

UNIVERSIDADE DO GRANDE RIO
ESCOLA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
ESCOLA DE MEDICINA

Juliana Feitosa Ribeiro

**NEUROFIBROMATOSE TIPO 1 E SÍNDROME DE MOYAMOYA: UMA
RARA CORRELAÇÃO**

Duque de Caxias
2020

UNIVERSIDADE DO GRANDE RIO
ESCOLA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
ESCOLA DE MEDICINA

Juliana Feitosa Ribeiro

**NEUROFIBROMATOSE TIPO 1 E SÍNDROME DE MOYAMOYA: UMA
RARA CORRELAÇÃO**

Projeto de Pesquisa apresentado à
Unigranrio como parte dos requisitos para a
conclusão da disciplina “Trabalho de Conclusão do
Curso I”.

Orientadores:

1) Dra. Tatiana Protzenko

Ass _____

2) Dra. Raquel Noboa

Ass _____

Duque de Caxias
2020

CATALOGAÇÃO NA FONTE
UNIGRANRIO – NUCLEO DE COORDENAÇÃO DE BIBLIOTECAS

R484n Ribeiro, Juliana Feitosa.

Neurofibromatose tipo 1 e síndrome de Moyamoya: uma rara correlação. /
Juliana Feitosa Ribeiro.– Duque de Caxias, 2020.
43f.: il. ; 30 cm.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação em Medicina) – Universidade
do Grande Rio “Prof. José de Souza Herdy”, Escola de Ciências da Saúde,
2020.

“Orientadora: Prof^a. Tatiana Protzenko”.

Referências: f. 40.

1. Medicina. 2. Síndrome de Moyamoya. 3. Neurofibromatose tipo 1. 4.
Acidente vascular encefálico. I. Universidade do Grande Rio “Prof. José de
Souza Herdy. II. Título.

CDD – 610

DEDICATÓRIA

Dedico esse Trabalho de Conclusão de Curso à Deus porque me permitiu viver a oração que fiz a Ele um dia. A minha avó Aída, por ser a primeira a acreditar e nunca tentar me direcionar a seguir outra carreira. Também meu tio-pai, Junior. Vocês dois nunca falaram para eu repensar, mas me apoiaram a continuar tentando medicina em todas as fases de ansiedade, tristeza e dúvida durante o vestibular. Se eu não escutasse a vocês esse TCC seria de outro curso e minha história seria totalmente diferente. Então, por isso, dedico o Trabalho de Conclusão de Curso de Medicina a ambos.

AGRADECIMENTO

Agradeço a Deus por me dar saúde esse ano e concluir essa etapa ao lado daqueles que amo. Agradeço a minha avó Aída, por sempre me apoiar e os telefonemas de vovó Anna que sempre orava por mim. A meus pais, Anderson e Verônica, pelo cuidado até aqui. A minha irmãzinha Giovanna e meus primos-irmãos João Gabriel e Pedro Felipe, pela alegria. A meu tio-pai Junior e tia Andréa pelo apoio. A toda família por entender a necessidade de me ausentar em algumas ocasiões e pela felicidade que estão compartilhando neste momento de celebração comigo.

Agradeço muito a minha orientadora e exemplo, Dra.Tatiana Protzenko e ao querido Dr.Antônio Bellas, por me proporcionarem conhecer mais sobre a Neurocirurgia Pediátrica e encontrar um ramo da Neurocirurgia que eu realmente me apaixonei. Aprendi também com vocês dois a enxergar mais leveza na vida e no ambiente de profissão, sentirei falta das risadas e do humor dos dois, lhes admiro muito. O apoio e orientação de vocês foi fundamental para eu encontrar o caminho que me cativa na medicina. Agradeço também à minha orientadora da faculdade, Dra.Raquel Noboa, por sempre estar disponível a ajudar mesmo sem ser a sua especialidade, com certeza isso fez muita diferença para que esse trabalho se concluísse.

Sempre pensei de fazer o TCC sobre Neurocirurgia e muito dessa decisão vêm da possibilidade de começar a acompanhar essa especialidade maravilhosa ainda no 6º período, no qual já havia acompanhado outras especialidades, mas após ir em um congresso revivi a ideia que tive no 2º período em uma palestra sobre a especialidade na Unigranrio de Caxias. E afirmo a gratidão que sinto por tal oportunidade acompanhando inicialmente a dupla de residentes Dra.Daniela Von Zuben e Dr.Raphael Bertani. Obrigada por me receberem em cada plantão que fui e por ouvirem quando precisei, pelos aprendizados, ajuda em trabalhos, conselhos e broncas. Admiro como tratam a todos igualmente e é assim que quero me posicionar frente aos meus pacientes, aos meus colegas de profissão e aos demais. Ainda fui abençoada porque ganhei dois amigos que quero levar para vida e que sentirei saudade em conviver. Obrigada por tanto.

EPÍGRAFE

“Ele (Deus) é o dono de tudo. Devo a Ele a oportunidade que tive de chegar onde cheguei. Muitas pessoas têm essa capacidade, mas não têm a oportunidade. Ele a deu para mim, não sei o porquê. Só sei que não posso desperdiçá-la.”

Ayrton Senna

RESUMO

Esse trabalho consiste em uma revisão não sistemática da literatura sobre Síndrome de Moyamoya baseada em um relato de caso de uma paciente feminina, 9 anos, portadora de Neurofibromatose tipo 1, com história prévia de acidentes vasculares encefálicos isquêmicos, acompanhada pelo serviço de Neurocirurgia Pediátrica do Hospital Municipal Jesus, no período desde o nascimento em 2007 até 2019. Esta síndrome será abordada, primeiramente, apenas pelo ponto de vista pediátrico, através da revisão não sistemática sobre o tema e diante da clínica apresentada pela paciente e respectivamente a conduta adotada. Secundariamente haverá sua correlação com a condição genética da paciente, a Neurofibromatose tipo 1.

Palavras-chave: Síndrome de Moyamoya. Neurofibromatose tipo 1. Acidente Vascular Encefálico. Doença de Moyamoya.

ABSTRACT

This work consists of a non-systematic review of the literature on Moyamoya Syndrome based on a case report of a female patient, 9 years old, with Neurofibromatosis type 1, with a previous history of ischemic strokes, accompanied by the Pediatric Neurosurgery Service of the Hospital Municipal Jesus, in the period from birth in 2007 to 2019. This syndrome will be addressed, firstly, only from the pediatric point of view, through the non-systematic review on the subject and before the clinic presented by the patient and respectively the adopted conduct. Secondly, there will be its correlation with the patient's genetic condition, Neurofibromatosis type 1.

Keywords: Moyamoya syndrome. Neurofibromatosis type 1. Stroke. Moyamoya disease.

LISTA DE ABREVIATURAS:

SMM – Síndrome de Moyamoya

NF1- Neurofibromatose tipo 1

AVE – Acidente Vascular Encefálico

AVEi- Acidente Vascular Encefálico Isquêmico

AVEh- Acidente Vascular Encefálico Hemorrágico

AIT - Ataques Isquêmico Transitório(s)

ACI – Artéria Carótida Interna

ACE- Artéria Carótida Externa

ACM – Artéria Cerebral Média

M1- Ramo 1 da ACM

M2- Ramo 2 da ACM

M6- Ramo 6 da ACM

AngioRM- Angioressonância magnética

RM – Ressonância Magnética

ACP – Artéria Comunicante Posterior

P1- Ramo 1 da ACP

P2- Ramo 2 da ACP

ACA- Artéria Comunicante Anterior

ACoP- Artéria Coróidea Posterior

ATS- Artéria Temporal Superior

EDAS- encefaloduroarteriosinangiose

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Flor do termo “morning glory” e Fundoscopia..... 18

Figura 2: Escala de graduação das colaterais.	18
Figura 3: Exemplo de circulação colateral normal em angiografia	19
Figura 4: Suzuki I para II com estreitamento da ACI	19
Figura 5: Suzuki graus III a IV, característico "nuvem de fumaça".	20
Figura 6: Graus Suzuki V a VI.....	21
Figura 7: Mecanismo de anastomoses da circulação	22
Figura 8: Colateral tipo II.....	22
Figura 9 : Colateral tipo III	23
Figura 10: Início do procedimento	30
Figura 11: Proteção do vaso	30
Figura 12: Craniotomia	30
Figura 13: A ATS é cortada obliquamente tipo "boca de peixe"	31
Figura 14: ACM	31
Figura 15 : As suturas na ATS e ACM	32
Figura 16: O vaso doador	32
Figura 17: Anastomose ATS-ACM por bypass direto	32
Figura 18: Patência da Anastomose ATS-ACM por angioTC ou angiografia na alta.	33
Figura 19: Revascularização Indireta	33
Figura 20: Continuação da Revascularização Indireta	33
Figura 21: Achados pré e pós-operatórios em uma menina de 5 anos	34
Figura 22A: Aumento ideal no fluxo de ACM com desvio direto.	37

LISTA DE GRÁFICO

Gráfico 1 :Causas de Síndrome de Moyamoya.Lee et al. , 2017. Adaptado para português... **14**

LISTA DE TABELA

Tabela 1; Os maiores estudos de pacientesNF1eSMM.....	28
Tabela 2: Pacientes com MMS-NF1	35

SUMÁRIO

1- INTRODUÇÃO.....	13
2- REFERENCIAL TEÓRICO.....	16
2.1 A ocorrência de alterações vasculares em NF1	16
2.2 NF1 está relacionada com alteração cognitiva e de aprendizado	17
2.3 Moyamoya e sua etiologia associada a diferentes sintomas:.....	17
2.4 Vasos colaterais de SMM e extensão anatômica:.....	18
2.5 Desenvolvimento de Colaterais e Aporte Sanguíneo	21
2.6 Perfusão cerebral	23
3- OBJETIVOS.....	24
3.1 GERAL.....	24
3.2 ESPECÍFICO.....	24
4 - MATERIAIS E MÉTODOS	25
5- DISCUSSÃO.....	27
5.1.Revascularização Direta.....	27
5.2.Revascularização Indireta.....	32
5.3.Questões a avaliar.....	35
6- CONCLUSÃO	40
7- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	41

1- INTRODUÇÃO

A alteração genética Neurofibromatose tipo 1(NF-1) ou Doença de von Recklinghausen, também conhecida como Neurofibromatose periférica, é uma doença autossômica dominante e afeta cerca de 1 a cada 3000 a 5000 nascidos vivos conforme ilustrado no Journal Medical Genetics em 1961, sendo uma das doenças genéticas mais prevalentes na infância. A mutação responsável pela doença acontece no gene 17q11.2, sendo expresso em diferentes tecidos, como cérebro humano, leucócitos, fibroblastos da pele, baço, pulmão, músculo, desenvolvendo neurofibrossarcoma, timoma, neurofibroma, câncer de cólon e câncer de mama, entre outros. (1)

O critério diagnóstico para NF-1 originalmente desenvolvido pelo NIH Consensus Development Conference(1) admite duas ou mais das seguintes características clínicas:

1. Seis ou mais manchas tipo café com leite (MCCL) com diâmetro acima de 5mm em indivíduos pré-púberes ou acima de 15mm, em pós-púberes.
2. Dois ou mais neurofibromas de qualquer tipo ou um neurofibroma plexiforme, baseado em parâmetros clínicos e histológicos.
3. Efélides (sardas) em região axilar ou inguinal.
4. Glioma óptico.
5. Dois ou mais nódulos de Lisch (hamartomas pigmentados da íris).
6. Uma lesão óssea distinta como pseudo-artrose de um osso longo ou displasia da asa do esfenóide.
7. Um parente em primeiro grau com NF-1 que preencha os critérios precedentes.

O termo “Moyamoya” é uma palavra japonesa que significa nebuloso como fumaça no ar, devido a sua oclusão caracteristicamente demonstrada em angiografia (2).Tal achado indica oclusão de Artéria Carótida Interna do Polígono de Willis. Se a oclusão acometer bilateralmente é a Doença de Moyamoya e se for unilateral há a Síndrome de Moyamoya. A incidência de Moyamoya, tanto a doença quanto síndrome, abrange dois grupos etários distintos: crianças com aproximadamente 5 anos de idade e

adultos na faixa dos 40 anos, com prevalência duas vezes maior no sexo feminino que masculino. (3)

Ao atingir área vascular importante, há efeito direto na pressão de perfusão cerebral devido a redução do fluxo cerebral e desta forma, é praticamente certo haver lesão neuronal evidente quando a síndrome de Moyamoya está associada.

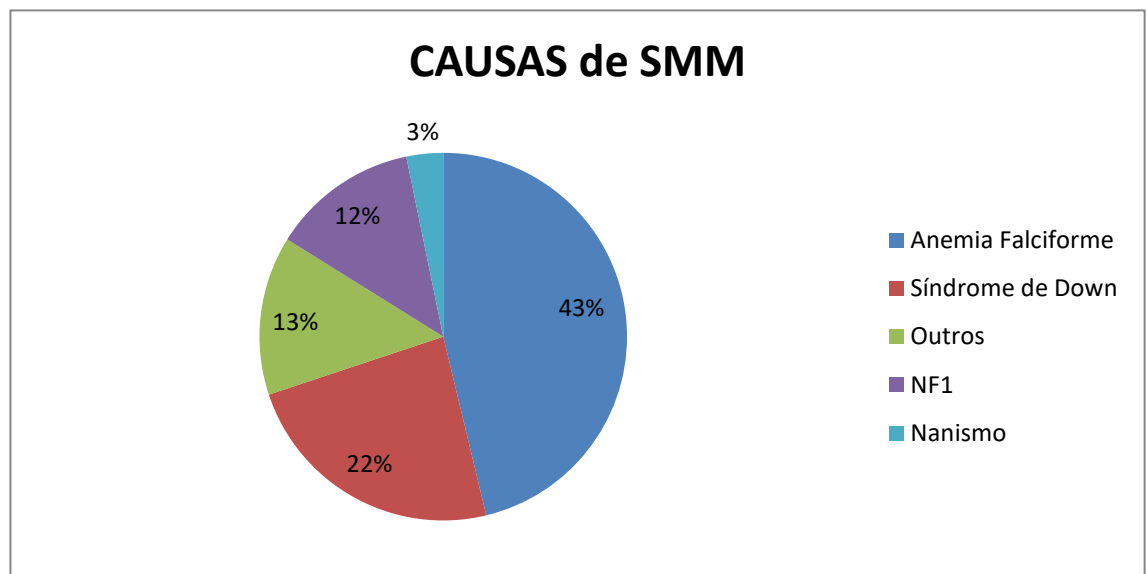


Gráfico 1 :Causas de Síndrome de Moyamoya.Lee et al. , 2017. Adaptado para português.

- Outros: Síndrome de Alagille, Síndrome da Hipoventilação Central, Telangiectasia Hemorrágica Hereditária, Doença de Graves, Síndrome de Smith-Magenis, Síndrome de Marfan,Síndrome PHACE.

Síndrome de Moyamoya acarreta maior risco de vida na população infantil pelo risco de acidentes vasculares encefálicos. Por isso, abordagem do tema é relevante para reconhecimento da síndrome e capacidade de tratamento na população pediátrica e em pacientes com neurofibromatose tipo 1 (NF1). Em pacientes com NF1, a prevalência da síndrome de Moyamoya é de aproximadamente 0,6%, o que comprova sua rara ocorrência. Alguns autores afirmam que de fato tal prevalência é de 3-6%, mantendo uma frequência ainda pequena nestes pacientes.(4)

Sem tratamento adequado, a Síndrome de Moyamoya progride com AVE grave ou fatal em 66-90% em crianças no prazo de 5 anos. Se realizada a revascularização neurocirúrgica, o risco de AVC reduz para 4% no mesmo prazo. (5)

Visando um prognóstico favorável, reconhecer essa patologia precocemente pode determinar a realização da cirurgia antes do acometimento cerebral por AVE. Elucidar tais entidades, tanto Neurofibromatose tipo 1 quanto Síndrome de Moyamoya e a correlação entre ambos é necessário para garantir tempo hábil de planejamento cirúrgico e manejo hemodinâmico do paciente, visto que dependendo da localização arterial pode culminar em instabilidade neurológica e respiratória.

2- REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 A ocorrência de alterações vasculares em NF1

Defeitos no desenvolvimento são muito comuns em pacientes com NF-1 e podem promover displasia de diferentes áreas do corpo humano, como ossos, pele, cérebro e tecido vascular. Por exemplo, ao afetar os ossos é frequente observar displasia de tibia, que, se fraturada, pode ser de cicatrização difícil e, com isso, levar a pseudoartrose ou além desta, ter o quadro de osteopenia generalizada, o que favorece a lesões. Em relação às displasias arteriais, a estenose da Artéria Renal pode promover Hipertensão Arterial em crianças portadoras de NF-1. Caso o vaso acometido seja a Artéria Carótida ocorre a conhecida Síndrome de Moyamoya, que resulta em acidentes vasculares encefálicos isquêmicos.(6)

A ocorrência de alterações vasculares em pacientes com NF1 foi comprovada ser duas vezes mais comum do que na população em geral (7). As variações vasculares relacionadas ao Polígono de Willis foram descritas na literatura em inúmeros casos e estas são resultantes de processos embriológicos na formação angiogênica do Polígono. A artéria carótida interna distal se divide em ramos cranianos e caudais por volta de 29 dias da vida embriológica. O ramo craniano correspondente a Artéria Olfatória, que subsequentemente fornece vários ramos ao crescimento rápido das artérias A. Cerebral Anterior, A. Cerebral Média, A. Cerebral A. Coróide Anterior e artérias Comunicantes Anteriores. O ramo caudal torna-se a Artéria Cerebral Posterior e as Artérias Comunicantes Posteriores. Conexões anômalas entre a carótida e sistemas vertebrobasilares derivam do início das anastomoses embriológicas.(8) A configuração da circulação fetal do polígono de Willis, condição comumente encontrada nos pacientes com NF1(9) é definida como ramo da A. Comunicante Posterior P1 menor que a artéria de comunicante posterior P2 ipsilateral suprida pela ACI via ACP. A hipoplasia ou ausência das artérias também é considerada variação anatômica com hipoplasia definida como vaso de diâmetro menor que 0,8 mm e vasos hipoplásicos são definidos como tendo diâmetro externo menor que 1 mm. (9;10)

Em estudos recentes de pacientes com NF1 a Artéria cerebral posterior, originada da Artéria Carótida Interna foi encontrada com frequência e a hipoplasia da artéria comunicante posterior foi a segunda anomalia mais frequente no grupo de pacientes com NF1 e esta foi mais comum em indivíduos sem NF1, observado em outros estudos em taxa de até 21% na população geral(7).

2.2 NF1 está relacionada com alteração cognitiva e de aprendizado

Em pacientes com NF1 pode haver a ocorrência de pontos focais conhecidos como Pontos Brilhantes ao nível T2 da RM. Tais achados geralmente encontram-se nos gânglios basais, cerebelo, tronco cerebral e substância branca subcortical. Tais sinais podem estar relacionados ao paciente com baixo QI ou dificuldade de linguagem.(33)

2.3 Moyamoya e sua etiologia associada a diferentes sintomas:

Em relação aos sintomas da síndrome de Moyamoya temos duas vertentes etiológicas:

a) Isquemia Encefálica - risco de convulsões, AIT (ataques isquêmicos transitórios) e AVCs, evidenciando sinais de complicação da SMM.

b) Consequências deletérias por respostas de mecanismos compensatórios, como hemorragia pela fragilidade de vasos contralaterais e cefaleia pela dilatação de colaterais meningeos e leptomeningeos que estimulam nociceptores da dura.(3)

Somado a esses, achados oftalmológicos como o “morning glory disk” que consiste no alargamento do disco óptico concomitante a alterações retinovasculares indicam Moyamoya.(3)



Figura 1: Flor do termo “morning glory” e Fundoscopia evidenciando aumento do nervo óptico esquerdo com múltiplos vasos anômalos que irradiam circunferencialmente (11)

2.4) Vasos colaterais de SMM e extensão anatômica:

O fluxo sanguíneo colateral é importante em situações de isquemia cerebral aguda e crônica na tentativa de manter a perfusão cerebral. Em resposta à diminuição da pressão de perfusão local, há recrutamento do fluxo do círculo de Willis e das anastomoses leptomeníngeas. Pensa-se que a eventual falha das vias colaterais favoreça ao AVE. (12).

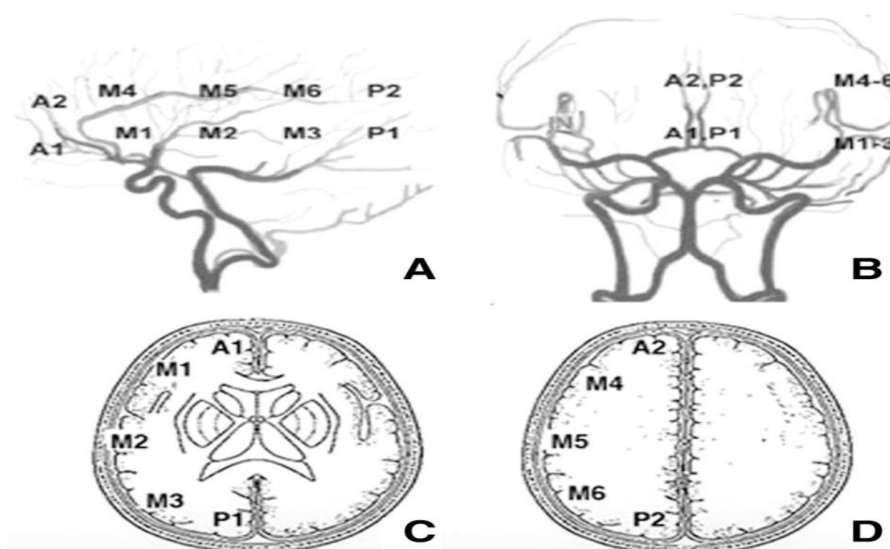


Figura 2: Escala de graduação das colaterais. As regiões anatômicas irrigadas ACM, ACP e ACA na angiografia por subtração digital (A, B) são comparadas com as regiões correspondentes nas imagens transversais (C, D). Figura modificada com permissão de Kim JJ, Fischbein NJ, Lu Y, Pham D, Dillon WP. Sistema regional de classificação angiográfica para fluxo colateral: correlação com infarto cerebral em pacientes com oclusão da artéria cerebral média. Acidente vascular encefálico. 2004; 35: 1340–1344., (12)

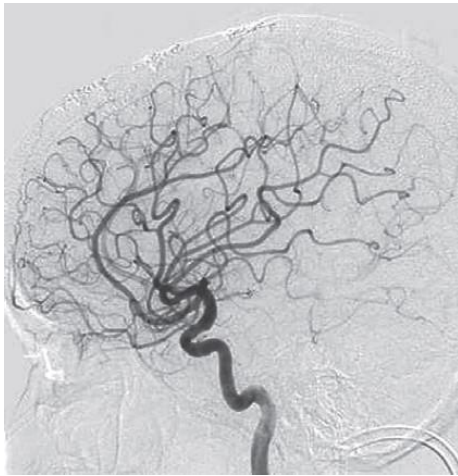


Figura 3Exemplo de circulação colateral normal em angiografia com preenchimento completo de ACI. (13)

Suzuki e Takaku definiram a escala angiográfica do acometimento vascular de Moyamoya, como (14) :

I. Limitação da bifurcação da ACI;

II. Início na porção basal de Moyamoya com dilatação de todas as principais artérias;



Figura 4Ilustra-se Suzuki I para II com estreitamento da ACI antes do desenvolvimento dos vasos colaterais. (13)

III. Agravamento de Moyamoya juntamente com a redução do fluxo nas Artérias Cerebrais Anterior e Artéria Cerebral Média;

IV. Minimização dos vasos acometidos de Moyamoya com envolvimento de porções proximais de Artérias Cerebrais Posteriores-Desenvolvimento de vasos colaterais a Artéria Carótida Externa (ACE);

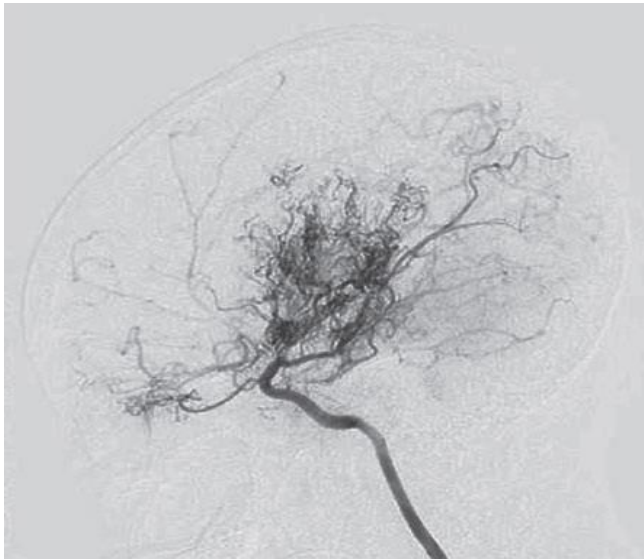


Figura 5 Suzuki graus III a IV, com estreitamento significativo da ACI e colaterais característicos de "nuvem de fumaça". (13).

V. Intensificação dos colaterais de ACE e diminuição dos vasos associados a Moyamoya, com ausência circulatória das principais artérias;

VI. Oclusão total de ACI e desaparecimento dos colaterais associados a Moyamoya. Ocorre suprimento arterial apenas pelo sistema da ACE;

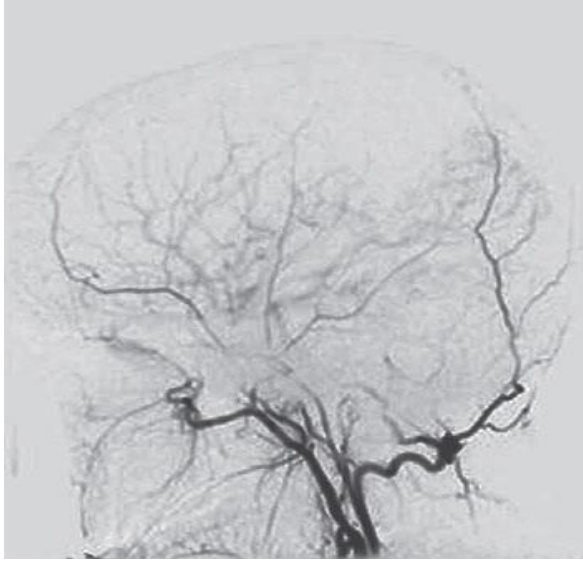


Figura 6: Graus Suzuki V a VI, com a obliteração do fluxo da artéria carótida interna. Essa oclusão da artéria carótida interna resulta no desaparecimento concomitante das colaterais do sopro de fumaça, uma vez que são supridas pela artéria carótida interna. A perfusão cortical é acentuadamente reduzida, com suprimento derivado da circulação posterior (basilar) (que não é visível sem injeção de artéria vertebral) e vasos colaterais. (13)

Por meio deste, reconhecemos os pontos anatômicos em que pode haver SMM e classificamos a gravidade do quadro, permitindo o planejamento do plano terapêutico adequado.

2.5) Desenvolvimento de Colaterais e Aporte Sanguíneo

Foram encontrados 3 tipos diferentes de anastomoses entre as circulações posterior e anterior, com diferentes habilidades para compensar muito a circulação posterior. O desenvolvimento de colaterais depende da falta de suprimento sanguíneo para os territórios da ACA e da capacidade de compensar os outros três sistemas colaterais (anastomose oftalmológica da ACA, anastomose dura-pial e anastomose leptomeníngea), principalmente nos estágios avançados de Suzuki IV a VI. (15)

Para manter a perfusão cerebral e garantir o fluxo adequado as circulações afetadas realizam uma alternativa de sequestro de fluxo visando a proliferação de colaterais (15):

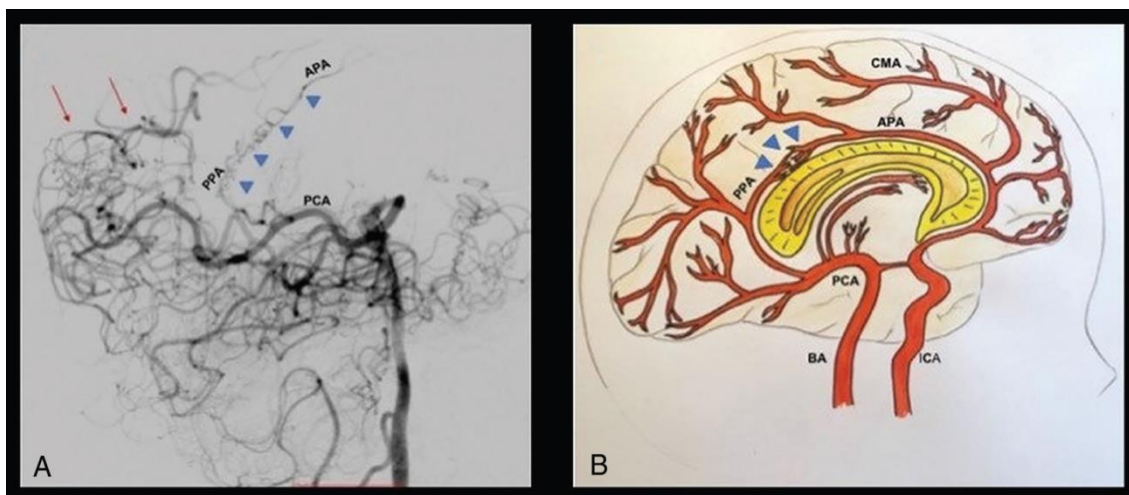


Figura 7 Os triângulos azuis (A e B) indicam anastomose entre a artéria pericallosal posterior e a artéria pericallosal anterior (tipo I). As setas vermelhas indicam a contribuição conexões pio-piais à anastomose. C e D, colateral tipo II, entre a artéria coróide posterior medial (MPChoA) e a artéria trás ao redor do esplênio do corpo caloso para chegar à APA. Conexões pio-piais também são visíveis no angiograma (setas vermelhas). As garantias do tipo III são visíveis (E e F), onde as setas azuis escuras indicam conexões pio-pial ou leptomeníngea entre ramos corticais do APC (setas vermelhas) e ramos corticais do ACA (setas azuis claras). Os triângulos verdes mostram a presença adjuvante de conexões da artéria pericallosal posterior (PPA) -APA. POA indica artéria parieto-occipital; CMA, artéria caloso-marginal; BA, artéria basilar. (15)

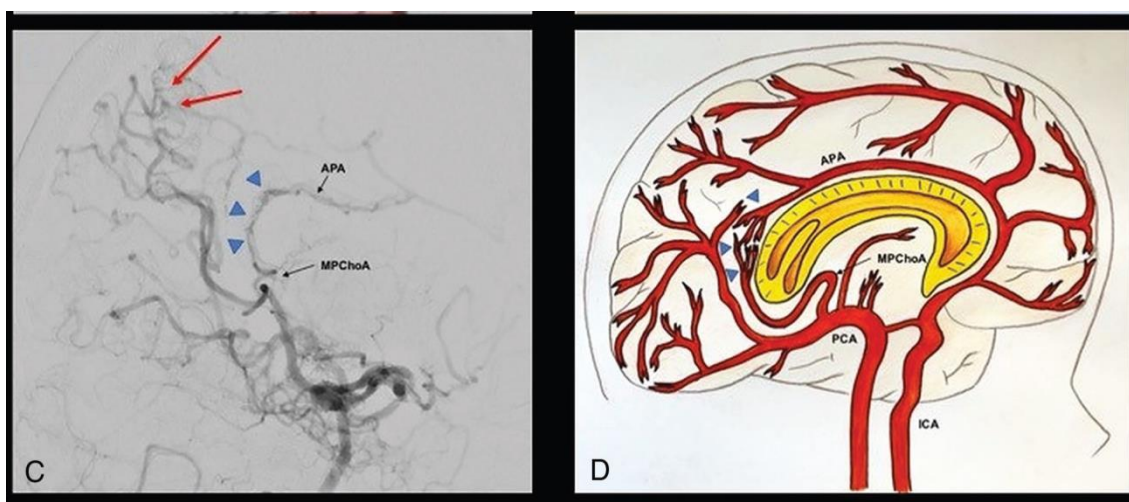


Figura 8: C e D, colateral tipo II, entre a artéria coróide posterior medial (MPChoA) e artéria pericalósica anterior (APA) (triângulos azuis). O MPChoA gira primeiro anteriormente e depois para trás ao redor do esplênio do corpo caloso (15)

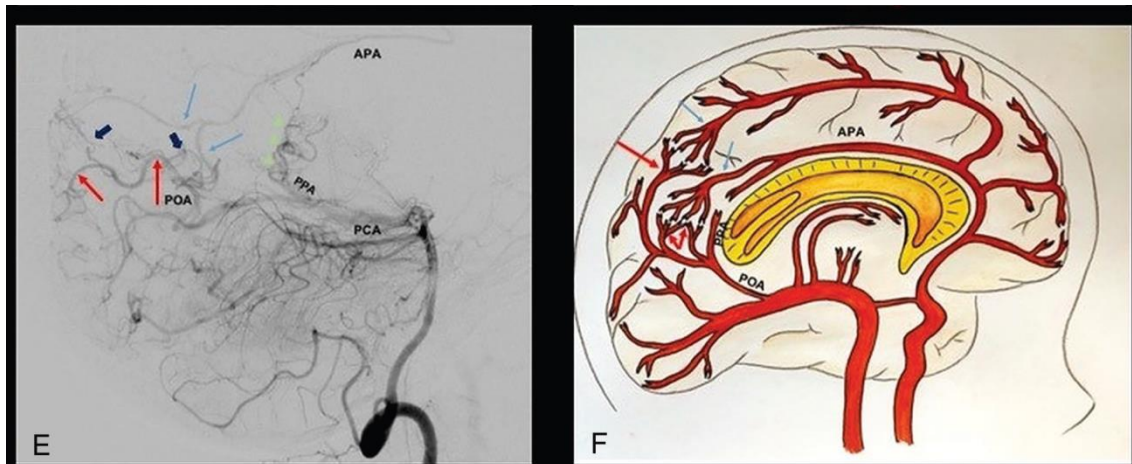


Figura 9 : Conexões pio-piais também são visíveis no angiograma (setas vermelhas). As garantias do tipo III são visíveis (E e F), onde as setas azuis escuras indicam conexões pio-pial ou leptomeníngea entre ramos corticais do APC (setas vermelhas) e ramos corticais do ACA (setas azuis claras). Os triângulos verdes mostram a presença adjuvante de conexões da artéria pericallosal posterior. (15)

2.6) Perfusão cerebral

Pacientes pediátricos com SMM apresentaram uma redução do fluxo sanguíneo cerebral e a resposta de vasodilatação à acetazolamida ou ao teste de CO₂ comprometia mais a capacidade de perfusão e assim, a consequência predominante foi a ocorrência de AVEi e/ou AITs na população infantil (16). Tal fato afirma que tanto o fluxo cerebral quanto o déficit de perfusão cerebral permitem a deterioração neurológica e facilitam a ocorrência de lesões vasculares.

3- OBJETIVOS

3.1 GERAL

Descrever a associação rara entre Síndrome de Moyamoya em uma criança com Neurofibromatose tipo 1.

3.2 ESPECÍFICO

3.2.1) Descrever os sinais clínicos característicos da Síndrome de Moyamoya que indicam distúrbio vascular encefálico em pacientes com Neurofibromatose tipo 1 (NF-1).

3.2.2) Identificar os possíveis territórios angiográficos respectivos à Síndrome de Moyamoya e avaliar a classificação do achado vascular conforme resultado da imagem.

3.2.3) Reconhecer a possibilidade de displasia vascular em NF1 e a ocorrência concomitante de SMM, embora rara

3.2.4) Identificar o tratamento mais apropriado que possa resultar em melhor prognóstico.

4 - MATERIAIS E MÉTODOS

Devido a rara correlação da Síndrome de Moyamoya e Neurofibromatose tipo 1 e a gravidade resultante desta combinação, como um acidente vascular encefálico em população infantil, o trabalho utilizou o caso de uma síndrome genética levando a alteração neurovascular, a síndrome de Moyamoya, e comprometendo o desenvolvimento e vida da paciente feminina de nove anos.

Para revisão não sistemática de literatura, houve pesquisa bibliográfica realizada no PubMed sobre os temas Neurofibromatose -1, Doença de Moyamoya e Síndrome de Moyamoya, suas correlações e consequências como o acidente vascular encefálico. Associado a leitura de 34 artigos científicos sobre os referidos temas, o periódico Congress of Neurological Surgeons, uma parte do livro Revascularisation Surgery and Long-Term Follow-up in Juvenile Moyamoya Syndrome e do site Neurosurgical Atlas, a fim de abordar a terapêutica da Síndrome de Moyamoya.

RELATO DE CASO

Paciente feminina, 9 anos, portadora de Neurofibromatose tipo 1, com história prévia de acidentes vasculares encefálicos isquêmicos, acompanhada pelo serviço de Neurocirurgia Pediátrica do Instituto Fernandes Figueira-RJ(IFF), transferida de outro serviço hospitalar para estudo genético.

Por meio do método de imagens com exames de Angioressonância foi comprovada a Síndrome de Moyamoya grau III, comprovada pela redução do fluxo sanguíneo na Artéria Cerebral Média(ACM). Também foi observado sinais de hipersinal em área territorial de M2 bilateralmente em FLAIR por método SWI, devido à metemoglobina característica presente em hemorragias agudas e havia também algumas lesões de menor área e isoladas hipointensas em território de M1 à esquerda, evidenciando sangramentos mais antigos. Não havia desvio de linha média ou

apagamento de sulcos ou giros em áreas não acometidas pela lesão vascular. A alteração típica da ACM atingiu parte dos ventrículos laterais, principalmente à esquerda, sem sinais de efeito de massa ou evidências de edema cerebral. Antes do procedimento cirúrgico de revascularização, a paciente apresentou subitamente AVE hemorrágico extenso, sendo realizado o procedimento de Derivação Ventricular Externa(DVE) de urgência e monitorização da Pressão Intracraniana (PIC).

A paciente não possuía sintomas incapacitantes até o momento da hemorragia em território de M2, levando à internação para estabilidade hemodinâmica e suporte ventilatório. Não havia presença de aneurisma em território vascular na Ressonância, nem na AngioRM de crânio.

A paciente possuía toda a vascularização cerebral demonstrada em exames de imagem, sem nenhuma ausência de vaso, mas possuía fragilidade endotelial, típica da doença, visto os sangramentos evidenciados à RM de crânio. Pela gravidade do quadro e acometimento de ACM, a paciente, que tinha mau prognóstico, evoluiu para Acidente Vascular Encefálico grave, comprovando como o acometimento das artérias do Polígono de Willis tende a pior desfecho clínico do paciente. Além do acometimento havia lesões hipointensas circunscritas em área periventricular à esquerda e lesão hiperintensa próxima a Tórula posteriormente, evidenciando quadros antigos associados de hemorragia à AngioRM.

Após um AVEh extenso, houve piora progressiva do quadro neurológico e a paciente faleceu antes da abordagem neurocirúrgica.

5- DISCUSSÃO

Mesmo rara, a SMM é uma condição de complicação da NF1, devido a predisposição destes pacientes terem displasia vascular. Neurofibromina, o produto do gene NF1 é expresso em células endoteliais vasculares e células musculares lisas(17). A perda de NF1 pode evocar proliferação inadequada de células endoteliais vasculares e células musculares lisas, levando ao espessamento e estenose da parede vascular.

Geneticamente, a relação de SMM e NF1 pode estar relacionada com a variante do gene da proteína 213(RNF213) c.14576G>A, fortemente associada à doença moyamoya familiar e esporádica(18). A variante homozigoto AA está relacionada a fenótipos com início agressivos e infarto cerebral (19). Dessa forma, as chances de um paciente com NF1 ser acometido com SMM existe e devido a alteração vascular e a gravidade do quadro podem resultar em acidentes vasculares encefálicos.

A substituição de p.R4810K em RNF213 foi vinculada à doença de Moyamoya em população asiática e quando associada a outra condição patológica falamos da SMM(20). Evidências genéticas do polimorfismo rs35857561, o MRVI1 pode representar um fator de suscetibilidade genética à angiopatia por moyamoya em pacientes com NF1 de ascendência européia. (21).

A identificação genética da substituição de p.P186S no MRVI1 relacionado com SMM e outras arteriopatias cerebrais em pacientes com Síndrome de Moyamoya e NF-1 em uma família(21). Paralelamente, variantes raras missense na região C-terminal do RNF213 foram associadas à angiopatia por moyamoya em pacientes caucasianos (22). O MRVI1 e seus parceiros funcionais ITPR1, PRKG1 e GUCY1A3 desempenham um papel importante. Além disso, as mutações no PRKG1 podem causar aneurismas e dissecções agudas da aorta, enquanto as mutações no GUCY1A3 estão associadas a uma doença autossômica recessiva que leva a moyamoya grave e acalasia precoce.(22) O

gene RNF213 c.14576G>A é muito associado com as formas familiar e esporádica da doença de Moyamoya. Esse gene codifica a proteína “mysterin” cuja função permanece desconhecida e tal variação gênica participa de doenças esteno-oclusivas cerebrais além de Moyamoya(23).

Tais marcadores gênicos comprovam a relação genética da SMM com outras anomalias genéticas. Assim, a relação causal deste distúrbio tem associação com diferentes síndromes.

	Ghosh et al. ¹²⁾	Rea et al. ³⁹⁾	Cairns and North ⁵⁾	Rosser et al. ⁴⁰⁾
NF-1 patients	398	419	698	353
Patient with brain MRI	312 (78%)	266 (63%)	144 (21%)	316 (90%)
Patient with brain MRA/angiogram	143 (46%)	35 (13%)	Only for patients with vasculopathy	Only for patients with vasculopathy
Cerebral vasculopathy	15 (4.8%)	17 (6.4%)	7 (4.9%)	8 (2.5%)
Median age at diagnosis of vasculopathy	11.7 yr	5.3 yr	6.0 yr	7.3 yr (mean)
Presence of optic glioma	7	13	5	NA
Cranial irradiation	0	0	Excluded from the study	NA
Moyamoya-like vasculopathy	7	13	1	2
Unilateral*	5	12	1	1
Symptomatic*	0	6	1	1
Focal neurological deficit*	0	6	1	1
Progression*	2	6	0	1
Revascularization surgery*	1	6	0	2

Tabela 1 Os maiores estudos de pacientes com NF1 e a ocorrência de alterações vasculares e sua associação com SMM. (24)

Nestes 4 estudos publicados, cerca de metade dos pacientes com vasculopatia cerebral apresentaram SMM (23 pacientes entre 47 pacientes com vasculopatia cerebral)(24). Nos 23 pacientes com vasculopatia semelhante à moyamoya nestes 4 estudos publicados, 19 apresentaram anormalidade unilateral. Pacientes assintomáticos foram acompanhados, usando ou não medicamentos, como o AAS. A cirurgia geralmente era destinada aos pacientes sintomáticos e/ou aqueles que cursavam evolutivamente com Moyamoya. Esta progressão sintomática que geralmente cursou em baixa se opôs ao ocorrido na população pediátrica, na qual 2/3 dos pacientes acometidos evoluíam com o curso natural.(24)

Assim, há evidências de que a investigação de SMM por meio de ressonância ou angioressonância é necessária em crianças com NF1 quando estas apresentarem sintomas como cefaléia, alteração verbal ou motora e até alteração visual, pois pode levar a formação de gliomas ópticos também. E um outro risco elevado é os pacientes com NF1 submetidos a tratamento radioterápico para tumores cerebrais apresentarem SMM 3 vezes mais do que os pacientes submetidos ao mesmo tipo de radiação. (24).

A eficácia e segurança da trombólise em crianças é incerto. O ácido acetilsalicílico é frequentemente usado para prevenir acidentes vasculares cerebrais em crianças com Síndrome de Moyamoya, embora seu benefício não foi demonstrado.(9) A Revascularização Cerebral é a medida terapêutica mais associada a melhor prognóstico e pode ser realizada com a anastomose direta da Artéria Temporal Superficial com a Artéria Cerebral Média distal à área da estenose ou indiretamente, reposicionando a Artéria Temporal Superficial(ATS) abaixo do flap da dura-máter e aracnoide, na técnica chamada de EDAS, promovendo uma tentativa de perfusão da área isquêmica.(25) Geralmente, há um prognóstico cirúrgico considerado de sucesso nestes pacientes e o método de revascularização direta é considerado preferencial em muitos casos(14). Ao abordar a ACM o maior ramo da ACM – M4 é escolhido como destinatário. Em pacientes em quem o ATS ou o ACM forem considerados pequenos (<0,6 mm) ou muito frágil para um desvio direto, como geralmente ocorre em crianças, os procedimentos de revascularização indireta, como EDAS, são realizados (26).

Sendo assim, os tipos de abordagem neurocirúrgica para SMM são:

5.1) Cirurgia de Revascularização Direta:

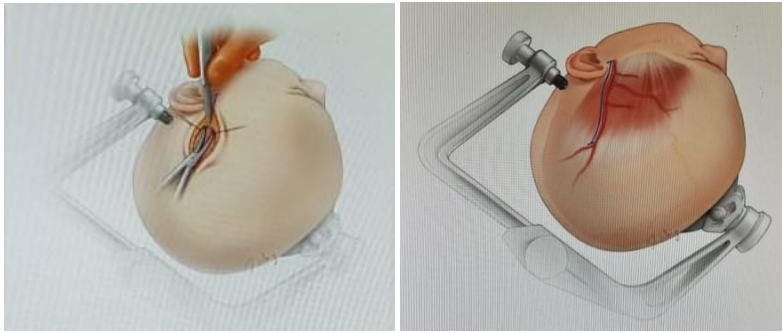


Figura 10 Começando na frente do tragus dentro do linha fina, a ATS é mapeada de 7 a 8 cm. O tamanho do ramo frontal e parietal da ATS é determinado na angiografia e deve ser usado com base no diâmetro da artéria. Após posicionamento em decúbito dorsal coloca-se o Mayfield.

Texto (26) Imagem: (27)



Figura 11: Os tecidos moles permanecem intactos imediatamente ao redor da ATS para proteger o vaso (27).

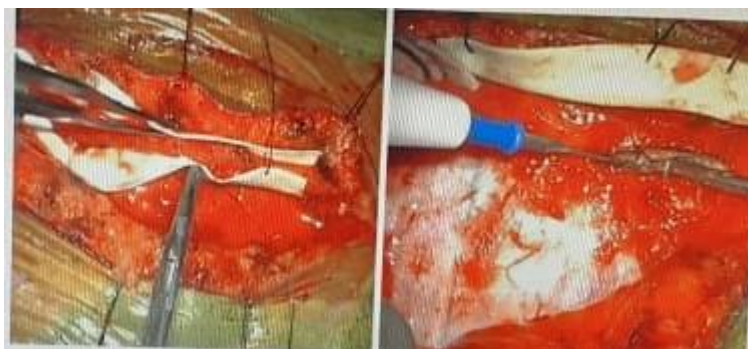


Figura 12 Envolve-se o comprimento do vaso em um pedaço fino de aloenxerto ou luva cirúrgica (esquerda). Em seguida, as suturas de retenção no material de embalagem mobilizam o vaso para longe da minha zona de trabalho durante a realização da dissecação muscular e craniotomia (à direita) (27).

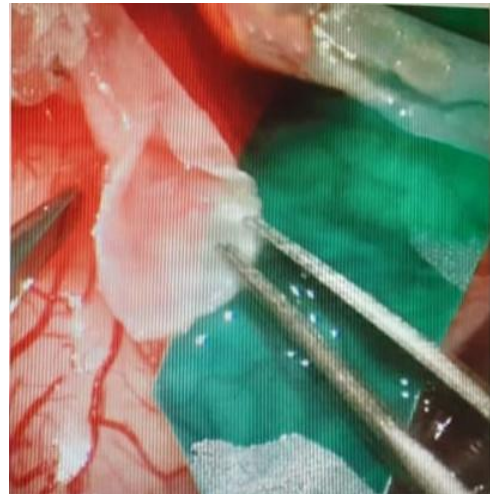
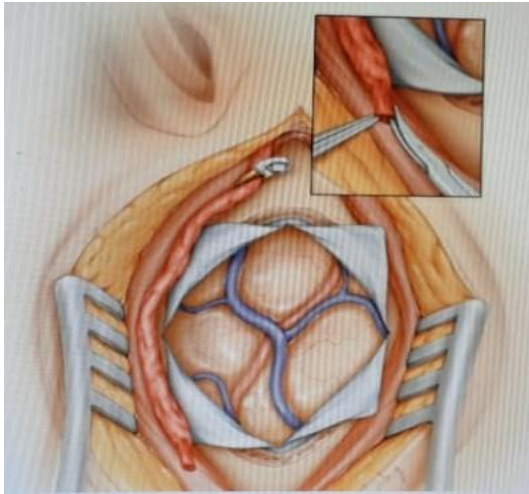


Figura 13A ATS proximal é pinçada usando um clipe temporário, e sua extremidade distal é dividida e preparada para anastomose, como mostrado pela remoção do tecido conjuntivo da extremidade terminal de 5 a 10 mm . A extremidade distal do vaso doador (ATS) é cortada obliquamente tipo "boca de peixe", permitindo um aumento da superfície anastomótica. (27)

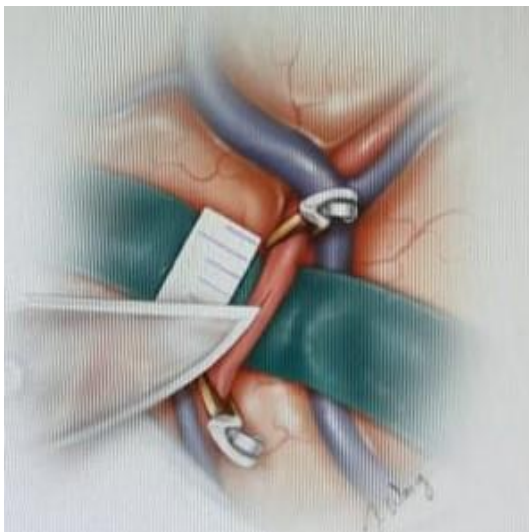


Figura 14O ramo cortical da MCA é então ocluído temporariamente por clipe usando dois miniclips e uma arteriotomia em forma de diamante é concluída. Essa arteriotomia é então estendida usando uma tesoura para cerca de 2 a 3 vezes o diâmetro da extremidade distal do ramo STA. Um segmento de 5 mm da régua é usado para essas medições. (27)



Figura 15 : As suturas são colocadas de uma direção de fora para dentro na ATS e de de dentro para fora no ramo ACM. (27)

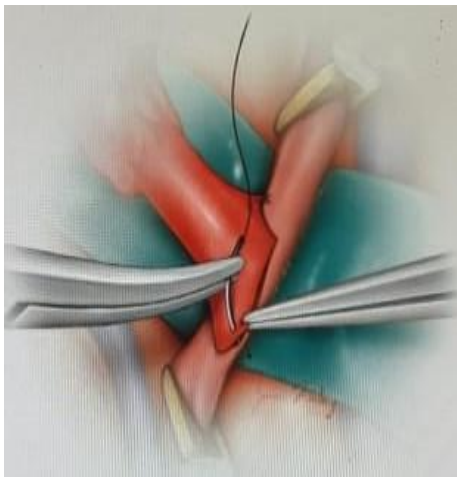


Figura 16 O vaso doador deve ficar na superfície do cérebro sem tensão e permanecer sem torção. A patência do enxerto é avaliada durante os exames subsequentes após a alta (27).



Figura 17 Anastomose ATS-ACM por bypass direto.(27)



Figura 18: Avaliação da patência da Anastomose ATS-ACM por angioTC ou angiografia na alta. (27)

5.2) Revascularização Indireta:

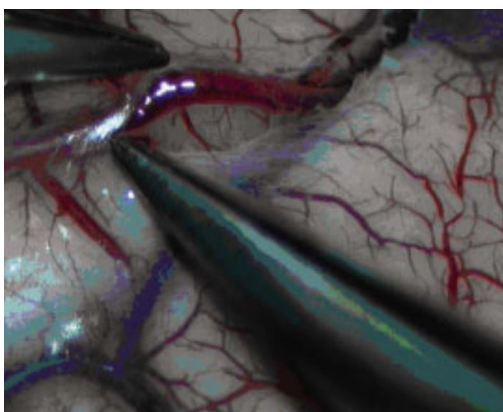


Figura 19: O aracnóide é aberto amplamente sobre a superfície do cérebro exposta pela abertura dural. (28)

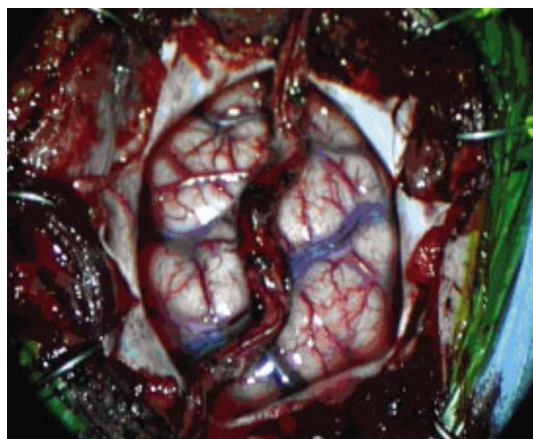
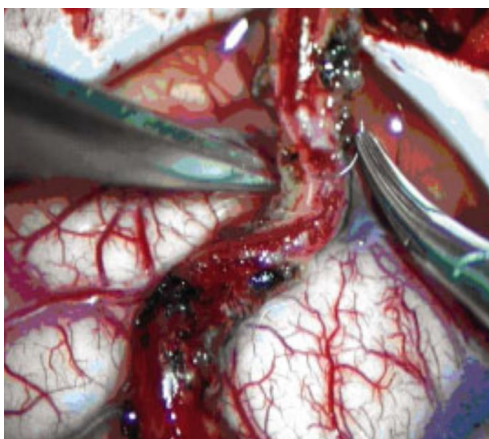


Figura 20A artéria doadora intacta é suturada diretamente na superfície do pial usando quatro a seis suturas de nylon 10-0 interrompidas, colocadas através da adventícia do vaso doador e da pia subjacente (Figs. 2,3). A aba óssea é recolocada de modo a evitar a compressão da artéria doadora. (28)

Os benefícios da cirurgia de revascularização só foram comprovados na versão juvenil da doença. Portanto, a revascularização precoce pode prevenir déficits isquêmicos irreversíveis e retardo mental rapidamente progressivo em pacientes jovens. De 1984 a 2009, um total de 19 crianças (idade média de 8 anos, faixa de 1 a 18 anos, predominância feminina 2: 1, 17/19 pacientes brancos europeus, 2/19 origem asiática de pelo menos um dos pais) foram tratadas para Moyamoya por revascularização cirúrgica. Os principais sintomas foram epilepsia (17/19), seguida de AIT ou déficits neurológicos isquêmicos reversíveis prolongados (15/19) e retardo mental (11/19). A angiografia mostrou uma neovascularização realizada por bypass indireto após 6 meses de procedimento na maioria dos pacientes. O follow-up foi de 17 anos e 3 meses (máximo de 25 anos, mínimo de 2 anos). Dois pacientes foram perdidos no seguimento. De acordo com a literatura, os sintomas isquêmicos foram eliminados pela operação de revascularização em 94% dos pacientes com uma taxa baixa de complicações.(14)

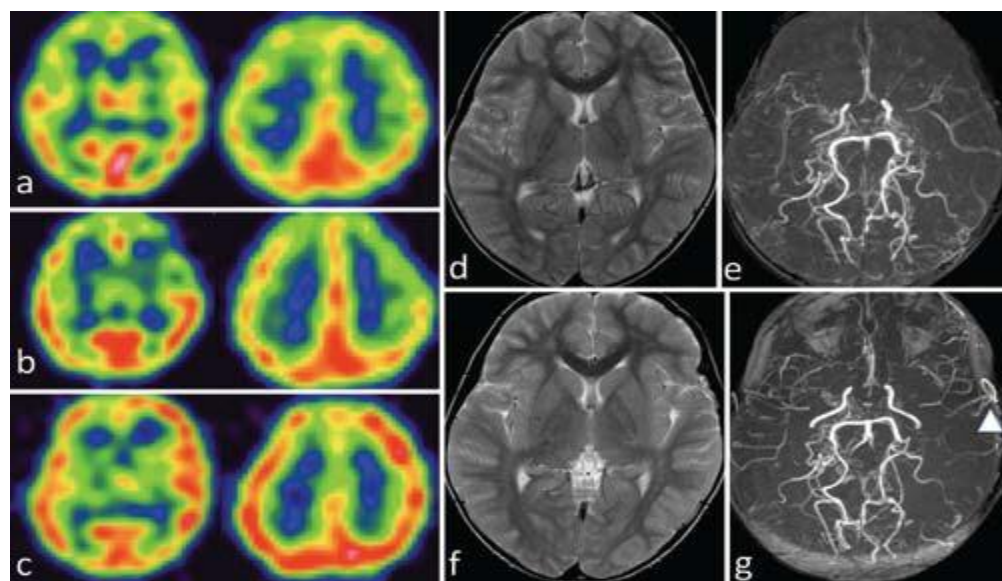


Figura 21: Achados pré e pós-operatórios em uma menina de 5 anos. A angiografia pré-operatória por RM revelou moyamoya acentuada vasos com mal preenchidos em território de ACM no hemisfério esquerdo (e). O estudo SPECT pré-operatório revelou uma leve diminuição na captação bilateralmente na área frontal (a). O SPECT pós-operatório realizado 3 dias após a cirurgia revelou diminuição na captação na região frontal esquerda (b). O estudo SPECT de acompanhamento realizado 3 meses após a cirurgia revelou melhora acentuada captação cortical esquerda (c). A RM de seguimento (f) realizada 3 meses após a cirurgia não revelou lesão significativa além de o pré-operatório (d). A intensidade do sinal do desvio ATS-ACM esquerdo (ponta de seta branca) e a representação da ACM esquerda foram mais proeminentes na angiografia por RM de acompanhamento (g) do que na angiografia por RM pré-operatória (e). (29)

Comprova-se, portanto, que a revascularização cerebral é a melhor conduta terapêutica para garantia de um prognóstico favorável. Guideline (30) evidencia as indicações para revascularização para os pacientes que:

1. Evidência de moyamoya, incluindo sintomas isquêmicos em andamento e/ou comprometimento do fluxo sanguíneo ou sinais de hipoperfusão cerebral, salvo contra-indicações médicas à cirurgia. Especificamente, crianças que são clinicamente assintomáticas, mas que demonstram evidências radiográficas ou funcionais de hipoperfusão cerebral devem ser consideradas candidatas à cirurgia (Classe I, recomendação terapêutica B).

2. Nenhuma recomendação pode ser feita sobre o momento específico da cirurgia (timing), embora o princípio geral de minimizar o tempo entre o diagnóstico e a revascularização seja apoiado. Os atrasos podem ser razoáveis - ou necessários - para permitir o agendamento de anestésicos experientes e equipe da UTI para maximizar a segurança do procedimento. Também pode haver contra-indicações médicas à cirurgia que determinem atrasos antes da revascularização (como acidente vascular recente, infecção ou hemorragia) - (Classe IIb, recomendação terapêutica C).

Tabela de trabalhos científicos de pacientes SMM-NF1 de 2005-2015:

1

1 Table 4. Review of MMS-NF1 literature

Author/ Publication Year	Study Type	MMS-NF1 Patients (#)	Laterality (Unilateral/ Bilateral)	Age [‡]	Race	Sex	Surgically- Treated Patients (#)	Post- operative complications	Average Follow-up (Years)	Follow-up stroke/TIA
Rosser T 2005	Case series	2	(1,1)	2	N/A*	N/A*	1	N/A*	5.8	Strokes in conservatively- treated patient
Koc F 2008	Case report	1	(0,1)	20	White	Female	0	N/A*	N/A*	N/A*
Rea D 2009	Case series	13	(12,1)	4.6	N/A*	7 Male, 6 Female	6 [‡]	N/A*	7.46	N/A*
Darrigo L 2011	Case report	1	(1,0)	0.67	Black	Female	0	N/A*	Ongoing	Facial paralysis/asymmetry at 2 years
Koss M 2013	Case series	39	(12,20)	7.0	N/A*	12 Male, 22 Female	32	Stroke, TIA, infection (n=3)	6.68	4% stroke per patient-year after surgery
Ghosh P 2013	Case series	7	(5,2)	11.7	N/A*	2 Male, 5 Female	1	N/A*	5.42	None
Han C 2015	Case series	6	(2,4)	11.4	Asian	4 Female, 2 Male	5	N/A*	3.86	1 surgical patient stroke
Hayashi K 2015	Case report	1	(0,1)	35	N/A*	Female	0	N/A*	20	Fatal infarct at 55

* Not available.

[‡] Unknown for MMS patients specifically. 6/17 of all patients with NF-1 and some form of arteriopathy underwent intervention.

[‡] Average age at diagnosis of MMS.

2

Tabela 2: Pacientes com MMS-NF1 são frequentemente diagnosticados assintomáticos, oferecendo a oportunidade de realizar cirurgias precoces prevenção de possível AVE. (34)

tiveram apenas 1 caso com essa complicação em uma quantitativa de 200 pacientes pediátricos operados pela abordagem indireta (28).

Guideline (30) define que:

1.O uso de técnicas para reduzir a dor e o choro em crianças com moyamoya durante o período perioperatório pode reduzir o risco de derrame (Classe IIb, recomendação terapêutica C).

2. A administração de hidratação intravenosa perioperatória, associada ao controle intraoperatório da pressão arterial em níveis normais ou ligeiramente elevados, uso de agentes neuroprotetores e manutenção da oxigenação está associada a taxas reduzidas de AVC em crianças com moyamoya (Classe IIb, recomendação terapêutica C).

3. O uso prolongado de aspirina pode reduzir o risco de acidentes vasculares em crianças com moyamoya. Somente pacientes incapazes de tomar aspirina ou que apresentem sintomas refratários devem ser considerados principalmente candidatos a outros agentes anticoagulantes (Classe IIb, recomendação terapêutica C).

4. A revascularização cirúrgica fornece reduções a longo prazo, duráveis e acentuadas no risco de acidente vascular cerebral em crianças com moyamoya. Esses resultados são alcançáveis com técnicas diretas e indiretas, com o principal preditor de resultados centrado principalmente na experiência do cirurgião (Classe I, recomendação terapêutica B).

5. As evidências atuais não apoiam o uso da colocação de stent endovascular como tratamento primário para a moyamoya em crianças (Classe III).

5.3) Questões a avaliar:

Ocorrências comuns em crianças hospitalizadas, como choro e hiperventilação podem diminuir a PaCO_2 e induzir isquemia secundária à vasoconstrição cerebral (28). Isso reafirma a necessidade de monitorização hemodinâmica cautelosa nesses pacientes.

Há uma mudança no fluxo sanguíneo chamada Watershed shift, após abordagem neurocirúrgica por bypass direto(29).

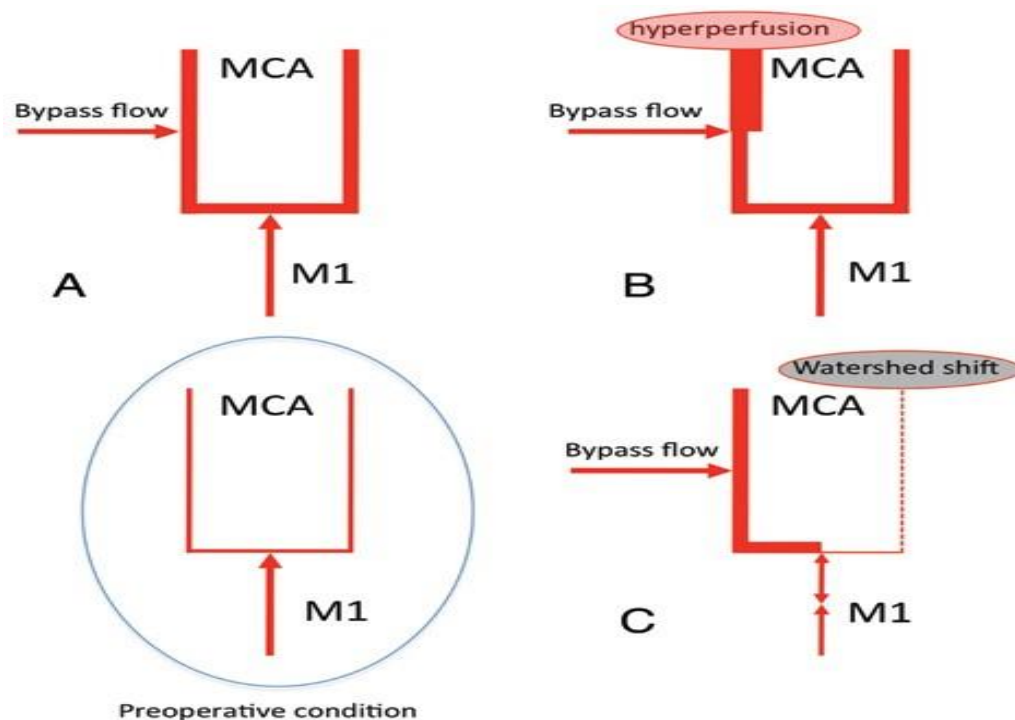


Figura 22A: Aumento ideal no fluxo de ACM com desvio direto.

B: O fluxo excessivo do desvio direto causa hiperperusão.

C: O enxerto, ao reverter os padrões de fluxo, induz hipoperusão relativa no território remoto da ACM.

(29)

Esse fenômeno de Watershed shift como ilustrado acima ocorreu devido a diminuição da pressão de perfusão cerebral resultou em necrose laminar subcortical e não por obstrução do ramo de ACM. Neste caso, o fluxo reverso da ACM induzido pelo enxerto de bypass poderia entrar em conflito com o fluxo original da ACM, resultando em relativa hipoperusão. Na doença instável, o fluxo colateral da leptomenínea pode não se desenvolver suficientemente devido à rápida progressão da doença. Como resultado, o fluxo de derivação, proveniente do bypass, pode entrar em conflito com o fluxo anterógrado original que abastece o território da ACM. Em relação aos fatores de risco que podem favorecer à isso estão os achados de AIT e/ou AVE no mês anterior a cirurgia, cujos achados em RM e no SPECT não alarmavam para riscos pós operatório. Entretanto, apenas a hipoperusão não pode ser considerada um fator de risco isolado, mas a duração da isquemia pré-operatória pode afetar a hiperperusão

cerebral pós-operatória. Para elucidar isto, é necessário a realização de maiores estudos.
(29)

Como os infartos ocorreram dentro de 3 dias da cirurgia, e síndromes de hiperperfusão foram relatadas em mais 3 dias após a cirurgia, pode-se considerar a possibilidade de haver watershed shift até a mudança de fluxo pelo bypass aumentar gradualmente.(29)

Vários fatores, como idade inferior a 3 anos, sexo feminino, presença de doença preexistente, AITs de repetição, evidências radiográficas de infarto preexistente, episódio recente de acidente vascular cerebral, estágio angiográfico avançado da Doença de Moyamoya e o envolvimento da doença na ACP aumentam as complicações isquêmicas após a cirurgia bypass para a doença de moyamoya.(32)

Desse modo, podemos evidenciar que novos estudos sobre a patologia da SMM e sua associação com NFI, que também é uma entidade rara são necessários para elucidar questões cautelosas e de processo fisiopatológico pouco conhecido.

A triagem sobre a possibilidade de SMM também foi traçada no guideline (30) e evidencia que:

1.O rastreamento de moyamoya pode ser considerado em populações selecionadas, particularmente no cenário de sintomas sugestivos de isquemia cerebral (Classe IIb, recomendação diagnóstica C).

Populações selecionadas: doença falciforme, NF1, radioterapia por tumor cerebral prévio, Síndrome de Down, acondroplasia, anomalia cardíaca congênita, estenose da artéria renal, hemangiomas cervicofaciais gigantes e / ou síndrome PHACE, hipertireoidismo, Síndrome de Alagille

PHACE = anormalidades da fossa posterior, hemangioma, lesões arteriais, alterações cardíacas e / ou coarctação aórtica e anormalidades oculares.

2. O rastreamento de parentes de primeiro grau de pacientes diagnosticados com moyamoya pode ser de utilidade marcadamente limitada na ausência de sintomas ou de vários membros da família afetados (Classe IIb, recomendação de diagnóstico C).

3. Pacientes com doença falciforme que manifestam velocidades elevadas na Dopplervelocimetria (> 200 cm / segundo) que não respondem a trocas de transfusões (com fração de hemoglobina falciforme $<30\%$) devem realizar exames de imagem (como a ARM) para rastrear angiopatia por moyamoya (Classe IIa, recomendação diagnóstica B).

Para follow-up de pacientes operados, o Guideline(30) recomenda acompanhamento de por médicos familiarizados com moyamoya, com visitas iniciais idealmente anualmente por 3-5 anos (Classe IIb, recomendação terapêutica C) e os pacientes com moyamoya unilateral devem obter imagens anuais com AngioRM ou AngioTC para avaliar a progressão da doença por um período de pelo menos 3-5 anos (Classe IIb, recomendação terapêutica).

6- CONCLUSÃO

Diante do fato que SMM tem uma relação de possibilidade causal com NF1 de 12%, observa-se quão raro é correlacionar esses achados, assim como a realização de mais estudos sobre tal associação. Na tentativa de identificar casos e entender a causa, os genes específicos mutados, como gene da proteína 213(RNF213) c.14576G>A, substituição de p.R4810K em RNF213 e substituição de p.P186S no MRVI1 auxiliam na busca de mais casos em que a SMM e a NF1 encontram-se presentes no mesmo paciente.

A NF1 cursa com alterações vasculares de forma mais prevalente na população geral e ao afetar a Artéria Carótida Interna e levar à SMM. Isso pode resultar em sinais e sintomas, como cefaléia, comprometimento neurológico agudo com sinais de hipoperfusão cerebral, dificuldade de aprendizagem, convulsões, alterações na fundoscopia com alargamento de disco óptico e presença de vasos anômalos, acidentes vasculares isquêmicos, AIT e até hemorrágicos. Há a realização de medidas triagem de pacientes com NF1 em radioterapia para tumores cerebrais serem 3 vezes mais propensos a terem SMM, evidenciando o aumento da incidência dessa correlação.

Os índices de Suzuki-Takaku para o diagnóstico topográfico da lesão (A1/A2, P1/P2, M1-M6) por meio de Angiografia, associados ao exame de imagem por RM permitem avaliação da gravidade da SMM, sendo essenciais para traçado da conduta diagnóstica. A alteração vascular principal em pacientes com SMM e NF1 corresponde a Artéria Cerebral Posterior, seguida da Artéria Comunicante Posterior.

Quanto ao tratamento, não há tempo específico determinado para cirurgia e minimizar complicações é essencial. Há a possibilidade de 2 abordagens; a Direta ou a Indireta. Quando as medidas de ATS ou ACM para realização da derivação são menores <0,6 mm ou são consideradas muito frágeis para um desvio direto, como nas crianças, opta-se pela derivação indireta com melhor prognóstico. Atentar para prováveis complicações, devido a mudança súbita de fluxo e hipoperfusão gerada em área de bypass, sendo necessário o acompanhamento mínimo anual por 3-5 anos.

7- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- (1) Stumpf D., Annegers J. Neurofibromatosis Type I conference statement. *Arch Neurol* 1988;45:575-8. *Arch Neurol* 1988;45:575-8.
- (2) Suzuki J, Takaku A. Cerebrovascular "Moyamoya" Disease: Disease Showing Abnormal Net-Like Vessels in Base of Brain. *Arch Neurol*. 1969;20(3):288–299. doi:10.1001/archneur.1969.00480090076012
- (3) Scott RM. Moyamoya Disease and Moyamoya Syndrome. *n engl j med*. 2009;12.
- (4) Santoro C, Di Rocco F, Kossorotoff M, Zerah M, Boddaert N, Calmon R, et al. Moyamoya syndrome in children with neurofibromatosis type 1: Italian-French experience. *Am J Med Genet*. junho de 2017;173(6):1521–30.
- (5) Smith ER. Structural causes of ischemic and hemorrhagic stroke in children: moyamoya and arteriovenous malformations. *Current Opinion in Pediatrics*. dezembro de 2015;27(6):706–11.
- (6) Gutmann DH, Blakeley JO, Korf BR, Packer RJ. Optimizing biologically targeted clinical trials for neurofibromatosis. *Expert Opinion on Investigational Drugs*. abril de 2013;22(4):443–62.
- (7) Bekiesińska-Figatowska M, Brągoszewska H, Duczkowski M, Romaniuk-Doroszewska A, Szkudlińska-Pawlak S, Duczkowska A, et al. Circle of Willis abnormalities in children with neurofibromatosis type 1. *Neurologia i Neurochirurgia Polska*. janeiro de 2014;48(1):15–20.
- (8) Dungan DH. Embryology, Normal Anatomy, and Physiology. :12. https://www.researchgate.net/publication/14381492_The_carotid_artery_Embryology_normal_anatomy_and_physiology
- (9) Duat-Rodríguez A, Carceller Lechón F, López Pino MÁ, Rodríguez Fernández C, González-Gutiérrez-Solana L. Neurofibromatosis Type 1 Associated With Moyamoya Syndrome in Children. *Pediatric Neurology*. janeiro de 2014;50(1):96–8.
- (10) Eftekhari B, Dadmehr M, Ansari S, Ghodsi M, Nazparvar B, Ketabchi E. Are the distributions of variations of circle of Willis different in different populations? – Results of an anatomical study and review of literature. *BMC Neurol*. dezembro de 2006;6(1):22.
- (11) Ponnapatapura J. Morning glory syndrome with Moyamoya disease: A rare association with role of imaging. *Indian J Radiol Imaging*. 2018;28(2):165.

- (12) Zaharchuk G, Do HM, Marks MP, Rosenberg J, Moseley ME, Steinberg GK. Arterial Spin-Labeling MRI Can Identify the Presence and Intensity of Collateral Perfusion in Patients With Moyamoya Disease. *Stroke*. setembro de 2011;42(9):2485–91.
- (13) Scott RM. Moyamoya Disease and Moyamoya Syndrome. *n engl j med*. 2009;12.
- (14) Ulrich PT, Januschek E. Revascularisation Surgery and Long-Term Follow-up in Juvenile Moyamoya Syndrome: A Retrospective Analysis. In: Tsukahara T, Regli L, Hänggi D, Turowski B, Steiger H-J, organizadores. *Trends in Neurovascular Surgery* [Internet]. Vienna: Springer Vienna; 2011 [citado 20 de abril de 2020]. p. 39–43. Disponível em: http://link.springer.com/10.1007/978-3-7091-0661-7_8
- (15) Bonasia S, Ciccio G, Smajda S, Weil AG, Chaalala C, Blanc R, et al. Angiographic Analysis of Natural Anastomoses between the Posterior and Anterior Cerebral Arteries in Moyamoya Disease and Syndrome. :7
- (16) Lee M, Zaharchuk G, Guzman R, Achrol A, Bell-Stephens T, Steinberg GK. Quantitative hemodynamic studies in moyamoya disease. *FOC*. abril de 2009;26(4):E5.
- (17) Norton KK, Xu J, Gutmann DH. Expression of the neurofibromatosis I gene product, neurofibromin, in blood vessel endothelial cells and smooth muscle. *Neurobiology of Disease*. fevereiro de 1995;2(1):13–21
- (18) Kamada F, Aoki Y, Narisawa A, Abe Y, Komatsuzaki S, Kikuchi A, et al. A genome-wide association study identifies RNF213 as the first Moyamoya disease gene. *J Hum Genet*. janeiro de 2011;56(1):34–40.
- (19) Miyatake S, Miyake N, Touho H, Nishimura-Tadaki A. Homozygous c.14576G>A variant of RNF213 predicts early-onset and severe form of moyamoya disease. 2012;9.
- (20) Liu W, Morito D, Takashima S, Mineharu Y, Kobayashi H, Hitomi T, et al. Identification of RNF213 as a Susceptibility Gene for Moyamoya Disease and Its Possible Role in Vascular Development. Meisel A, organizador. *PLoS ONE*. 20 de julho de 2011;6(7):e22542.
- (21) Santoro C, Giugliano T, Kraemer M, Torella A, Schwitalla JC, Cirillo M, et al. Whole exome sequencing identifies MRVI1 as a susceptibility gene for moyamoya syndrome in neurofibromatosis type 1. Bandapalli OR, organizador. *PLoS ONE*. 12 de julho de 2018;13(7):e0200446.
- (22) the FREX consortium, Guey S, Kraemer M, Hervé D, Ludwig T, Kossorotoff M, et al. Rare RNF213 variants in the C-terminal region encompassing the RING-finger domain are associated with moyamoya angiopathy in Caucasians. *Eur J Hum Genet*. agosto de 2017;25(8):995–1003.

- (23) Phi JH, Choi JW, Seong M-W, Kim T, Moon YJ, Lee J, et al. Association between moyamoya syndrome and the RNF213 c.14576G>A variant in patients with neurofibromatosis Type 1. PED. junho de 2016;17(6):717–22.
- (24) Phi JH, Wang K-C, Lee JY, Kim S-K. Moyamoya Syndrome: A Window of Moyamoya Disease. J Korean Neurosurg Soc. 2015;57(6):408.
- (25) Lee S, Rivkin MJ, Kirton A, deVeber G, Elbers J. Moyamoya Disease in Children: Results From the International Pediatric Stroke Study. J Child Neurol. outubro de 2017;32(11):924–9.
- (26) Guzman R, Steinberg GK. Direct Bypass Techniques for the Treatment of Pediatric Moyamoya Disease. Neurosurgery Clinics of North America. julho de 2010;21(3):565–73.
- (27) Neurosurgical Atlas, STA-MCA bypass approach - <https://www.neurosurgicalatlas.com/volumes/cerebrovascularsurgery/revascularization/low-flow-revascularization>
- (28) Smith ER, Scott RM. Surgical Management of Moyamoya Syndrome. Skull Base. fevereiro de 2005;15(01):15–26.
- (29) Hayashi T, Shirane R, Fujimura M, Tominaga T. Postoperative neurological deterioration in pediatric moyamoya disease: watershed shift and hyperperfusion. PED. julho de 2010;6(1):73–81.
- (30) Smith ER. Structural causes of ischemic and hemorrhagic stroke in children: moyamoya and arteriovenous malformations. Current Opinion in Pediatrics. dezembro de 2015;27(6):706–11.
- (31) Porras JL, Yang W, Garzon-Muvdi T, Xu R, Blakeley J, Belzberg A, et al. Surgical Treatment for Patients with Moyamoya Syndrome and Type 1 Neurofibromatosis. World Neurosurgery. março de 2017;99:19–25.
- (32) Funaki T, Takahashi JC, Takagi Y, Kikuchi T, Yoshida K, Mitsuhara T, et al. Unstable moyamoya disease: clinical features and impact on perioperative ischemic complications. JNS. fevereiro de 2015;122(2):400–7.
- (33) Gutmann DH. Recent Insights Into Neurofibromatosis Type 1: Clear Genetic Progress. Arch Neurol. 1º de junho de 1998;55(6):778.