MOYAMOYA ONEMOCNĚNÍ

MUDr. David Goldemund
Cerebrovaskulární centrum I. neurologické kliniky FN u sv. Anny, Brno

Moyamoya nemoc je v našich podmínkách raritní příčinou ischemického iktu. Projevuje se jako progresivní nezánětlivé stenookluzivní postižení cerebrálních tepen s predilekčním postižením terminálního úseku a. carotis interna a tepen Willisova okruhu. V následujícím sdělení je prezentována kazuistika 40leté pacientky s moyamoya onemocněním, důraz je kladen na diferenciální diagnostiku.
Klíčová slova: moyamoya, ischemie, krvácení, stenookluzivní onemocnění.

Neurol. pro praxi, 2008; 9(2): 112–115

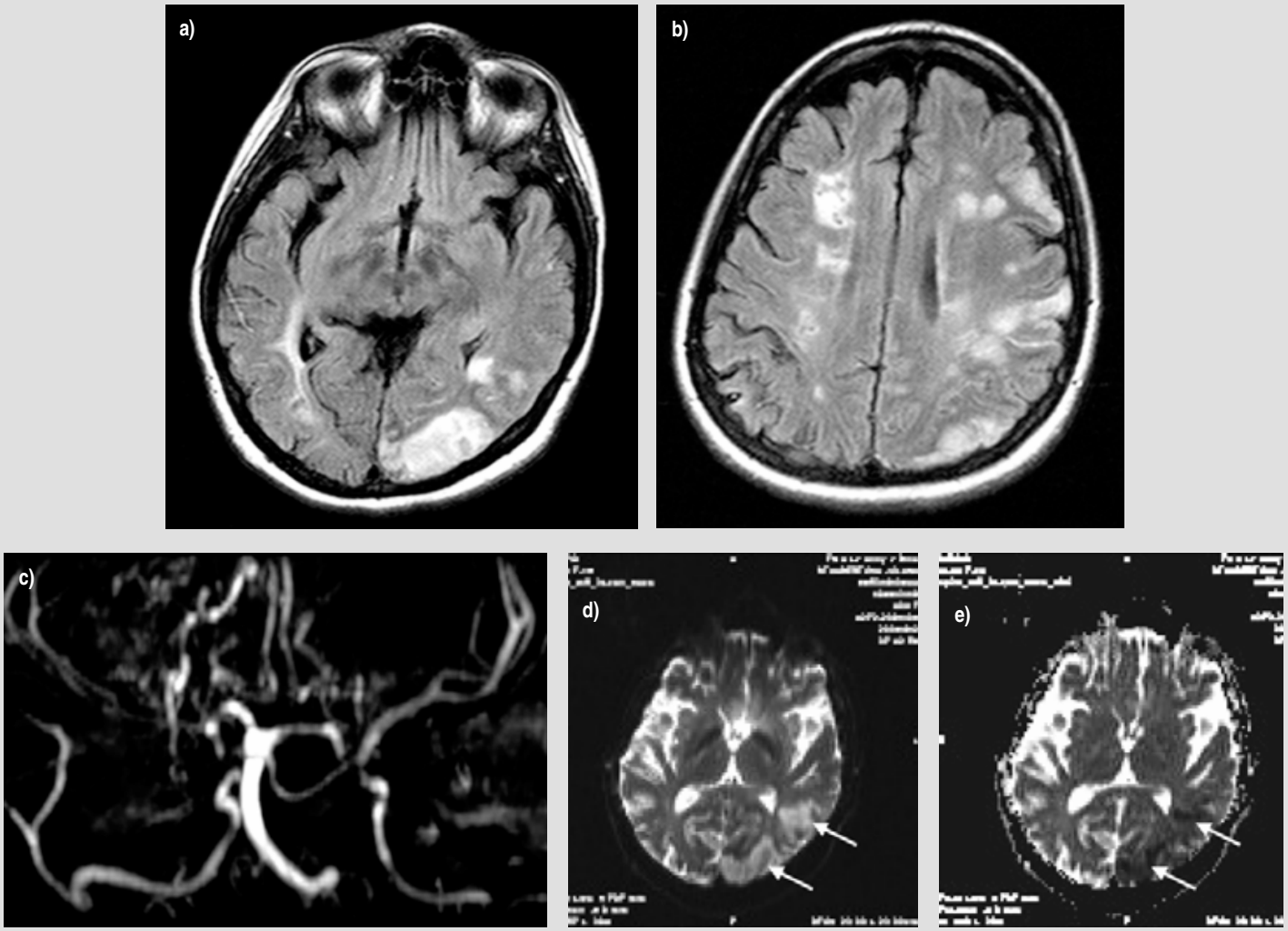
Seznam zkratek
ACI – arterix carotis interna
ACA – arteria cerebri anterior
ACM – arteria cerebri media
ACP – arteria cerebri posterior
CAG – karotická angiografie
MMO – moyamoya onemocněnní
MR DWI – MR diffusion-weighted imaging
MRA – MR angiografie
VAG – vertebrální angiografie

Kazuistika

40letá pacientka byla v srpnu roku 2006 přeložena na naši kliniku pro progredující smíšenou fatickou poruchu a pravostrannou hemianopsii. Anamnesticky v lednu téhož roku došlo k přechodné paréze pravé horní končetiny a poruše zorného pole vpravo. Na okresním pracovišti prokázalo provedené CT mozku mnohočetné ischemie různého stáří v obou hemisférách. Při přijetí byla pacientka afebrilní, byla přítomna těžká smíšená fatická porucha, pravostranná hemianopsie, taktilní hypestezie pravostranných končetin, lehká až středně těžká paréza pravé horní končetiny, hyperreflexie a pyramidová iritace na pravostranných končetinách.

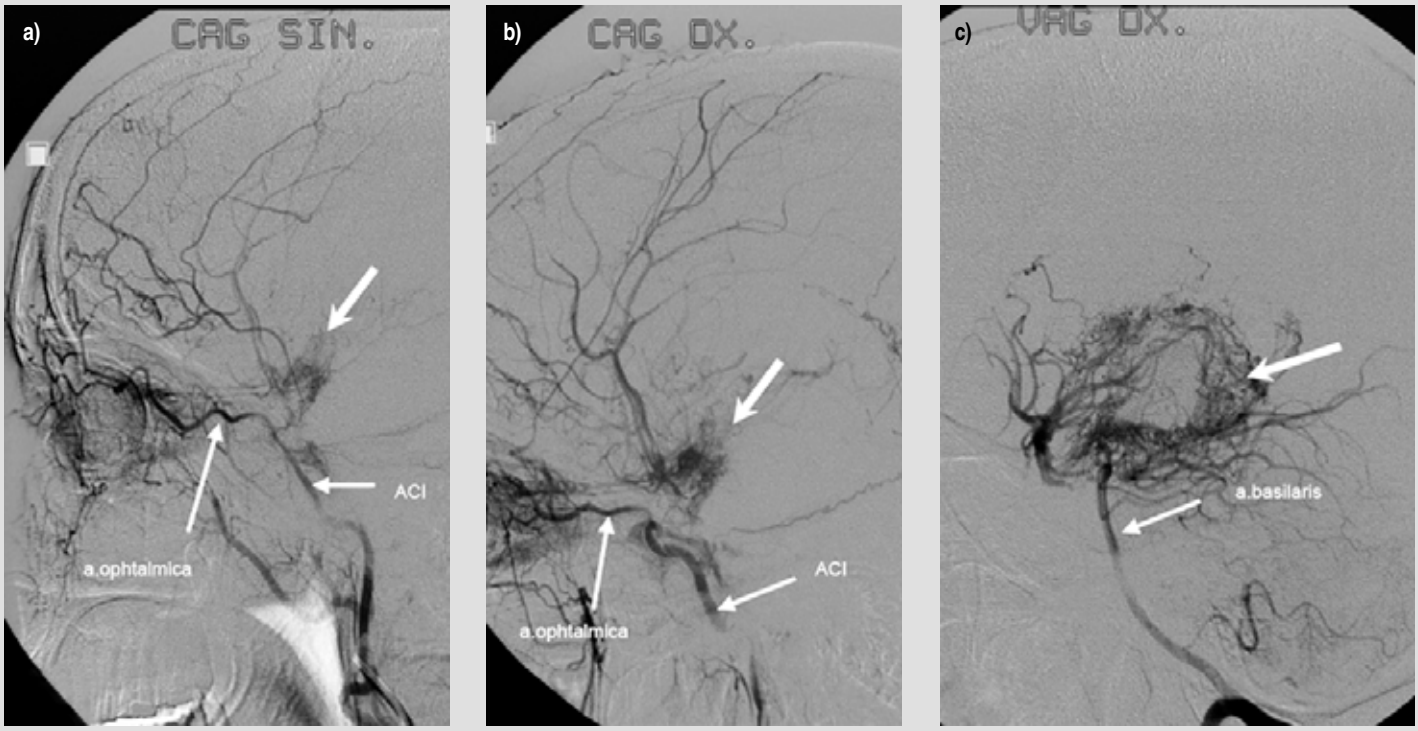
Osobní anamnéza pacientky je, kromě výše uvedeného, bez pozoruhodností. Byla léčena pouze pro bolesti ramene, jinak bez pravidelné medikace, bez závažnějších interních či neurologických onemocnění. Z rizikových faktorů zjištěno pouze užívání hormonální antikoncepce.

Obrázek 1. MR mozku (T2 sekvence), MR DWI + MR angio (tepenná i venózní fáze)



Supratentoriálně jsou patrné postischemické změny vpravo occipitálně až temporálně odpovídající ischemii staršího data v povodí ACP, dále je vpravo patrné rozsáhlé postižení bílé hmoty (postmalatické pseudocysty a glióza), na konvexitě při rozhraní povodí ACA a ACM je postižen i kortex (obrázek 1a, b). Obdobné změny jsou i vlevo, kde je navíc patrná dle DWI (obrázek 1d) a ADC mapy (obrázek 1e) čerstvá ischemie v dorzální části povodí ACM i v povodí ACP a ventrálně v povodí ACM při rozhraní s povodím ACA. Na MRA (obrázek 1c) jsou na konečných úsecích obou karotid patrné výrazné stenózy až výpadky signálu toků, prakticky se nezobrazily počáteční úseky obou ACA a slabě i kmeny ACM bilaterálně, zvláště vpravo. Naopak je patrná výrazná síť jemných kolaterách v oblasti BG i talamů zvl. vpravo i podél rostrálního mesencephala z povodí a. basilaris

Obrázek 2. Angiografie

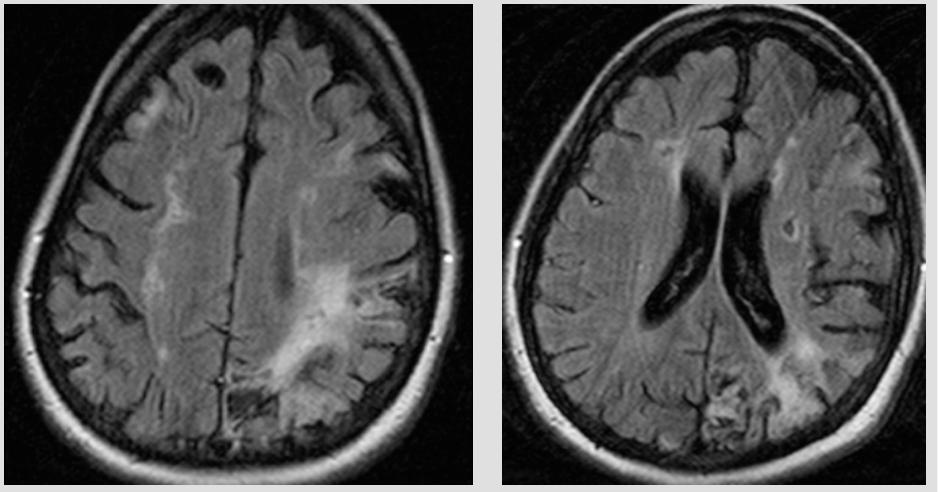


CCAG dx. (2a) – oblast bifurkace je bez zřetelné stenózy, lumen ACI se však v odstupu asi 2 cm nad bifurkací zužuje a tepna je ve svém dalším průběhu nepravidelně stenotická, karotický sifon je nápadně gracilní, dobře se plní pouze a. ophthalmica, nad ní je uzavřen, velmi slabě a se zpožděním se plní pouze aa. cerebri anteriores přes síť kolaterál v oblasti perforátorů (silná šipka)

CAG sin. (2b) – ACI je gracilní již prakticky od bifurkace, její lumen je však téměř pravidelné, karotický sifon je ještě gracilnější než vpravo, obdobně jako vpravo se dobře plní pouze a. ophthalmica, nad ní je sifon také uzavřen. Přes síť kolaterál (silná šipka) se ještě slaběji než zprava plní pouze aa. cerebri anteriores

VAG dx (2c) – Široká pravá a. vertebralis, reflux do druohostranné vert. tepny není přítomen. Přes a. basilaris, ACP a zadní komunikanty a přes nápadnou síť hypertrofických lentikulostriátních kolaterál (silná šipka) se plní i obě ACM a ACA

Obrázek 3. MR mozku (T2 sekvence) – kontrola po 1/2 roce – bez progrese, bez čerstvé ischemie



Základní biochemické vyšetření vč. CRP bylo při přijetí v normě, v krevním obraze byla zjištěna mikrocytární anemie a anizocytóza, koagulace byla v normě, FW 18/39 (kontrolní FW 3/17). Provedená zobrazovací vyšetření (CT, MR) odhalila vícečetné rozsáhlé ischemie různého stáří v obou hemisférách, vpravo staršího data, vlevo převážně čerstvé (obrázek 1). Sonografické vyšetření a posléze i DSA (obrázek 2) diagnostikují extenzivní stenookluzivní postižení hlavních kmenů mozkových tepen a rozsáhlou sít kolaterál v jejich okolí. Oblast bifurkace je bez aterosklerotického postižení. Transtorakální i transezofageální ECHO srdce prokázalo pouze drobné foramen ovale persistens. Dle očního vyšetření byla papila n. optici ohraničená, bez edému a hemoragií, sítnice do periferie bez hrubých ložiskových změn, cévy s fyziologickým reflexem.

V diferenciální diagnostice byla zvažována především vaskulitida a vzhledem k angiografickému nálezu také nemoc moyamoya.

Ihned byla zahájena symptomatická terapie, nasazena antiagregancia a nízkomolekulární hepariny. Vzhledem k rychlé progresi (druhý den prohloubení hemiparézy, progredující porucha vědomí na úrovni somnolence a posléze soporu, epileptický záchvat) a zvažované vaskulitické etiologii byly nasazeny infuzně kortikoidy (celkem 5 g) a po konzultaci revmatologa poté kombinovány s pulzem cyclofosfamidu (v dávce 800 mg). Před nasazením kortikoidů byly provedeny rozsáhlé odběry k vyloučení systémového onemocnění či hyperkoagulačního stavu (imunoelfo bílkovin, IgG, A, M, E, kryoglubulin $C_{3,4}$, revmatoidní faktor, C- a P-ANCA, antinukleární protilátky, antiENA/SSA,SSB, Scl, SM, Jo1, RNP, anti ds DNA, ACLA, anti B2-GP1, CIK, lupus antikoagulans, protein C, S, MTHFR, Leiden V, homocystein, APC rezistence, antitrombin III, tumorové markery, ledvinný soubor, vyšetření paraproteinu). Dále byly provedeny odběry na HIV, lues, neuroviry a borrelie, vyšetření na TBC, HRCT plic, SONO břicha, celotělový PET a kožní biopsie.

Během 10 dní po přijetí došlo ke stabilizaci klinického stavu, začal se zlepšovat stav vědomí, regredovala hemiparéza, ale nadále přetrvávala těžká smíšená fatická porucha. V této fázi nebylo zřejmé, zda ke zlepšení došlo v důsledku imunosupresivní terapie či v rámci přirozeného průběhu onemocnění, kdy po uzávěru hlavních kmenů mozkových tepen došlo k otevření a stabilizaci kolaterál.

Odběry posléze neprokázaly přítomnost autoprotilátek či hyperkoagulačního stavu, tumorové markery a biochemie byly v normě, pouze v ledvinném souboru byla detekována lehčí mikroalbuminu-

Tabulka 1. Radiologická a histologická diagnostická kritéria MMO
Angiografický nález svědčící pro diagnózu moyamoya
a) stenóza či okluze terminální porce a. carotis interna (TICA) a proximálních úseků a. cerebri anterior a media (ACA, ACM)
b) abnormální vaskulární síť v okolí uzávěrů, zobrazená v arteriální fázi
c) nález je oboustranný
Histopatologické nálezy svědčící pro diagnózu moyamoya
a) zesílení intimy vedoucí ke stenóze či uzávěru tepny, které nalézáme typicky v terminálním úseku ACI
b) stenózy či uzávěry tepen Willisova okruhu se zesílením intimy
c) nález četných arteriol v okolí Willisova okruhu

Tabulka 2. Staging MoyaMoya disease (Suzuki, Takaku) (10)
Stage 1 – zúžení karotického řečiště
Stage 2 – postupná tvorba kolaterál („moyamoya tepen"), dilatace hlavních intracerebrálních tepen
Stage 3 – intenzivní tvorba moyamoya tepen, uzávěry v oblasti ACA a ACM
Stage 4 – minimalizaci moyamoya tepen, vymizení ACP
Stage 5 – další redukce moyamoya tepen, mizí hlavní intracerebrální tepny, vycházející z ACI
Stage 6 – vymizení všech moyamoya tepen, jediná kolaterální cirkulace sestává z větví ACE

rie. Celotělový PET, SONO ledvin, HRCT plic i kožní biopsie byly bez patologického nálezu. Sedimentace i CRP v dalším průběhu opakovaně v normě. Likvor byl nezánětlivý, zjištěna pouze vyšší celková bílkovina (630 mg/l).

Provedená vyšetření tedy neprokázala systémové vaskulitické či jiné zánětlivé postižení, v dalším průběhu byla zvažována především moyamoya nemoc, i když provedená vyšetření nadále zcela nevylučovala možnost primární cerebrální vaskulitidy. K definitivnímu vyloučení vaskulitidy byla tedy provedena biopsie mozku a mening, přičemž histologické vyšetření neprokázalo přítomnost zánětlivého infiltrátu. Jako definitivní diagnózu jsme tedy stanovili onemocnění moyamoya, byla vysazena imunosuprese a ponechána antiagregační terapie.

Dle kontrolního MR mozku po půl roce (obrázek 3) se velikost ani počet ischemických ložisek nemění. Opakované kontrolní odběry s normálním CRP i sedimentací. Po půl roce je klinický stav stacionární, přítomna regredující převážně expresivní fatická porucha, Gerstmannův syndrom (dříve nezjištěn pro těžkou smíšenou fatickou poruchu) a lehká pravostranná hemiparéza. Dle psychologického vyšetření je přítomna deteriorace kognitivních schopností ve smyslu demence (středně těžký defekt). Mnestické schopnosti jsou v pásmu výrazného defektu; narušena je složka sémantická i epizodická, a to i v případě autobiografické paměti; pracovní paměť je narušena. Intelekt (verbální část) je v pásmu lehké mentální retardace, narušena je schopnost vizuální diskriminace, analýzy i syntézy. Konstrukčně-praktické a exekutivní schopnosti jsou defektní, symbolické schopnosti rovněž (Gerstmannův syndrom).

Vzhledem k dlouhodobé stabilizaci neurologického deficitu bylo zatím od případného revaskularizačního zákroku ustoupeno.

Diskuze

MMO je progresivní stenookluzivní onemocnění cerebrálních tepen s predilekčním postižením terminálního úseku ACI a tepen Willisova okruhu. Radiografické charakteristiky onemocnění byly poprvé popsány v 50. letech. První kazuistika, splňující současná diagnostická kritéria MMO, byla publikována Takeuchim v r. 1961. Název moyamoya se však poprvé objevil až v práci Suzuki a Takakua v r. 1969 (10) Moyamoya (japonsky „obláček kouře") je charakterizována angiografickým nálezem abnormální kolaterální sítě jemných tepen, která se vyvíjí v okolí stenotických či okludovaných tepen. Proces je většinou bilaterální, jednostranná manifestace však chorobu nevylučuje. Typické u MMO je ztluštění intimy terminální porce ACI, přičemž proliferující intima může obsahovat lipidová depozita. Dále je patrno rozšíření lamina elastica interna a zúžení tunica media. Nejsou přítomny známky zánětu (12). Různým stupněm stenózy či uzávěrem mohou být postiženy kromě terminální ACI i ACA, ACM a ACP. V okolí Willisova okruhu se objevují četné drobné tepny.

Moyamoya se vyskytuje převážně u Asiatů, nejvyšší prevalence je v Japonsku (3,16 případů na 100 000 obyvatel). Spíše raritně bývá postižena bílá rasa, Afroameričané a Hispánci. Chiu nicméně prezentoval sérii 32 pacientů s MMO, diagnostikovaných v Houstonském Health Sciences Center, v níž 63 % postižených tvořili běloši, 17 % Afroameričané, 14 % Hispánci a pouze 6 % Asiaté (3).

Dříve byla MMO považována za bakteriální či virové onemocnění. Ani v současnosti není exaktní etiologie známa. Je zřejmá genetická predispozice, neboť asi 10 % případů je familiárních. Nedávné práce demonstrovaly autozomálně dominantní přenos s redukovanou penetrancí u familiárních případů MMO s vazbou na chromozomy 3,6 a 17 (6, 9, 12).

Onemocnění se manifestuje v širokém věkovém rozmezí (4 měsíce až 67 let), maximum v první, a poté ve 3.–4. dekádě. Výskyt může být sporadický i familiární, častěji bývají postiženy mladé ženy. Klinický průběh bývá variabilní – od asymptomatických forem přes tranzitorní ischemické ataky až po cévní příhody s trvalým neurologickým deficitem. U dětí jsou časté mono- či hemiparézy, poruchy senze, mimovolní pohyby, bolesti hlavy a epileptické záchvaty, může dojít k mentální retardaci. Intracerebrální krvácení se vyskytuje spíše ojediněle. U dospělých je naopak častější výskyt intraventrikulárních, subarachnoidálních či intraparenchymových krvácení (až ve 30 % případů). Klinická manifestace (především incidence krvácení) je ovlivněna rasou, u Asiatů je incidence hemoragií vyšší než u bílé rasy.

Prognóza pacientů s moyamoya závisí především na rychlosti vzniku, rozsahu vaskulární okluze a schopnosti pacienta vytvořit funkční kolaterální oběh, dále na věku, aktuálním neurologickém deficitu a rozsahu infarktových ložisek na MR (1). V případě včasného revaskularizačního zákroku může být prognóza excelentní. Někteří pacienti jsou stabilizovaní i bez operační intervence, často však až po prodělání závažného mozkového infarktu či hemoragie s trvalým postižením. Mortalita je u dospělých odhadována na 10 %, u dětí 4–5 %. Nejčastější příčinou úmrtí je intrakraniální hemoragie. U asi 50–60 % postižených dochází k deterioraci kognitivních funkcí na podkladě multiinfarktové demence.

MMO se může vyskytnout u doposud zdravých individuí, popisována je však i asociace s celou řadou chorob (8), jako jsou např.

- imunologická onemocnění (Gravesova choroba)
- infekce (leptospiróza, tuberkulóza)
- hematologické choroby (aplastická anemie, srpkovitá anemie, lupus antikoagulans)
- kongenitální choroby (Apertův syndrom, Marfanův syndrom, tuberózní skleróza, von Recklinghausenova choroba apod.)
- vaskulární onemocnění (aterosklerotické, koarktace aorty a fibromuskulární dysplazie, radiační postižení (9), paraselární tumory a hypertenze
- Downův syndrom.

Na MMO je třeba pomýšlet v případě iktu v mladém věku při absenci cévních rizikových faktorů, po vyloučení kardioembolizace, hyperkoagulačního stavu a vaskulitidy. Diagnózu podporuje typický angiografický nález (tabulka 1) i neúčinnost antiagregační terapie. Základem pro diagnostiku moyamoya disease je digitální DSA, je možné užít i MR a MR angiografii (2).

Suzuki a Takaku navrhli staging choroby s ohledem na radiologický nález (tabulka 2). Slabinami tohoto dělení jsou následující skutečnosti: většina popsaných případů odpovídá dle klasifikace stadiu 3, dále ve stadiu 1 a 6 chybí v AG obraze „moyamoya tepny" (což odporuje definici choroby), angiografický nález, a tedy i stadium choroby často nekorelují s klinickým obrazem.

Specifická medikamentózní terapie této choroby neexistuje. Akutní léčba ischemických i hemoragických příhod probíhá dle standardních postupů.

U ischemických příhod podáváme jako sekundární prevenci antiagregační terapii, a to především u pacientů se stenózami. Tato terapie však není „evidence based“ a v USA proto není schválena FDA, je třeba postupovat individuálně s ohledem na charakter a tíží iktu, angiografický nález, po zvážení rizika i přínosu terapie.

Operační léčba je indikována především u pacientů s progresivním průběhem. Prováděny jsou anastomózy mezi a. carotis externa a a. cerebri media, encefalo-duro-arterio-synangiosis (EDAS), encefalo-duro-arterio-myo-synangiosis (EDAMS) a piální synangióza (využívající tepny ze skalpu) (5, 7). Nejasná je situace v případě asymptomatických forem, doporučení pro případnou léčbu nebyla dosud vytvořena ani v Japonsku.

Závěr

Moyamoya nemoc je relativně vzácná, v našich podmínkách jde spíše o raritní příčinu ischemických iktů. Projevuje se jako progresivní stenookluzivní postižení cerebrálních tepen s predilekčním postižením terminálního úseku ACI a tepen Willisova okruhu. Etiologie je nejasná, histologicky nejsou přítomny známky zánětu, předpokládá se genetická predispozice a jsou dokumentovány i familiární formy. Onemocnění může probíhat asymptomaticky nebo se manifestuje ischemickými či hemoragickými cévními příhodami. Diagnóza se opírá především o charakteristický angiografický obraz abnormální kolaterální sítě jemných tepen, které se vyvíjí v okolí stenotických či okludovaných tepen, přičemž proces je většinou bilaterální. Při podezření na moyamoya onemocnění je základem vyšetření pečlivá diferenciální diagnostika – extenzivním vyšetřením je vždy nutné vyloučit jinou, sekundární příčinu, která je potenciálně ovlivnitelná medikamentózně (např. imunosuprese u vaskulitidy). Terapeuticky jsou podávána antiagregancia, i když o jejich opodstatněnosti existují pochyby, důležitou roli hrají revaskularizační zákroky. K nim přistupujeme především u mladých pacientů s progresivním průběhem.

MUDr. David Goldemund
Cerebrovaskulární centrum
1. neurologická klinika FN u sv. Anny
Pekařská 53, 656 00 Brno
e-mail: david.goldemund@fnusa.cz

Literatura

1. Bitzer M, Topka H. Progressive cerebral occlusive disease after radiation therapy. Stroke, 1995; 26(1): 131–136.
2. Chabbert V et al. Diffusion – and magnetisation transfer-weighted MRI in childhood moyamoya. Neuroradiology, 1998; 40(4): 267–271.
3. Chiu D, et al. Clinical features of moyamoya disease in the United States. Stroke, 1998; 29(7): 1347–1351.
4. Kestle JR Hoffman HJ, Mock AR. Moyamoya phenomenon after radiation for optic glioma. J Neurosurg, 1993; 79(1): 32–35.
5. Matsushima T, et al. An indirect revascularization method in the surgical treatment of moyamoya disease-various kinds of indirect procedures and a multiple combined indirect procedure. Neurol Med Chir (Tokyo), 1998; 38 Suppl: 297–302.
6. Nanba R, et al. Sequence analysis and bioinformatics analysis of chromosome 17q25 in familial moyamoya disease. Childs Nerv Syst, 2005; 21(1): 62–68.
7. Scott RM, et al. Long-term outcome in children with moyamoya syndrome after cranial revascularization by pial synangiosis. J Neurosurg, 2004; 100(2 Suppl Pediatrics): 142–149.
8. Smith ER, Scott RM. Surgical management of moyamoya syndrome. Skull Base, 2005; 15(1): 15–26.
9. Sogaard I, Jorgensen J. Familial occurrence of bilateral intracranial occlusion of the internal carotid arteries (Moya Moya). Acta Neurochir (Wien), 1975; 31(3–4): 245–252.
10. Suzuki J, Takaku A. Cerebrovascular „moyamoya“ disease. Disease showing abnormal net-like vessels in base of brain. Arch Neurol, 1969; 20(3): 288–299.
11. Yamauchi T, et al. Linkage of familial moyamoya disease (spontaneous occlusion of the circle of Willis) to chromosome 17q25. Stroke, 2000; 31(4): 930–935.
12. Takebayashi S, Matsuo K, Kaneko M. Ultrastructural studies of cerebral arteries and collateral vessels in moyamoya disease. Stroke, 1984; 15(4): 728–732.