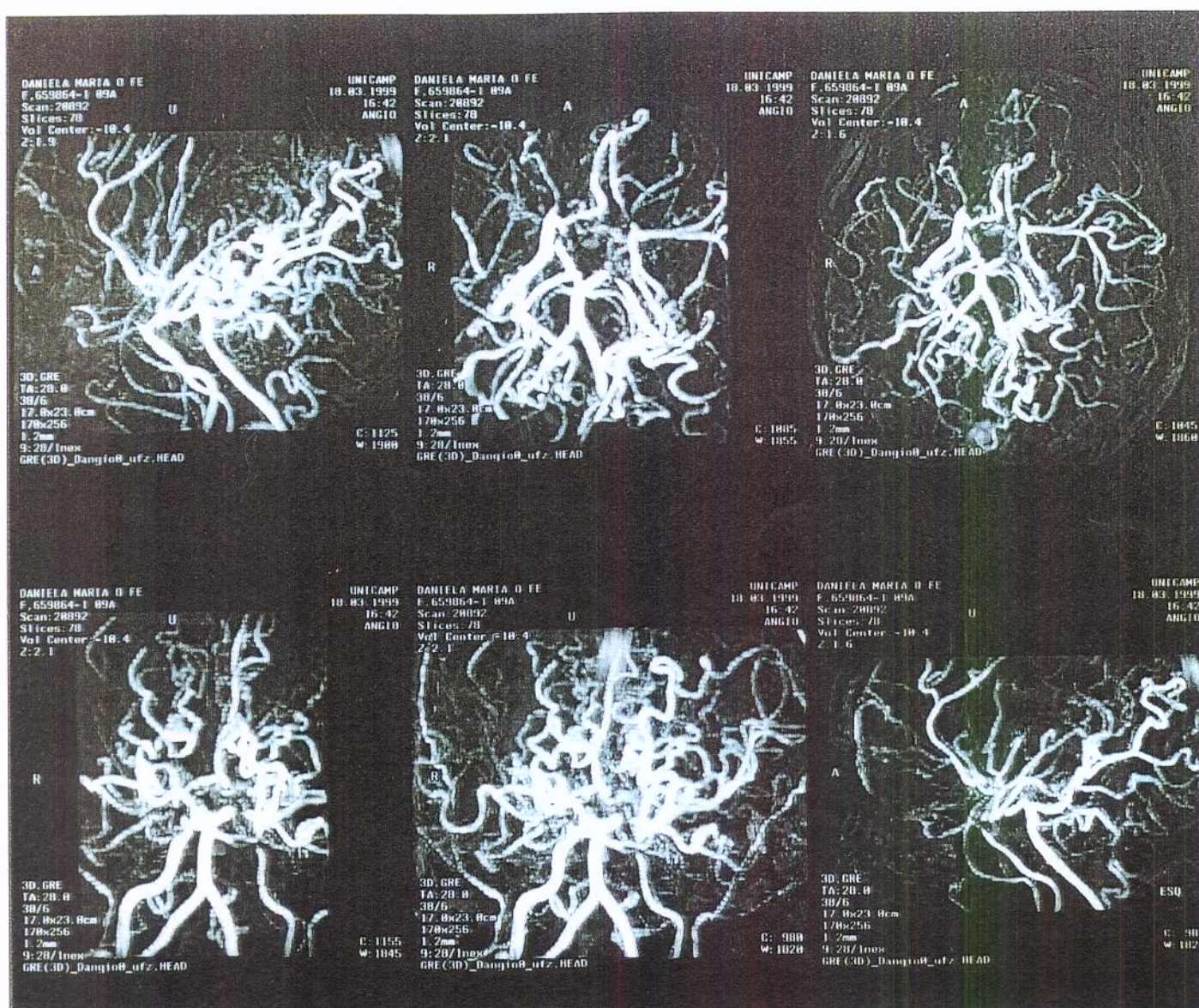
Padrão angiográfico compatível com arteriopatia do tipo moyamoya, estágio III (segundo a classificação de SUZUKI & TAKAKU, 1969)





Caso 1 – Ressonância magnética cerebral – Extenso infarto cerebral no território da artéria cerebral média direita.





Caso 1 – Angioressonância magnética cerebral – arteriopatia do tipo moyamoya, estágio III para IV, (segundo a classificação de SUZUKI & TAKAKU, 1969).



Caso 2 – Ressonância magnética cerebral – infarto agudo no território da artéria cerebral média direita.