

SÍNDROME DE DOWN E MOYAMOYA

Estudo através de metanálise

Paulo Alves Junqueira¹, Maria Valeriana L. de Moura-Ribeiro²

RESUMO - Apresentamos o estudo clínico-epidemiológico de dois pacientes e metanálise (período 1977-2000) sobre a comorbidade entre síndrome de Down (SD) e síndrome de "moyamoya" (SMM). Entre os 42 pacientes catalogados no presente estudo, a metanálise permitiu verificar: maior número de publicações de pesquisadores do Japão e Estados Unidos, seguidos pelo Brasil e Itália; predomínio do acidente vascular cerebral (AVC) em lactentes e pré-escolares; sintomatologia inaugural, hemiparesia (78,6%), distúrbio da fala (26,2%); predomínio de infarto isquêmico (76,2%); episódios isquêmicos recorrentes (62%); comprometimento bilateral (83,3%). Esta análise permitiu concluir que, na investigação clínico-neurológica de pacientes com SD e episódios de hemiparesia aguda, a SMM deve ser incluída como diagnóstico mais provável.

PALAVRAS-CHAVE: doença cerebrovascular, síndrome de Down, moyamoya.

Moyamoya and Down syndrome: study conducted by meta-analysis

ABSTRACT - We present a clinic-epidemiological study of two patients and meta-analysis (period 1977-2000) of the co-morbidity of the Down syndrome (DS) and moyamoya syndrome (MMS). Among the 42 patients listed in this survey, meta-analysis permitted to find the highest number of publications by researchers from Japan and United States, followed by Brazil and Italy; prevalence of cerebrovascular disease in suckling and pre school children; first symptomatology was hemiparesis (78.6%), speech disorders (26.2%); ischemic infarction (76.2%); recurring ischemic episodes (62%); bilateral impairment (83.3%). This analysis led to the conclusion that in the clinic-neurological investigation of DS patients with acute hemiparesis episodes, MMS should be included as the most probable diagnosis.

KEY WORDS: cerebrovascular diseases, Down syndrome, moyamoya syndrome.

Pacientes com diagnóstico de síndrome de Down (SD) e anormalidades cerebrovasculares semelhantes às detectadas na doença "moyamoya" têm sido sistematicamente relatadas na literatura nos últimos 20 anos. Fukushima e col.¹ encontraram um caso de síndrome de "moyamoya" (SMM) dentre 532 pacientes com SD e Nishimura e col.² um entre 400. Segundo Kawai³ estes dados são três vezes superiores à incidência da doença "moyamoya" na população geral. Em 1977, Schragger e col.⁴ publicaram o primeiro caso desta associação, relatando o estudo de menina de três anos que desenvolveu hemiplegia aguda acompanhada de cegueira cortical. É importante realçar que, no Brasil, Schultz e col.⁵, em 1981, documentaram o segundo caso da literatura, tecendo considerações sobre a etiopatogenia desta associação.

Atualmente, no consenso para o diagnóstico da doença "moyamoya", indicados pelo Comitê de Pes-

quisa do Japão (1988) é necessário o preenchimento dos seguintes critérios: 1- Estenose ou oclusão da artéria carótida interna ou das artérias cerebrais anterior e média; 2- Rede vascular anormal, identificada durante a fase arterial da angiografia; 3- Comprometimento bilateral na angiografia; 4- Nenhuma outra causa identificável. Na terminologia atual, os padrões angiográficos de redes vasculares anormais são designados "fenômeno de moyamoya" e as condições que mostram o fenômeno são genericamente chamadas de síndrome de moyamoya. O termo doença "moyamoya" refere-se à entidade específica, sendo aplicado somente quando não se detecta condição subjacente causadora do "fenômeno de moyamoya." Os vasos "moyamoya" representariam colaterais desenvolvidos pela hemodinâmica cerebral com alterações do fluxo, para manter a função com o mínimo de deficiência neurológica⁶.

Disciplina de Neurologia Infantil do Departamento de Neurologia da Faculdade de Ciências Médicas (FCM) da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas SP, Brasil: ¹Mestre em Neurologia pela UNICAMP; ²Professor Associado.

Recebido 3 Agosto 2001, recebido na forma final 12 Novembro 2001. Aceito 19 Novembro 2001.

Dr. Paulo Alves Junqueira - Rua Mário Borin 500 - 13209-030 Jundiaí SP - Brasil. E-mail: ppaj@terra.com.br

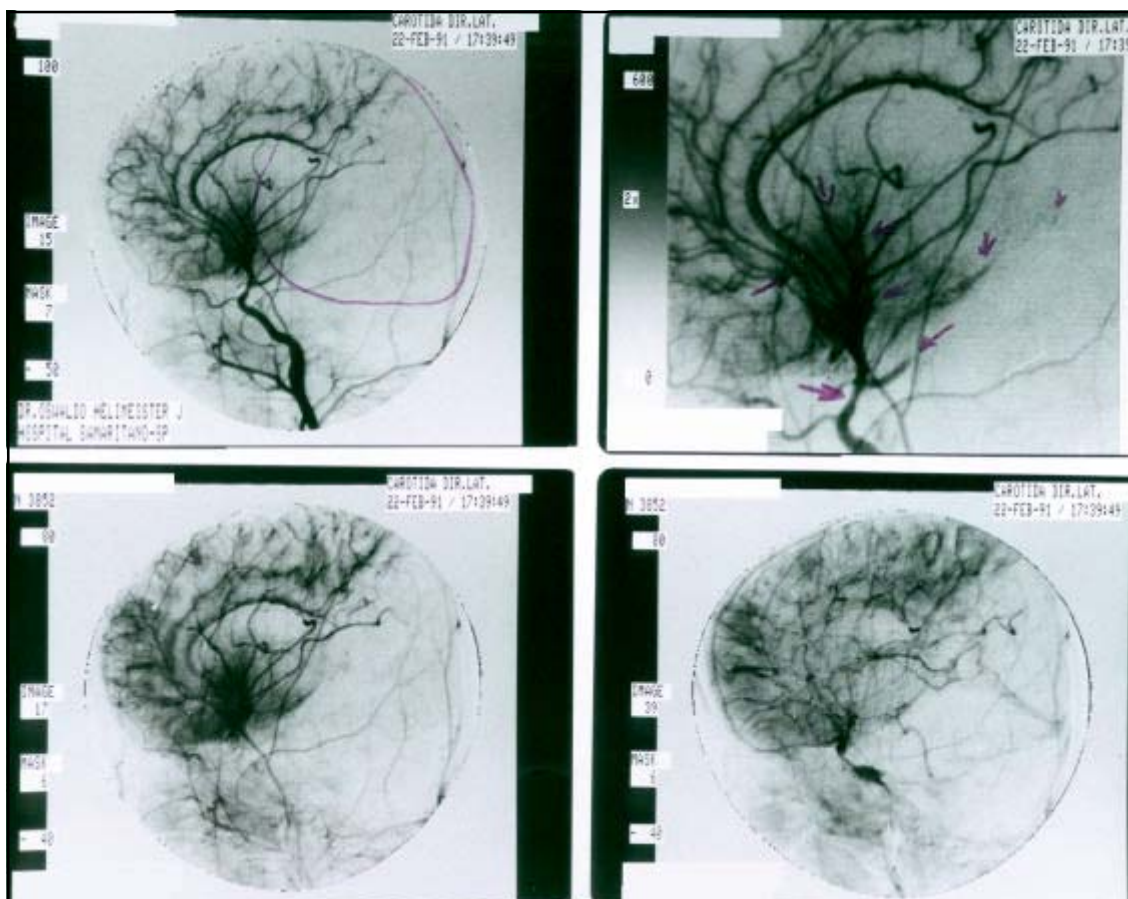


Fig 1. Angiografia digital por subtração : ectasia capilar em topografia dos núcleos da base bilateral, resultando em hipervascularização caracterizada por intenso "blush" de contraste (vasos "moyamoya").

O objetivo deste estudo é apresentar os dados clínicos e epidemiológicos obtidos através de metanálise de 42 pacientes com diagnóstico de SD e SMM.

MÉTODO

A casuística compreende dois pacientes com SD-SMM, ambos avaliados clinicamente e por imagem na Disciplina de Neurologia Infantil do Departamento de Neurologia da FCM-UNICAMP, e 40 pacientes com a mesma comorbidade coletados da literatura médica, retrospectivamente, no período de 1977 a 2000.

Procedeu-se ao estudo de metanálise, com vista ao levantamento de dados clínicos e epidemiológicos sobre esta associação, sendo valorizados em protocolo os seguintes parâmetros: sexo, forma clínica de apresentação, subtipos de comprometimento vascular (infarto, ataque isquêmico transitório, hemorrágico), achados neurológicos de imagem e cariótipo. Além destas avaliações procurou-se detectar eventual cardiopatia congênita, como fator predisponente para o acidente vascular.

Caso 1. Menina de 11 anos, branca, procedente de Santana do Parnaíba-SP. Segunda filha de pais não consan-

guíneos, parto cesáreo, 36 semanas de gestação, peso 2100 g, 48 cm de comprimento, com SD confirmada através de estudo do cariótipo realizada na FCM-UNICAMP. Aos 15 meses de idade, apresentou evento convulsivo do tipo focal, em vigência de febre, acompanhado por déficit de força no dimídio esquerdo. Avaliada em fevereiro de 1991 apresentava hipotonia muscular generalizada, e hemiparesia esquerda de predomínio braquial. O perímetro cefálico era de 44 cm, não sendo constatada cardiopatia congênita. A tomografia computadorizada (TC) de crânio evidenciou área de hipodensidade córtico-subcortical frontal e parietal à direita e a angiografia digital por subtração, estenose acentuada do segmento supraclínóide da artéria carótida interna (ACI) direita e oclusão de ramos das artérias cerebral média (ACM) e cerebral anterior (ACA), à direita (Fig 1). Evidenciou-se também calibre reduzido em toda a extensão do segmento supraclínóide da ACI esquerda. A paciente evoluiu sem recorrência de episódios isquêmicos, porém com declínio cognitivo progressivo. Realizada em março de 1999, angiorressonância cerebral, evidenciou quadro compatível com arteriopatia do tipo "moyamoya" complicada por extenso infarto cerebral, estágio III para IV, segundo a classificação de Suzuki & Takaku⁷ (Figs 2 e 3).

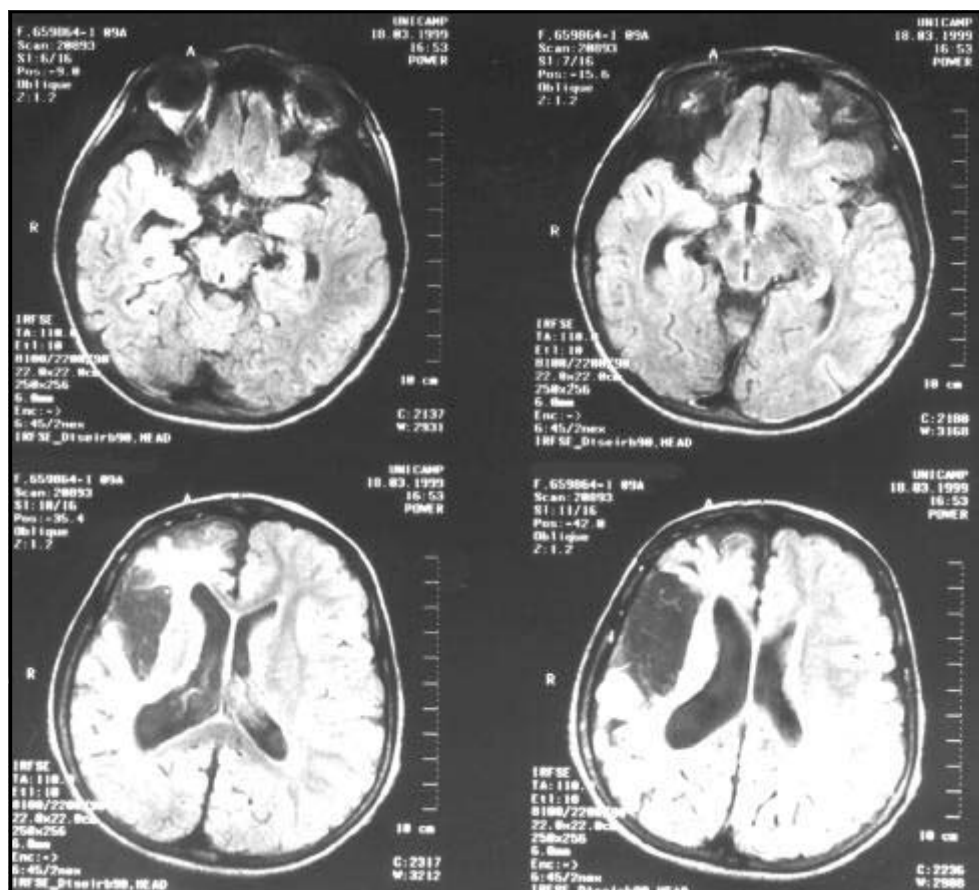


Fig 2. Ressonância magnética: extenso infarto cerebral no território da artéria cerebral média direita.

Caso 2. Menina de 11 anos, branca, natural e procedente de Sumaré -SP, com diagnóstico de SD, internada na FCM-UNICAMP em setembro de 1999, com história de cefaléia e perda de força muscular no dimídio esquerdo há 5 dias. A paciente apresentou dificuldade para segurar objetos com a mão esquerda e claudicação no membro inferior esquerdo. Ao exame neurológico, apresentava hemiparesia esquerda de predomínio braqui-facial e sinal de Babinski à esquerda. Não foi constatada cardiopatia congênita. Durante a internação, a paciente apresentou aumento da pressão arterial e episódios de crises convulsivas generalizadas que desapareceram com tratamento. A TC de crânio realizada em setembro de 1999 evidenciou extensa área hipodensa córtico-subcortical fronto-insular direita, compatível com infarto agudo no território da ACM direita. A angiorressonância realizada em outubro de 1999 demonstrou obstrução de ambas as ACIs, obstrução proximal das ACM e ACA. Notou-se também alargamento das artérias lenticulo-estriadas e tálamo-perfurantes, como resposta de suplência vascular nas áreas comprometidas ("circulação moyamoya"). Evidenciou-se ainda que estavam obstruídas a artéria cerebral posterior (ACP) direita suprida pela artéria comunicante posterior. Ambas as artérias comunicantes posteriores apresentavam bom fluxo, embora com presença de circulação colateral com múltiplos e pequenos vasos provenientes das ACP.

Este padrão angiográfico foi considerado compatível com arteriopatia do tipo "moyamoya", estágio III⁷.

RESULTADOS

Através de metanálise (Tabela 1) incluindo os dois pacientes relatados pelos autores, foi possível identificar 42 casos (24 do sexo feminino e 18 do masculino) e registrar os seguintes dados clínicos e epidemiológicos:

1. *Distribuição segundo os países de origem*: foram catalogadas publicações de 12 diferentes países. Japão e Estados Unidos contribuíram com 13 pacientes cada; Brasil e Itália com três casos cada; Espanha e Canadá com dois casos cada; México, Holanda, Argentina, França, Inglaterra e Alemanha com um caso cada.

2. *Idade na ocasião da instalação do acidente vascular cerebral (AVC)*: lactentes (até 2 anos) 6 casos; pré-escolares (2 a 6 anos) 22; escolares (7 a 12 anos) 6; adolescentes (13 a 19 anos) 3 e adultos (acima de 20 anos) 5. (Fig 4).

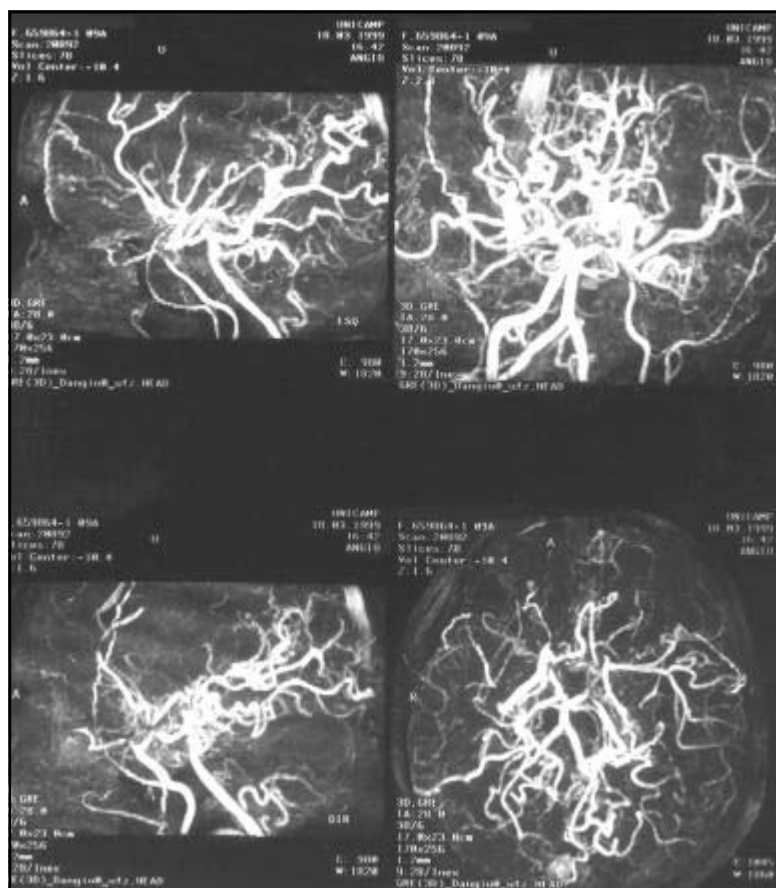


Fig 3. Angiorressonância magnética cerebral: arteriopatia do tipo "moyamoya", estágio III para IV segundo classificação de Suzuki & Takaku.

3. *Sintomatologia clínica inaugural*: hemiparesia em 33 casos (78,5%); distúrbios da fala em 11 (26,2%); crises convulsivas em 6 (14,3%); movimentos involuntários em 3; fraqueza muscular em 3; paralisia facial em 2; e cefaléia, atrofia óptica, cegueira cortical em um caso cada.

4. *Subtipos de apresentação*: infarto isquêmico em 32 pacientes (76,2%), ataque transitório isquêmico em 7 (16,6%) e o subtipo hemorrágico em 3 (7,2%). Os episódios isquêmicos foram recorrentes em 26 (62%) e isolados em 16 (38%).

5. *Comprometimento vascular*: bilateral em 35 casos (83,3%) e unilateral em 7 (16,7%).

6. *Avaliação cardíaca*: dos 42 pacientes catalogados, apresentaram cardiopatias congênitas 10 (23,8%); (CIV, 4 casos; tetralogia de Fallot, 3; defeito do septo atrial, 2 e persistência do canal arterial em um caso); não houve referência de cardiopatias em 32 (76,2%).

DISCUSSÃO

Os pacientes com diagnóstico de SD constituem grupo de risco para uma variedade de manifestações neurológicas⁸. Na SD há predisposição genética para anormalidades vasculares, as quais poderiam ser explicadas por defeito mesenquimal na constituição dos vasos⁵. Cerca de 40% das crianças com SD nascem com cardiopatia congênita. Em estudos da microvasculatura, detectaram-se alterações na morfologia dos capilares ungueais⁹, aumento significativo no número de ramificações precoces dos vasos retinianos¹⁰ e resistência vascular pulmonar elevada¹¹. Estas anomalias descritas no coração e capilares ungueais na SD, poderiam também estar presentes na circulação cerebral^{4,5}.

A SMM tem sido frequentemente descrita em associação com várias outras condições patológicas subjacentes: anemia de Fanconi¹²; esclerose tuberosa¹³; neurofibromatose¹⁴; pós radioterapia em processos expansivos na base do crânio¹⁵; doenças de armazenamento de glicogênio¹⁶; trauma de crânio¹⁷; estenose artéria renal¹⁸; miopatia¹⁹; anemia falciforme²⁰ e meningite tuberculosa²¹.

Tabela 1. Revisão da Literatura de Pacientes com Síndrome de Down e Síndrome de Moyamoya

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

H, hemiparesia; B, bilateral; U, unilateral; INF, infarto; AIT, ataque isquêmico transitório

▲ recorrência dos episódios esquêmicos

● cardiopatia

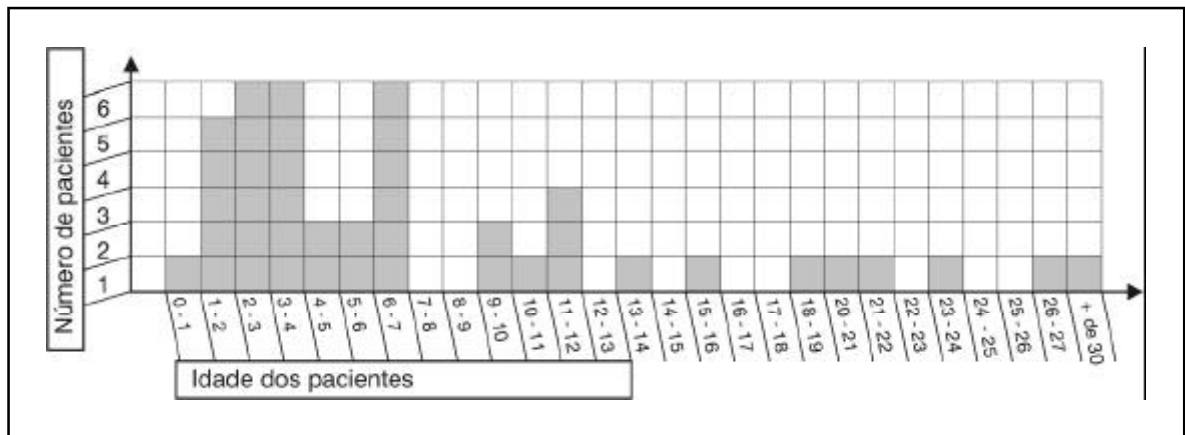


Fig 4. Associação Síndrome de Down e "Moyamoya": idade na ocasião da instalação aguda do AVC

Existem muitos aspectos obscuros quanto à patogênese da SMM em relação à associação com a SD^{1,4} e alguns dados sugerem possível hereditariedade. Há relatos de ocorrência familiar e associação significativa com determinados fenótipos HLA, sugerindo que fatores genéticos podem ser importantes²².

Várias hipóteses têm sido propostas para explicar a patogênese da associação SMM-SD; o processo seria decorrente de anomalia do desenvolvimento vascular²³, reação vascular inespecífica, secundária a ampla variedade de fatores associados a danos ou defeitos genéticos⁴, distúrbio na permeabilidade ou na regulação do sistema nervoso autônomo capilar⁵, proteínas situadas no cromossomo 21 afetando a fisiologia arterial²⁴, autoimunidade²⁵. Assim, a doença exibe polimorfismo genético, sugerindo a existência de elo com algumas doenças, parecendo excluir a ocorrência de "locus" genético único²⁶.

Os achados histopatológicos na SD-SMM, baseados em dados de autópsia, têm mostrado a lâmina elástica interna irregular, com regiões circundantes de acentuada hiperplasia endotelial, espessamento fibroso da íntima, túnica média com zonas atróficas substituídas por colágeno, camada elástica destruída e espessada^{27,28}.

As principais manifestações clínicas em pacientes com SD-SMM, incluem hemiparesia, fraqueza muscular, convulsões, distúrbios da fala e déficit cognitivo progressivo²⁹. Alguns pacientes apresentaram coréia³⁰ e um outro cefaléia devido a hemorragia subaracnoidéia³¹.

No presente estudo, através de metátese, em relação à faixa etária, constatou-se maior incidência na primeira década, principalmente em lactentes e pré-escolares, mostrando que a SMM associada a

SD se manifesta mais precocemente do que sem a presença desta trissomia.

Na avaliação clínica retrospectiva de 42 pacientes, verificou-se em 10 (23,8%) cardiopatia congênita. Como é fato estabelecido que cerca de 40% dos pacientes com SD apresentam cardiopatia, tornou-se evidente nesta metátese que não é a cardiopatia congênita a condição predisponente para a ocorrência da SMM. Entretanto, nos pacientes com cardiopatia, a instalação aguda do AVC ocorreu em faixas etárias mais precoces do que em pacientes sem cardiopatia. Então, pode-se inferir por dados estatísticos obtidos que, se a cardiopatia congênita não torna maior a incidência global do "moyamoya", não obstante, a cardiopatia predispõe a que as manifestações do "moyamoya" sejam mais precoces, reconhecidas e confirmadas do ponto de vista diagnóstico através de estudos por imagem.

Em 40% das crianças da série de Hoffman e col.³² a oclusão vascular era unilateral e tornou-se bilateral em mais da metade dos casos com a evolução da doença. Constatou-se, nesta metátese, expressivo comprometimento vascular bilateral em 35 pacientes (83,3%) e unilateral em 7 (16,6%).

Os episódios isquêmicos foram recorrentes em 26 casos (62%) e isolados em 16 (38%). Em relação aos subtipos de AVC, o hemorrágico ocorreu em adultos (acima dos 20 anos), enquanto o infarto isquêmico em crianças abaixo dos seis anos e o ataque transitório isquêmico em crianças acima de seis anos. Estes achados podem ser explicados por ser o fluxo sanguíneo cerebral bem maior em lactentes e pré-escolares do que em adolescentes e adultos. Desta maneira, é bastante plausível que, quando houver alterações obstrutivas de fluxo, o dano histopatológico no tecido cerebral seja maior na criança mais

nova, configurando, assim, maior possibilidade de ocorrência do infarto. Este estudo faz parte de projeto de pesquisa maior sobre doença cerebrovascular na infância e adolescência^{33,34,35}.

Como conclusão, foi possível constatar que a conexão SD-SMM apresentou idade de instalação predominante entre dois e seis anos; quadro inaugural predominante de hemiparesia; recorrência frequente de episódios com envolvimento parenquimatoso bilateral e exames por imagem confirmando DCV do tipo isquêmico.

Estes dados enfatizam a freqüente associação entre SD-SMM, fazendo com que, diante de pacientes com SD e episódios de hemiparesia aguda, se formalize a hipótese de quadro vascular isquêmico com a inclusão da SMM como diagnóstico mais provável.

REFERÊNCIAS

1. Fukushima Y, Kondo Y, Kuroki Y, et al. Are Down syndrome patients predisposed to moyamoya disease? *Eur J Pediatr* 1986;144:516-517.
2. Nishimura M, Takakura H, Ieshima A, Eda I, Ohno K, Takashima S. A case of Down syndrome with moyamoya disease. *No To Hattatsu* 1985;17:71-75.
3. Kawai M. A genetic study of idiopathic spontaneous multiple occlusions of the circle of Willis. *Tohyo Joshi Ikadaigaku Zasshi* 1985;55:427-441.
4. Schragr GO, Cohen SJ, Vigman MP. Acute hemiplegia and cortical blindness due to moyamoya disease: report of a case in a child with Down syndrome. *Pediatrics* 1977;60:33-37.
5. Schultz IS, Jahara S, Pompeu F, Figueira F, Oliveira MI. Doença oclusiva progressiva das artérias cerebrais associada a síndrome de Down: considerações sobre a etiopatogenia. *Arq Neuropsiquiatr* 1981;39:237-243.
6. Kudo T. Spontaneous occlusion of the circle of Willis: a disease apparently confined to Japanese. *Neurology* 1968;18:485-496.
7. Suzuki J, Takaku A. Cerebrovascular "moyamoya" disease, disease showing abnormal net-like vessels in base of brain. *Arch Neurol* 1969;20:288.
8. Kriss VM. Down syndrome: imaging of multiorgan involvement. *Clin Pediatr* 1999;38:441-449.
9. Kontras SB, Bodenbender JG. Abnormal capillary morphology in congenital heart disease. *Pediatrics* 1966;37:316.
10. Williams EJ, McCormick AQ, Tischler B. Retinal vessels in Down syndrome. *Acta Ophthalmol* 1973;89:269-271.
11. Chi TPL, Krovetz LJ. The pulmonary vascular bed in children with Down syndrome. *J Pediatrics* 1975;86:533-538.
12. Cohen N, Berant M, Simon J. Moyamoya and Fanconi's anemia. *Pediatrics* 1980;64:804.
13. Imaizumi M, Nakuda T, Yoneda S, Takano T, Hasegawa K, Abe H. Tuberosus sclerosis with moyamoya disease: case report. *Med J Osaka Univ* 1978;28:345.
14. Lamas E, Lobato Diez R, Cabello A, Abad JM. Multiple intracranial arterial occlusions (moyamoya disease) in patients with neurofibromatosis: one report with autopsy. *Acta Neurochir* 1978;45:133-145.
15. Rajakulasingam K, Cerullo L, Raimondi A. Childhood moyamoya syndrome: post-radiation pathogenesis. *Childs Brain* 1979;5:467.
16. Sunder TR. Moyamoya disease in a patient with type I glycogenosis. *Arch Neurol* 1981;38:251.
17. Fernandes-Alvarez E, Pineda M, Royo C, Manzanares R. Moyamoya disease caused by cranial trauma. *Brain Dev* 1979;1:133.
18. Ellison PH, Largent JA, Popp AJ. Moya-moya disease associated with renal artery stenosis. *Arch Neurol* 1981;38:467.
19. Coakhan HB, Duchon LW, Scaravilli EF. Moya-moya disease: clinical and pathological report of a case with associated myopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1979;42:289.
20. Merkel KHH, Ginsberg PL, Parker JC, Post MJD. Cerebrovascular disease in sickle anemia: a clinical, pathological and radiological correlation. *Stroke* 1978;9:45-52.
21. Mathew NT, Abraham J, Chandy J. Cerebral angiographic features in tuberculous meningitis. *Neurology* 1970;20:1015-1023.
22. Kitahara T, Okamura K, Semba A, Yamaura A, Makino H. Genetic and immunologic analysis of moyamoya. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1982;45:1048-1052.
23. Berg JM, Armstrong D. On the association of moyamoya disease with Down's syndrome. *J Ment Defic Res* 1991;35:398-403.
24. Cramer SC, Robertson RL, Dooling EC, Scott RM. Moyamoya and Down syndrome: clinical and radiological features. *Stroke* 1996;27:2131-2135.
25. Leno C, Mateo I, Cid C, Berciano J, Sedano C. Autoimmunity in Down's syndrome: another possible mechanism of moyamoya disease. *Stroke* 1998;29:868-869.
26. Yonekawa Y, Taub E. Moyamoya disease: status 1998. *The Neurologist* 1999;5:13-23.
27. Mito T, Becker LE. Vascular dysplasia in Down syndrome: a possible relationship to moyamoya disease. *Brain Dev* 1992;14:248-251.
28. Nagasaka T, Shiozawa Z, Kobayashi M, Shindo K, Tsunoda S, Amino A. Autopsy findings in Down's syndrome with cerebrovascular disorder. *Clin Neuropathol* 1996;15:145-149.
29. Storm W, Uhlenbrok D. Magnetic resonance imaging of moyamoya disease in a child with Down's syndrome. *J Ment Defic Res* 1988;33:507-510.
30. Takanashi J, Sugita K, Honda A, Niimi H. Moyamoya syndrome in a patient with Down syndrome presenting with chorea. *Pediatric Neurol* 1993;9:396-398.
31. Aylett SE, Britton JA, Souza CM. Down syndrome and moyamoya disease: presentation with subarachnoid hemorrhage. *Pediatric Neurol* 1996;14:259-261.
32. Hoffman HJ, Griebel RW. Moyamoya syndrome in children. In Edwards MSB, Hoffman HJ (eds). *Cerebral vascular disease in children and adolescents*. Baltimore: Williams & Wilkins 1989:229.
33. Moura-Ribeiro MVL. Doença cerebrovascular em crianças e adolescentes. In Gagliardi RJ, Reimão R (eds). *Clínica Neurológica*. São Paulo: Lemos Editorial 1988:97-102.
34. Moura-Ribeiro MVL, Ferreira LS, Montenegro MA, et al. Doença cerebrovascular na infância II: aspectos clínicos em 42 casos. *Arq Neuropsiquiatr* 1999;57:594-598.
35. Ciasca SM, Alves HL, Guimarães IE, et al. Comparação das avaliações neuropsicológicas em menina com doença cerebrovascular bilateral (moyamoya) antes e após a intervenção cirúrgica. *Arq Neuropsiquiatr* 1999;57:1036-1040.