

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÈXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARIA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

ENFERMEDAD DE MOYAMOYA REPORTE DE 1 CASO.

TRABAJO DE FIN DE CURSO
QUE PRESENTA:
CESAR LOPEZ NAJERA
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN
PEDIATRIA

TUTORA DE TESIS
DRA LETICIA MUNIVE BAEZ



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Resumen

Abstract

Introducción

Epidemiología

Tratamiento

Discusión

Referencias bibliográficas

Enfermedad de moyamoya reporte de 1 caso.

Director de enseñanza y profesor titular del curso:

Dr. José N. Reynes Manzur

Jefe de departamento de pre y posgrado:

Dra. Mirella Vázquez Rivera

Tutora de tesis:

Dra. Leticia Munive Baez

Enfermedad de moyamoya. Reporte de un caso.

Dr. Cèsar Lòpez Nàjera* Dra. Leticia Munive Baez**

*Mèdico residente de tercer año de pediatria.

**Mèdico adscrito al servicio de Neuróloga pediàtrica. Instituto Nacional de Pediatria, Secretaria de Salud, Mèxico.

Resumen

La enfermedad de moyamoya es una vasculopatìa crònica no inflamatoria con estenosis progresiva de las arterias del polígono de Willis. La incidencia es elevada en los menores de 2 años y desciende hacia la adolescencia. Cerca del 50-60% de los individuos afectados experimentan un deterioro gradual de la funci3n cognoscitiva, presumiblemente por infartos recurrentes. La causa de la enfermedad de moyamoya no se conoce aùn. Considerando factores hereditarios Fuki report3 en 1977 historia familiar en el 10% de los pacientes con enfermedad de moyamoya. El tratamiento farmacol3gico es desalentador, se han utilizado varios procedimientos quirùrgicos, estos procedimientos pueden ser divididos en dos grupos, dependiendo en cual de ellos estè involucrado directa o indirectamente la anastomosis. Cual de èstos es mas efectivo hasta el momento, es controversial. Se presenta el caso de un ni1o de 13 años de edad, que a los 4 años inicia con epilepsia parcial y hemiparesia derecha, deterioro cognoscitivo y eventos vasculares cerebrales de diferentes territorios en diferentes tiempos, en el cual se inici3 protocolo de estudio para diagn3stico de enfermedad de moyamoya mediante panangiografìa cerebral, siendo sometido a encefalodurosinangiosis en 2 ocasiones por persistir con eventos vasculares de repetic3n.

Palabras clave: Enfermedad vascular cerebral, enfermedad de moyamoya, magen en fumarola, encefalodurosinangiosis.

Abstract

The disease of moyamoya is noninflammatory a vasculopata with progressive estenosis of the arteries of poligono of Willis. The incidence is elevated in the minors of 2 years and descends towards the adolescence. Near the 50-60% of the affected individuals they experience a gradual deterioration of cognoscitive function, presumably by recurrent infarcts. The cause of the disease of moyamoya does not know yet. Considering hereditary factors Fuki report in 1977 familiar history in 10% of the patients with disease of moyamoya. The farmacolgic treatment is discouraging, have been used several procedures, these procedures can be divided in two groups, depending in as on them involved directly or indirectly the anastomosis. As of it is but effective until the moment, it is controversial. The case of a 13-year-old boy is presented, that go them 4 years initiates with partial epilepsy and hemiparesia right, cognitive deterioration and cerebral vascular events of different territories in different times, in which itself study protocol start for the diagnose of illness of moyamoya by means of cerebral panangiography, being submitted to encephalodurosinangiosys in 2 occasions by persisting with vascular events of repetiton.

Keywords: Illness vascular cerebral, moyamoya disease, "stuff" image, encephalodurosinangiosys.

Introducción.

El síndrome de Moyamoya descrita por primera vez por Suzuki en 1965, es una vasculopatía progresiva crónica no inflamatoria, con estenosis progresiva de las arterias del polígono de Willis (arteria carótida interna intracraneal, arteria cerebral anterior, media y posterior)¹, siendo una de las causas de enfermedad vascular cerebral (EVC).

Epidemiologia

La enfermedad fue primero reportada en Japón y considerada como una enfermedad de los japoneses. Sin embargo hay reportes de la enfermedad de moyamoya en todas las razas, con mayor incidencia en orientales².

Esta enfermedad afecta mas al sexo femenino con una relación de 1.8:1, el rango de edad es de los 6 meses a los 67 años, con un pico mas alto en la primera década de la vida y picos más pequeños en la tercera o cuarta década³.

La asociación con grupos étnicos particulares (japoneses) y la coexistencia con enfermedades genéticas como el síndrome de Down, tienen una incidencia 3 veces más alta en la población general⁴.

Cuadro clínico

Los síntomas y curso clínico varia ampliamente, entre estar asintomático a eventos transitorios hasta un déficit neurológico severo⁵. Adultos y niños tienen diferentes presentaciones clínicas. Los adultos experimentan mas eventos hemorrágicos, mientras que en los niños predominan los eventos isquémicos⁶. Los niños pueden presentar hemiparesia, monoparesia, deterioro sensitivo, movimientos involuntarios, cefalea, mareo, convulsiones, retraso mental, y/o déficit neurológico persistente⁷.

En adultos es mas comùn la presencia sùbita de hemorragia intracerebral, intraventricular o subaracnoidea cuya localización y severidad determinará las manifestaciones clínicas⁸.

La asociación de la enfermedad de moyamoya con malformaciones oculares, especialmente colobomas corio-retinales se han reportado previamente⁹. Esta combinación de anomalías de las estructuras vecinas como el ojo, base del cráneo y polígono de Willis dan una pista de que el síndrome de moyamoya puede ser una consecuencia de un defecto en el momento de la embriogènesis¹⁰.

El riesgo de mortalidad en la enfermedad de moyamoya es aproximadamente de 10% en adultos y 4.3% en niños. La muerte es comúnmente por hemorragia. Cerca del 50-60% de los individuos afectados experimentan un deterioro gradual de la función cognoscitiva, presumiblemente por infartos recurrentes¹¹.

Fisiopatología y etiología

La etiología de la enfermedad de moyamoya aún no es clara. Algunos investigadores consideran que es una enfermedad inherente a múltiples factores, mientras que otros la clasifican como una enfermedad cerebrovascular oclusiva adquirida¹². Se describen dos locus asociados en 3p y 6q, pero sin genes candidatos. Fuki reportò en 1977 reportò historia familiar en el 10% de los pacientes con enfermedad de moyamoya. Suzuki y Yamada proponen que las infecciones faciales o cervicales pueden jugar un papel importante¹³, pero Yagamuchi no apoya èsta propuesta, manteniéndose en contra de cualquier relación entre las infecciones y la enfermedad de moyamoya con base en la revisión de sus estudios controlados¹⁴.

Factores inherentes pueden influenciar la respuesta inmunológica y participar en la etiología de esta enfermedad¹⁵.

Exámenes de inmunohistoquímica muestras precipitación de IgG e IgM en las paredes vasculares de especimenes colectados en humanos y animales, sugiriendo que la enfermedad de moyamoya es un desorden inmunológico.¹⁶

La enfermedad puede ser de origen hereditario y multifactorial.

Algunas enfermedades han sido reportadas en asociación con la enfermedad de moyamoya¹⁷:

Infecciones: leptospirosis y tuberculosis.

Desordenes hematológicos: anemia aplàstica, anemia de Fanconi, anticoagulante lúpico, anemia de células falciformes.

Síndromes congénitos: síndrome de Apert, síndrome de Down, síndrome de Marfan, esclerosis tuberosa, síndrome de Turner, enfermedad de Von Recklinghausen, y enfermedad de Hirschprung.

Enfermedades vasculares: enfermedad ateroscleròtica, coartaciòn de la aorta y displasia fibromuscular, trauma craneal, daño por radiaciòn, tumores paracelares.

Histopatologia

Desde el descubrimiento de la enfermedad de moyamoya se han descrito diversos estudios neuropatològicos en todo el mundo, no siendo completamente concluyentes todavìa¹⁸. En base a las observaciones hechas en los cambios patològicos en modelo animal, està claro que la enfermedad de moyamoya tiene características similares incrementando la severidad de la enfermedad¹⁹.

Los cambios patològicos característicos fueron el engrosamiento de la làmina elàstica interna en patrones de disrupciòn o muchas veces rota, la capa media de las arterias parece atròfica y dèbil, y la hiperplasia de células de músculo liso de la membrana medial se extiende hacia adentro a través de la làmina elàstica interna rota. Así que, cambios en la làmina elàstica interna y células de músculo liso fueron la principal razòn para la estenosis del lumen y oclusiòn en la enfermedad de moyamoya²⁰.

Li y colaboradores analizaron los cambios patològicos que afectan las arterias caròtidas internas y cerebrales medias, encontrando gran cantidad de células de músculo liso en la ìntima, sin asegurar el origen de èstas células²¹.

La proliferación anormal de los vasos es menos frecuente en eventos isquémicos y más común en los que presentan hemorragia, sugiriendo que la estenosis y la oclusión de los principales vasos del polígono de Willis son los eventos iniciales en la patogénesis de la enfermedad de moyamoya. En esta etapa, la isquemia ocurre por un insuficiente abastecimiento de sangre, conduciendo a cambios predominantemente isquémicos. En etapas tardías de la enfermedad, hay como compensación la proliferación de redes vasculares anormales de forma muy marcada, llevando a un lumen muy alargado y de paredes muy delgadas, o formando aneurismas miliares que pueden romperse y causar hemorragias e isquemia periependimaria²². Se cree que los aneurismas miliares observados en las autopsias y en animales de experimentación son una de las causas responsables de hemorragia intracraneal. Exámenes angiográficos cerebrales han mostrado aneurismas saculares y proliferación vascular de diámetros variables.

Diagnóstico

Una vez que el diagnóstico de la enfermedad de moyamoya es sospechado por la evolución clínica y por tomografía o resonancia magnética, el siguiente paso es un angiograma para confirmar el diagnóstico y para ver la anatomía de los vasos involucrados¹⁰, la enfermedad de moyamoya se caracteriza en angiografía por una red vascular colateral anormal que se desarrolla de forma adyacente a los vasos estenosados²³. Las áreas ocluidas comúnmente son bilaterales, como en este caso, pero una afección unilateral no excluye el diagnóstico.

La angiografía cerebral es el estándar de oro para el diagnóstico, de:

- Estenosis u oclusión de la porción terminal de la carótida interna o la porción proximal de la arteria cerebral anterior o media.
- Red vascular anormal en la proximidad de las áreas oclusivas o estenosadas.

Hallazgos como la imagen de “fumarola” bilaterales se consideran diagnóstico para la enfermedad de moyamoya; si es unilateral se habla de caso probable, hallazgos similares asociados con otras condiciones son llamados síndrome de moyamoya. Estudios de medicina nuclear como SPECT (tomografía computarizada de emisión de fotones) es usada para demostrar la disminución del aporte de sangre y oxígeno a las áreas del cerebro involucradas en la enfermedad de moyamoya²⁴. Los hallazgos característicos en el electroencefalograma (EEG) son enlentecimiento posterior, centrottemporal, y/o paroxismos, relacionados al área isquémica.

Fig. 1



Imagen por TAC con (R) y sin contraste (L). Se muestra con una flecha blanca una región hipodensa en el ganglio basal posterior izquierdo

Fig.2

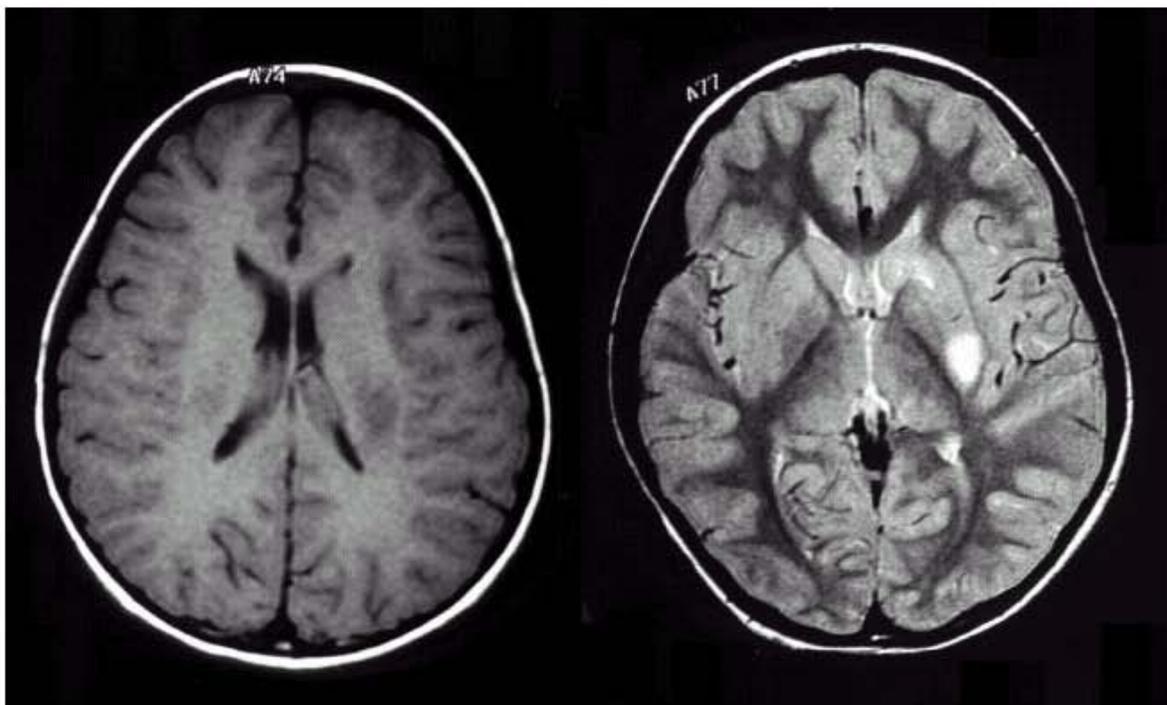
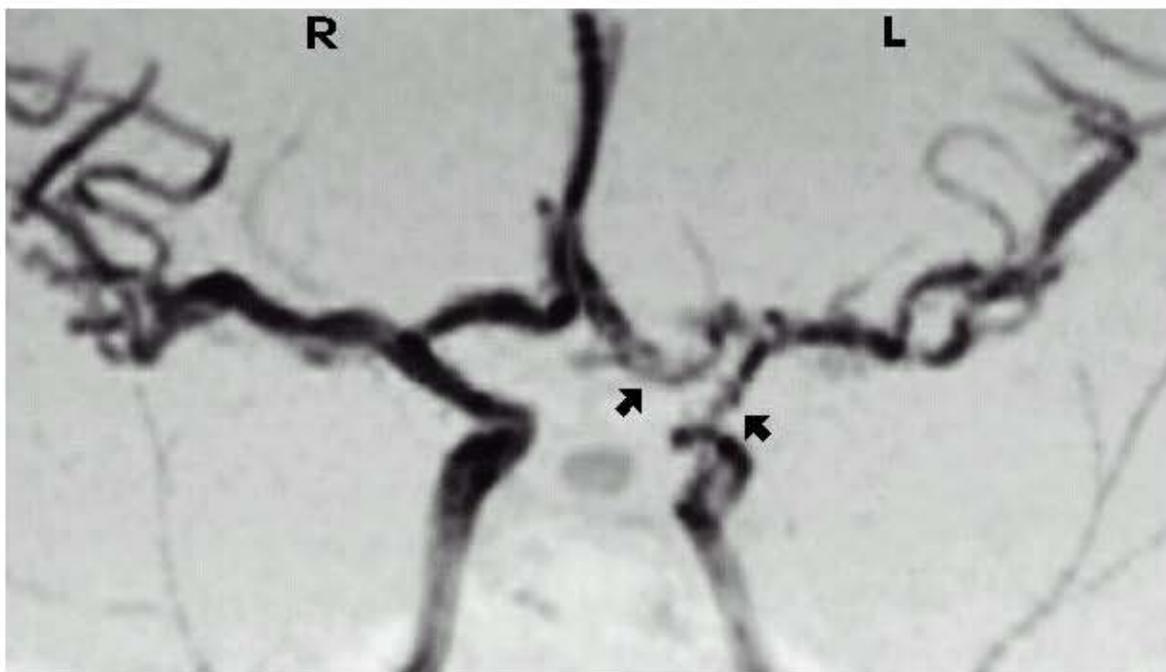


Imagen por RM, T1 (izquierdo) los ventrículos parecen estar oscuros y el infarto se observa en el núcleo lenticular izquierdo como imagen oscura también. En T2 (derecha) la imagen es un corte mas bajo a través del centro del infarto, mostrando también el LCR dentro de los ventrículos de color blanco. El infarto aparece como una lesión blanca en el núcleo caudado y en el putamen izquierdo, la cápsula interna en T2 se observa oscura.

Fig.3



Angiografía por RM. Se observa irregularidad de la arteria carótida interna izquierda y sus ramas. La flecha de la derecha apunta la porción supraclinoidea de la carótida interna. La flecha del lado izquierdo señala la sección horizontal de la arteria cerebral anterior.

Fig.4



Angiograma. Esta imagen en AP muestra el angiograma de la carótida interna izquierda. Las flechas señalan las regiones tortuosas en la arteria carótida interna y sus ramas. La imagen clásica de “humo de cigarrillo” patognomónica en la enfermedad de Moyamoya no se observa.

Tratamiento

El tratamiento farmacológico depende de las manifestaciones particulares de esta enfermedad, siendo desalentador, dirigido principalmente a las complicaciones. Para el infarto isquémico, la anticoagulación con heparina, warfarina pueden ser considerados. Estos medicamentos no están aprobados por la FDA (Food and Drug Administration) , específicamente para el uso en la enfermedad de moyamoya, así que la decisión para tratar con anticoagulantes, por ejemplo, heparina (y en algunos casos, warfarina por largo periodo de antiocoagulación), o agentes antiplaquetarios (ejemplo: aspirina) se sostienen en lo siguiente: hallazgos en el angiograma, severidad del infarto, y el análisis de riesgo/beneficio por los médicos quienes tengan experiencia en el tratamiento de infarto²⁵.

El motivo de la anticoagulación es el prevenir más infartos, especialmente en vasos estenosados donde puede ocurrir mas daño si progresa la oclusión. En casos de infarto severo, está indicado monitorización en una unidad de cuidados intensivos (UCI) hasta que el paciente se encuentre en condiciones estables. Si el paciente ha presentado un infarto trombótico, también se debe considerar agentes antiplaquetarios o anticoagulantes²⁶. El tratamiento con anticoagulantes debe ser supervisado por neurólogo experimentado en el manejo de EVC. Si ha ocurrido hemorragia intracraneal, entonces el manejo de la hipertensión intracraneal si se presenta, es imperativo, manteniendo el paciente UCI.

Se han usado varios procedimientos quirúrgicos: STA-MCA (anastomosis arteria cerebral media- arteria temporal superficial), EDAS (encefaloduroarteriosinangiosis), EDAMS (encefaloduroarteriomiosinangiosis) y trasplante de omento²⁷.

Estos procedimientos pueden ser divididos en dos grupos dependiendo en cual de ellos esté involucrado directa o indirectamente la aastomosis siendo controversial cuál de los dos es más efectivo.

En STA-MCA se realiza un escalpe de la arteria temporal superficial y es directamente suturado en la superficie de la arteria cerebral media; y un procedimiento en el cual se realizan múltiples orificios pequeños en el cráneo para permitir el crecimiento de nuevos vasos dentro del cerebro desde el escalpe, dicha anastomosis es muy difícil en niños menores de 2 años por el pequeño diámetro de la STA. En estos casos, EDAS puede ser más adecuado. Este procedimiento algunas veces falla debido a la pobre revascularización. Hoffman en 1997 sugiere que esto es por la presencia de atrofia y una capa de líquido espinal entre la piamadre y la aracnoides. La división de esta membrana (aracnoides) y el lugar de STA directamente en la piamadre, ayuda a evitar el problema.

Existen muchos procedimientos que se han desarrollado, pero los más comúnmente favorecidos son: EDAS, EMS, STA-MCA y múltiples orificios taladrados. El procedimiento de encefaloduroarteriosinangiosis realizado en dos ocasiones a este paciente, requiere de disecar un escalpe en la arteria sobre un curso de varias pulgadas y posteriormente realizar una apertura temporal pequeña en el cráneo directamente por debajo de la arteria. La arteria es después suturada en la superficie del cerebro y el hueso recolocado. En el procedimiento de encefalomiosinangiosis, el músculo temporal que está en la región temple de la parte anterior de la cabeza, es disecado y a través de un orificio en el cráneo se coloca en la superficie del cerebro²⁸.

Todos estos procedimientos quirúrgicos tienen en común el concepto de déficit de sangre y oxígeno al cerebro, llegando hacia afuera para desarrollar nuevas y más eficientes maneras de llevar sangre al cerebro por medio de derivaciones en las áreas bloqueadas. Los riesgos quirúrgicos parecen ser mayores al estar bajo anestesia general por un periodo extenso de tiempo, que la manipulación quirúrgica realizada. Los vasos afectados por la enfermedad de moyamoya y el cerebro afectado son muy sensibles a cambios de la presión arterial, volumen sanguíneo y la cantidad relativa de dióxido de carbono en la sangre. Cuando despiertan, el cerebro del niño es capaz de regular estos factores exitosamente bien. Sin embargo, bajo anestesia general estos parámetros son mucho más difícil de controlar de manera artificial y esto puede llevar a sangrado o infartos.

Esto es crucial para la cirugía que el anestesiólogo tenga experiencia en manejar estos niños así como el tipo de anestesia que ellos requieren ya que es muy diferente de los anestésicos estándar utilizados para cualquier otro procedimiento neuroquirúrgico en pediatría.

Presentación del caso

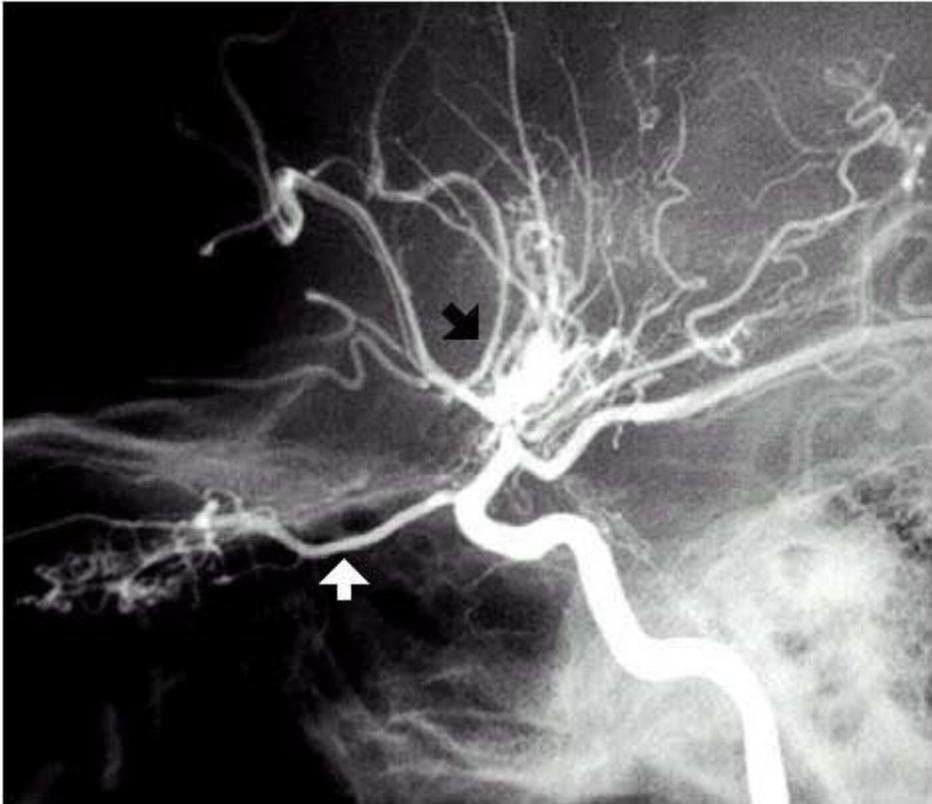
Masculino de 13 años de edad con motivo de consulta de EVC isquémicos múltiples de diferentes territorios vasculares.

Producto de la gesta II, padres aparentemente sanos, 2 hermanos sanos, peso al nacer de 2100gr., talla 45cm., con tía paterna que presenta epilepsia de etiología desconocida, actualmente en tratamiento. Presentó a los 4 años de edad crisis parciales focalizadas a brazo derecho y hemicara derecha con duración de 4 horas sin pérdida del estado de conciencia, se diagnosticó epilepsia parcial y hemiparesia derecha, la tomografía axial computarizada (TAC) mostró infarto parietal izquierdo; inició tratamiento farmacológico con carbamazepina y rehabilitación física con buena evolución, 1 año después se refieren problemas de aprendizaje. Después de 3 años sin presentar crisis convulsivas acude por presentar síndrome cerebeloso, síndrome de hemianestesia fasciocorporal izquierda, por TAC se descartó masa ocupativa en fosa posterior, pero se encuentran zonas hipodensas en la región cortical y subcortical del hemisferio derecho, se ingresa para protocolo de estudio de enfermedad vascular cerebral, se descartó cardiopatía, trastornos hematológicos e inmunológicos, en imagen por resonancia magnética cerebral (IRMC) se observó en T1 hipointensidad a nivel frontal bilateral con extensión a región parietal izquierda, en T2 se tornan hiperintensos, son reforzamiento en fase contrastada.

Se realiza PAC observando carótidas internas obstruidas, imágenes de “fumarola” con circulación tras craneal a través de carótidas externas, hallazgos relacionados a enfermedad de moyamoya, se realizó encefalodurosinangiosis del lado izquierdo; continuò presentando eventos cerebrales vasculares, se diagnosticò enfermedad de moyamoya grado V, el paciente presenta hipertensión arterial sistémica tratada con alfametildopa, se descartò origen central y renovascular de la hipertensión. Se descartò entidad sindromática compatible.

El paciente evoluciona tòpidamente presentando hemiparesia derecha, espasticidad braquial miembro pélvico izquierdo con hiposensibilidad al dolor y temperatura, no identifica derecha e izquierda, neuropsicología reporta deterioro cognoscitivo, pero conserva càculo y gnosis digital; requiriò nueva intervenciòn quirùrgica después de dos años de la primera, se realizó duromioencefalosinangiosis del lado derecho. Continuò en rehabilitaciòn, un año después con mejorìa en la marcha, tomografía computarizada de emisiòn de fotones (SPECT) cerebral, con hipoperfusiòn variable frontal y temporal izquierdo, mejorìa en los flujos lobares temporales y núcleos basales; 16 meses después de la ùltima cirugìa presentò mareo, ataxia e incremento de la hemiparesia, se realizó TAC cerebral con imágenes de microinfartos en fosa posterior, angioresonancia con nuevas lesiones. Siete meses después de la ùltima cirugìa presenta hemiparesia central del séptimo par craneal, cuadriparesia de predominio hemicorporal izquierda, con marcha asistida, babinski bilateral; con epilepsia controlada con carbamazepina, presiòn arterial sistémica regular con alfamrtildopa y anticoagulaciòn permanente con àcido acetil salicilico.

Fig.5



La imagen que se muestra es un angiograma de la carótida interna con una imagen más típica de la enfermedad de Moyamoya. La flecha negra señala el “humo de cigarrillo” el cual representa neovascularización para proveer flujo sanguíneo colateral. Hay estenosis de la arteria carótida interna cerca de esta imagen. Las flechas blancas señalan una arteria oftálmica dilatada la cual también provee circulación colateral.

Discusión

Se trata de un paciente que presenta déficit neurológico y crisis convulsivas de manera súbita a la edad de 4 años de edad, secundario a eventos cerebrales vasculares de tipo isquémico, inició tratamiento farmacológico y rehabilitación física con buena evolución, 3 años después presenta nuevamente dichos eventos vasculares a nivel cerebral, estudios por imagen muestran lesiones antiguas y nuevas en diferentes regiones cerebrales, se observan numerosos canales vasculares pequeños alrededor del polígono de Willis, las cuales son arterias perforantes y ramas anastomóticas, que presentan formas de circulación colateral hacia el parénquima cerebral isquémico.

Este caso presentó la clásica enfermedad de moyamoya bilateral, no presentaba enfermedades sistémicas como las mencionadas anteriormente como alteraciones metabólicas, en pacientes menores de 10 años la isquemia cerebral es común, ya sea en las formas clínicas de un ataque isquémico transitorio o infartos cerebrales, existen síntomas atípicos que retrasan el diagnóstico de la enfermedad que incluyen las dificultades de aprendizaje del niño, vértigo con comportamiento anormal, agitación, caídas bruscas, cefalea, vómitos, etc. Los síntomas de menor importancia no son notados por los padres, conduciendo a retraso en el diagnóstico.

De acuerdo a los hallazgos clínicos y angiográficos el tratamiento debe enfocarse a la restauración del flujo cerebral en las áreas isquémicas, y aunque se forma vascularidad colateral el tiempo es muy prolongado, y los vasos pueden ser friables o con bajo flujo, por lo que se debe realizar un abordaje quirúrgico para poder revascularizar la región afectada, el tratamiento quirúrgico ideal es la encefaloduroarteriosinangiosis (EDAS) de acuerdo a sus buenos resultados clínicos y angiográficos, el cual se realiza en dos ocasiones en este paciente.

Los hechos mas importantes y que determinan el pronóstico funcional final, son el diagnóstico y tratamiento quirúrgico precoces en esta patología, los pacientes con el tratamiento disminución de la evolución de los síntomas tienen un mejor pronóstico que aquellos que presentan síntomas estáticos (indicando un infarto completo).

Si los síntomas mejoran posterior a la cirugía, la evolución de los pacientes puede ser favorable en los siguientes 12 meses, mientras se desarrollo nueva vasculatura que aporte flujo suficiente.

El curso clínico de este paciente con afección severa y la mala evolución nos habla del mal pronóstico que puede presentarse con esta enfermedad.

La rehabilitación con terapia física, terapia ocupacional y terapia del lenguaje deben ser consideradas desde un inicio, como en este caso de acuerdo al grado de afección neurológica.

Referencias bibliograficas.

- ¹ Fukui M: Guidelines for the diagnosis and treatment of spontaneous occlusion of the circle of Willis ("Moyamoya" disease). *Clini Neurol and Neurosurg* 1997; 99:S238-S240.
- ² Gosalakkal JA. Moyamoya disease-a review. *Neurol India* 2002; 50: 6-10.
- ³ Kitahara T, Ariga N, Yamaura A: Familial occurrence of moyamoya disease: report of three Japanese families. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1979 Mar; 42(3): 208-14.
- ⁴ Goto Y, Yonekawa Y: Worldwide distribution of moyamoya disease. *Neurol Med Chir* 32:883-886, 1992.
- ⁵ Aoyagi M, Fukai N, Matsushim Y, et al: Kinetics of 125I-PDGF binding and down-regulation of PDGF receptor in arterial smooth muscle cells derived from patients with moyamoya disease. *J Cell Physiol* 154: 281-288, 1993.
- ⁶ Yamada I, Suzuki S, Matsushima Y: Moyamoya disease: comparison of assessment with MR angiography and: MR imaging versus conventional angiography. *Radiology* 1995 Jul; 196(1):211-8.
- ⁷ Fukui M: Current state of study on moyamoya disease in Japan. *Surg Neurol* 47:138-143, 1997.
- ⁸ Fukuyama Y, Osawa M, Kanai N: Moyamoya disease (syndrome) and the down syndrome (commnet). *Brain Dev* 1992 Jul; 14(4): 254-6.
- ⁹ Hoffman H: Moyamoya disease and syndrome. *Clin Neurol and Neurosurg* 1997; 99: S39-S44.
- ¹⁰ Fukui M, Kono S, Sueiski K, et al. Moyamoya disease. *Neuropathology* 2000; 20(Suppl): S61-S64.
- ¹¹ Krishnan C, Roy A, Traboulsi E. Morning glory disk anomaly, choroidal coloboma, and congenital constrictive malformations of the internal carotid arteries (Moyamoya disease). *Ophthalmic Genet* 2000; 21: 21-24.
- ¹² Kitahara T, Ariga N, Yamaura A: Familial occurrence of moyamoya disease: report of three Japanese families. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1979 Mar; 42(3): 208-14.
- ¹³ Yamamoto M, Aoyagi M, Tajima S, et al: Increase in elastin gene expression and protein synthesis in arterial smooth muscle cells derived from patients with moyamoya disease. *Stroke* 28: 1733-1738, 1997.
- ¹⁴ Tomura N, Inugami A, Higano S: Case similar to the cerebrovasacular Moyamoya disease-investigation by angiography and computed tomography. *Brain Nerve (Tokyo)* 1988; 40:905-112.

-
- ¹⁵Numaguchi Y: Moyamoya disease in the United States. *Clin Neurol and Neurosurg* 1997; 99: S26-30.
- ¹⁶Satoh S, Shibuya H, Matsushima Y: Análisis of the angiographic findings in cases of childhood moyamoya disease. *Neuroradiology* 1988; 30(2): 111-9.
- ¹⁷Kitamura K, Fukui M, Oka K: Moyamoya disease. *Handbook of Clinical Neurology* 1989; II:293-306.
- ¹⁸Kodama N., Aoki Y, Hiraga H, Wada T, Suzuki J: Electroencephalographic findings in children with moyamoya disease. *Arch Neur* 1979; 36 (1):16.
- ¹⁹Hart RG, Miller VT, Coull BM: Cerebral infraction with lupus anticoagulants-preliminary report. *Stroke* 1984 Jan-Feb; 15(1): 114-8.
- ²⁰Fukui M: Guidelines for the diagnosis and treatment of spontaneous occlusion of the circle of Willis ("Moyamoya disease"). *Clin Neurol and Neurosurg* 1997; 99: S247-S250.
- ²¹Karasawa J, Touho H, Ohnishi H: Cerebral revascularization using omental transplantation for childhood moyamoya disease. *J Neurosurg* 1993 Aug, 79(2): 192-6.
- ²²Hart RG, Miller VT, Coull BM: Cerebral infraction with lupus anticoagulants-preliminary report. *Stroke* 1984 Jan-Feb; 15(1): 114-8.
- ²³Fukui M: Guidelines for the diagnosis and treatment of spontaneous occlusion of the circle of Willis ("Moyamoya disease"). *Clin Neurol and Neurosurg* 1997; 99: S247-S250.
- ²⁴Karasawa J, Touho H, Ohnishi H: Cerebral revascularization using omental transplantation for childhood moyamoya disease. *J Neurosurg* 1993 Aug, 79(2): 192-6.
- ²⁵Karasawa J, Kikuchi H, Furuse S: Treatment of moyamoya disease with STA-MCA anastomosis. *A anastomosis*. 1978 Nov; 49(5):679-88.
- ²⁶Matsushima Y, Inaba Y: Moyamoya disease in children and its surgical treatment. Introduction of a new surgical procedure and its follow-up angiograms. *Childs Brain* 1984; 11(3): 155-70.
- ²⁷Nakashima H, Meguro T, Kawada S: Longterm results of surgically treated moyamoya disease. *Clin Neurol Neurosurg* 1997 Oct; 99 suppl 2: S156-61.
- ²⁸Matsushima T, Inoue T, Suzuki SO, et al: Surgical treatment of moyamoya disease in pediatric patients-comparison between the results of indirect and direct revascularization procedures. *Neurosurgery* 31: 401-405, 1992.