

## Síndrome de Moyamoya e Drepanocitose: A Propósito de um Caso Clínico

### *Moyamoya Syndrome and Sickle Cell Anemia: A Clinical Report*

Lúcia Proença, Marta Vaz Batista, Jandir Patrocínio, Rodrigo Moraes, Fernanda Louro, Marinela Major

#### Resumo

A síndrome de *moyamoya* é uma entidade clínica rara, de etiologia desconhecida, encontrando-se descrita em associação com várias patologias, entre as quais a drepanocitose. Os autores apresentam o caso de uma mulher de 28 anos com antecedentes de drepanocitose, dois episódios de acidente vascular cerebral e hemiparésia esquerda sequelar; recorre ao serviço de urgência por agravamento da hemiparésia esquerda, alterações da sensibilidade e cefaleia fronto-parietal homolaterais. À observação, foi objetivado o défice neurológico descrito. Tomografia computadorizada e angio-ressonância magnética de crânio: alteração do padrão vascular cerebral, com estenose franca bilateral ao nível da carótida interna e artéria cerebral média; presença de pequenos vasos emaranhados sublenticulares – padrão sugestivo de *moyamoya*. Feita angiografia diagnóstica, que confirmou as alterações vasculares descritas. Optou-se por tratamento conservador, atendendo aos riscos inerentes à intervenção cirúrgica neste caso. “*Moyamoya*” significa, em japonês, “sopro de fumo de cigarro”, ilustrando um padrão angiográfico cerebral característico. Este é um caso de síndrome de *moyamoya*, situação em que este padrão angiográfico se associa a um determinado factor de risco. Pretendemos não só documentar o caso, como rever a evidência atual acerca desta entidade clínica rara.

**Palavras-chave:** Acidente Vascular Cerebral; Anemia Falciforme; Doença de Moyamoya; Traço Falciforme.

#### Introdução

A síndrome de *moyamoya* é uma vasculopatia cerebral rara, que cursa com alterações angiográficas características, descrita em associação com várias patologias, entre as quais se inclui a drepanocitose. Os autores relatam um caso de síndrome de *moyamoya* em doente com drepanocitose conhecida.

#### Caso Clínico

Mulher de 28 anos, melanodérmica, natural de Cabo Ver-

---

Serviço de Medicina I, Hospital Professor Doutor Fernando Fonseca, EPE, Lisboa, Portugal

#### Abstract

*Moyamoya syndrome is a rare clinical entity of unknown etiology which is described in association with various diseases, including sickle cell anemia. The authors present a case of a 28-year-old woman with known history of sickle-cell anemia, two ischemic stroke episodes and long term hemiparesis, seeks the emergency department due to worsening of the left hemiparesis, with homolateral paresthesias and fronto-parietal headache. The physical examination confirmed the neurologic deficit. Brain computed tomography and angiographic magnetic resonance imaging showed vascular abnormalities, with bilateral internal carotid and medial cerebral artery stenosis and small and entangled sublenticular vessels, suggesting the moyamoya-like pattern. A diagnostic cerebral angiography was performed, which confirmed this abnormal vascular pattern. Conservative medical treatment was the option in this particular case, taking into account the risks involved in an invasive surgical procedure. “Moyamoya” means, in Japanese, “puff of smoke”, illustrating this a typical angiographic vascular pathologic pattern. We intend not only to describe this clinical case, but also to review the current evidence about this rare clinical entity.*

**Keywords:** Anemia, Sickle Cell; Moyamoya Disease; Sickle Cell Trait; Stroke.

de, com antecedentes pessoais de drepanocitose, seguida em consulta de Medicina Interna; dois acidentes vasculares cerebrais isquémicos prévios (2007 e 2009), com hemiparésia esquerda sequelar (força muscular grau 4/5); realização pontual de hemotransfusão. Medicada com ácido acetilsalicílico 150 mg/dia, hidroxiureia 500 mg/dia e ácido fólico 1 mg/dia.

Recorre ao Serviço de Urgência por quadro com quatro horas de evolução de agravamento da hemiparésia e alterações da sensibilidade no hemicorpo esquerdo. Concomitantemente, cefaleia fronto-parietal homolateral, tipo aperto. Ao exame objetivo: vígil, consciente, colaborante e orientada no espaço, tempo e pessoa; hemiparésia esquerda (mem-

**Tabela 1:** Estádios de Suzuki - Classificação da doença por estádios, segundo achados angiográficos característicos

Estádio 1	Estreitamento da bifurcação carotídea
Estádio 2	Desenvolvimento de vasos <i>moyamoya</i> basais com dilatação de todas as artérias cerebrais major
Estádio 3	Intensificação do <i>moyamoya</i> conjuntamente com redução do fluxo nas ACA e ACM
Estádio 4	Minimização dos vasos de <i>moyamoya</i> e envolvimento dos segmentos proximais das ACP
Estádio 5	Redução do <i>moyamoya</i> e ausência de todas as artérias cerebrais <i>major</i>
Estádio 6	Desaparecimento dos vasos de <i>moyamoya</i> ; circulação cerebral assegurada apenas pelo sistema da carótida externa

bros superior e inferior, grau 3/5), força muscular mantida nos restantes segmentos corporais (5/5), sem alterações da sensibilidade ou da mímica facial. Restante observação sem alterações.

As alterações neurológicas descritas reverteram espontaneamente em menos de 24 horas.

Analicamente: anemia normocrômica normocrômica, com hemoglobina de 8,5 g/dL, serologias virais (VIH e hepatite B) e da sífilis negativas, perfil lipídico sem alterações.

Electrocardiograma e ecocardiograma transtorácico sem alterações de relevo.

Realizada tomografia computadorizada cerebral (TC-CE), que evidenciou lesões sequelares à direita condicionando atrofia do parênquima cerebral, sem evidência de isquémia aguda.

Ampliado o estudo com ressonância magnética com estudo angiográfico (angio-RM), que demonstrou atrofia cerebral direita secundária a sequela de enfarte do território de barreira profundo, e alterações angiográficas com padrão "*moyamoya-like*", sem evidência de lesões isquémicas recentes.

Para confirmação diagnóstica, realizada angiografia cerebral (Fig. 1): "identificam-se marcadas estenoses dos segmentos supra-clinoideus das artérias carótidas internas (ACI); à direita, significativo atraso no território da artéria cerebral média (ACM), compensado por colaterais leptomeníngios provenientes da artéria cerebral posterior (ACP) homolateral; perfusão retrógrada do território da artéria cerebral anterior (ACA) deste lado, e também via colaterais da ACP; moderada ectasia dos ramos perfurantes da ACI e da ACM; à esquerda, não observado preenchimento da ACA, que é assegurada por colaterais leptomeníngios da ACM e da ACP, e retrogradamente por anastomoses da pericalosa posterior; território da ACM esquerda compensado via comunicante posterior homolateral."

Admitidos acidente isquémico transitório e síndrome de *moyamoya* em doente com drepanocitose. Discutido o

tratamento cirúrgico com Neurocirurgia, que considerou, neste caso, existir elevado risco de complicações associadas à intervenção, pelo que se manteve tratamento médico conservador com antiagregação plaquetária.

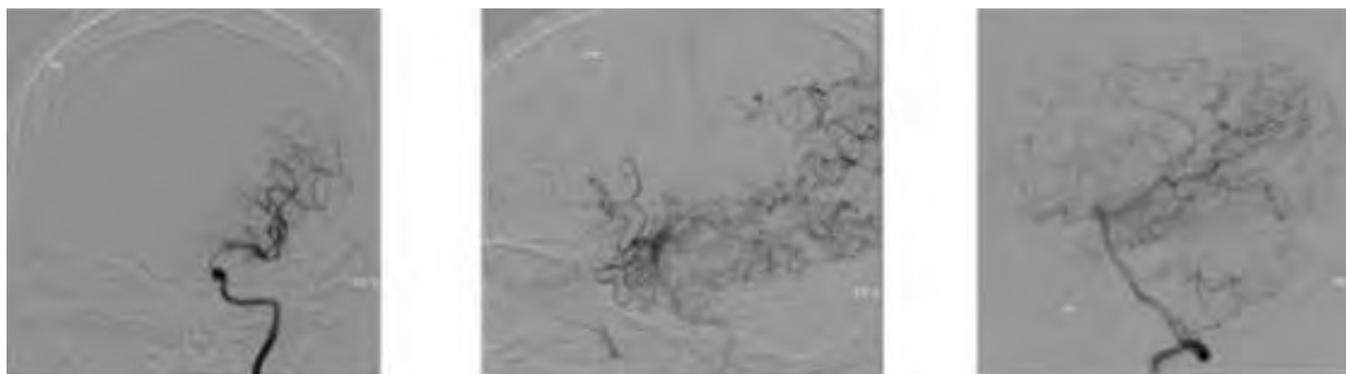
## Discussão

A doença de *moyamoya*, descrita pela primeira vez no Japão, em 1957, é uma doença cerebrovascular caracterizada pela presença de uma rede anormal de vasos colaterais na base do crânio, que lhe confere um padrão angiográfico particular, como "uma nuvem de fumo de cigarro" – significado do termo japonês. Estes "vasos de *moyamoya*" resultam de fenómenos de estenose e oclusão progressivas das artérias que derivam para o polígono de Willis – carótidas internas e cerebrais anterior e média.

Estão descritos seis estádios de doença, designados estádios de Suzuki, que permitem classificá-la com base na progressão angiográfica (Tabela 1). O caso apresentado corresponde a um estádio 3 de Suzuki.

Esta doença afeta predominantemente indivíduos asiáticos, com elevada incidência no Japão e outros países Asiáticos. É mais frequente em mulheres, com um *ratio* masculino-feminino de 1-1:8 a 1:2.2. Em 10 a 15% dos casos existe história familiar, havendo alguma evidência de que se transmite com um padrão autossômico dominante, com penetrância incompleta.<sup>1</sup> No que concerne à sua incidência por faixa etária, apresenta dois picos: na infância, por volta dos 5 anos de idade, e na idade adulta, por volta dos 40 anos. Apesar de extensamente investigada, a fisiopatologia exata não se encontra esclarecida. Para além da transmissão genética, várias etiologias foram propostas: alterações inflamatórias, infeção viral e/ou bacteriana ou auto-imunidade, e alterações da trombogénese. O mais provável é que a doença resulte da interação entre alterações genéticas de base, potenciadas entre si, ou por *triggers* adquiridos.<sup>2</sup>

Encontra-se descrita a associação entre este padrão angiográfico e várias patologias, entre as quais as hemoglobinopatias (drepanocitose, beta-talassémia), vasculites e doenças autoimunes (lúpus eritematoso sistémico, doença de Graves, diabetes *mellitus* tipo 1), doenças do tecido conjuntivo (neurofibromatose tipo 1, esclerose tuberosa, síndrome de Marfan), cromossomopatias (trisomia 21, síndromes de Turner e de Alagille), infeções (*Leptospira*, *Propionibacterium acnes*, VIH) e realização prévia de radioterapia craniana ou cervical. Quando as alterações vasculares surgem no contexto de uma destas patologias de base, denomina-se "síndrome de *moyamoya*". A designação "doença de *moyamoya*" encontra-se reservada para os casos idiopáticos.<sup>3</sup> A drepanocitose é uma causa conhecida desta síndrome. Sendo um estado de hipercoagulabilidade, cursa com alterações da trombogénese de base que serão provavelmente o mecanismo fisiopatológico implicado nestes casos.<sup>2</sup> Nestes doentes, o estudo analítico das síndromes protrombóticas



**Figura 1:** (da esquerda para a direita): estenose do território supra-clinoideu da ACI direita, circulação cerebral à direita, circulação cerebral à esquerda

apresenta interpretação difícil e valor limitado,<sup>4</sup> pelo que no caso apresentado não foi solicitado.

As manifestações clínicas mais comuns são do foro neurológico, podendo dividir-se em dois grupos: consequências directas da isquémia ou resultado dos efeitos deletérios dos mecanismos de compensação da hipóxia. Exemplo deste segundo mecanismo é a hemorragia espontânea dos vasos colaterais, mais frágeis e predispostos a sangrar. A doença manifesta-se sob a forma de acidentes vasculares isquémicos ou hemorrágicos e/ou epilepsia. Os doentes mais jovens tendem a exibir fenómenos isquémicos, sendo a hemorragia mais comum no adulto, provavelmente na dependência da maior fragilidade da rede extensa de colaterais *moyamoya*, em desenvolvimento durante décadas desde a infância.<sup>2,5</sup> A cefaleia, habitualmente tipo enxaqueca, é um sintoma de apresentação comum, resultando da dilatação de colaterais meníngeos e leptomeníngeos. Outras manifestações possíveis são a coreia, resultando do desenvolvimento de colaterais dilatados ao nível dos gânglios da base, descrita em crianças, e alterações do disco ótico, nomeadamente o padrão “*morning glory*”.<sup>3,5</sup> Os sintomas relacionam-se com a área cerebral afetada, sendo a sua gravidade variável, podendo ir de acidentes isquémicos transitórios, sem sequelas, a eventos fatais. Alguns doentes apresentam um único evento agudo, enquanto outros têm episódios de repetição.

Este diagnóstico deve ser suspeitado na presença de sintomas e sinais neurológicos de instalação aguda, possivelmente atribuíveis a isquémia, em idades jovens, sobretudo na infância. Deve ainda haver uma maior suspeição clínica na presença de patologia reconhecidamente associada a este síndrome. Como o caso clínico descrito ilustra, os exames de imagem são fundamentais para o correto diagnóstico. Ainda que se utilize cada vez menos, a angiografia é o exame *gold-standard* para o diagnóstico desta vasculopatia. Como se verificou neste caso, a angio-RM permite demonstrar lesões estenóticas e oclusivas dos vasos que circundam o polígono de Willis, e ainda, identificar os colaterais *moyamoya*. Assim, é utilizada em vários centros em substituição da angiografia, dado o seu carácter não-invasivo.

O tratamento dos acidentes vasculares agudos visa otimizar a pressão de perfusão cerebral e diminuir a pressão intracraniana. Assim, pode ser necessário proceder a drenagem ventricular externa ou a drenagem cirúrgica, em caso de hematoma.

É fundamental otimizar a terapêutica médica: evitar a instabilidade hemodinâmica e a diminuição do limiar convulsivo, tratar a dor e hipertermia.<sup>6</sup>

Não existe, até à data, evidência que suporte o uso de agentes trombolíticos. Os agentes hipocoagulantes são evitados na criança, dado o risco de queda e traumatismo; no adulto não se encontram indicados, pela maior frequência de manifestações hemorrágicas. Assim, a hipocoagulação terapêutica raramente tem lugar no tratamento da doença ou síndrome de *moyamoya*. Os antiagregantes plaquetários são os fármacos de escolha em doentes assintomáticos ou com manifestações isquémicas pouco exuberantes, e naqueles em que se considera que o risco de realização de cirurgia de revascularização é elevado, como no presente caso.

O tratamento cirúrgico visa otimizar a vascularização cerebral, reduzindo o risco de isquémia. Existem dois métodos de revascularização possíveis; direto e indireto. O método direto, com construção de uma anastomose entre um ramo da carótida externa (habitualmente a artéria temporal superficial) e uma artéria cortical, é o preferido nos adultos, sendo tecnicamente mais difícil na criança. No método indireto promove-se o desenvolvimento de uma nova rede vascular, colocando tecido irrigado normalmente pela artéria carótida externa em contacto com o cérebro. Esta técnica é utilizada quando não se encontra disponível uma artéria cortical para construir a anastomose. Não parece existir diferença significativa no que concerne ao prognóstico entre ambos os métodos. Em alguns centros é utilizada a combinação de ambos. Dada a baixa eficácia da terapêutica médica em aliviar os sintomas e evitar a recorrência dos mesmos, a terapêutica cirúrgica tem sido progressivamente mais utilizada, encontrando-se indicada em doentes com evidência de fluxo cerebral baixo e reserva de perfusão cerebral desadequada, na ausência de contraindicações.<sup>6</sup> ■

Proteção de Seres Humanos e Animais: Os autores declaram que não foram realizadas experiências em seres humanos ou animais.

Direito à Privacidade e Consentimento Informado: Os autores declaram que nenhum dado que permita a identificação do doente aparece neste artigo.

Conflitos de Interesse: Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

Fontes de Financiamento: Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

Correspondência: Lúcia Proença - proenca.lucia@gmail.com  
Serviço de Medicina I, Hospital Professor Doutor Fernando Fonseca, EPE, Lisboa, Portugal  
IC 19, 2720-276 Amadora

Recebido: 19/10/2016

Aceite: 24/01/2017

#### REFERÊNCIAS

1. Mineharu Y, Takenaka K, Yamakawa H, Inoue K, Ikeda H, Kikuta HI, et al. Inheritance pattern of familial moyamoya disease: autosomal dominant mode and genomic imprinting, *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006; 77: 1025-9.
2. Houkin K, Ito M, Sugiyama T, Shichinohe H, Nakayama N, Kazumata K, et al. Review of past research and current concepts on the etiology of moyamoya disease. *Neurol Med Chir*. 2012; 52:267-77.
3. Scott RM, Smith ER, Moyamoya disease and moyamoya syndrome. *N Engl J Med*. 2009; 360:1226-37.
4. Naik RP, Streiff M, Lanzkron S. Sickle cell disease and venous thromboembolism: what the anticoagulation expert needs to know. *J Thromb Thrombolysis*. 2013;35 :352-8
5. Swanwela NC. Moyamoya disease: etiology, clinical features, and diagnosis. UpToDate. 2016 [accessed March 2016] Available from: [https://www.uptodate.com/contents/moyamoya-disease-etiology-clinical-features-and-diagnosis?source=search\\_result&search=moyamoya%20etiology&selectedTitle=1~36](https://www.uptodate.com/contents/moyamoya-disease-etiology-clinical-features-and-diagnosis?source=search_result&search=moyamoya%20etiology&selectedTitle=1~36).
6. Swanwela NC. Moyamoya disease: treatment and prognosis. UpToDate. 2016 [accessed March 2016] Available from: [https://www.uptodate.com/contents/moyamoya-disease-treatment-and-prognosis?source=search\\_result&search=moyamoya%20treatment%20and%20prognosis&selectedTitle=1~36](https://www.uptodate.com/contents/moyamoya-disease-treatment-and-prognosis?source=search_result&search=moyamoya%20treatment%20and%20prognosis&selectedTitle=1~36).