

XX Congreso Trastornos del Neurodesarrollo

Valencia (9 y 10 Marzo 2018)

ENFERMEDAD DE MOYAMOYA: ASPECTOS CLINICOS, NEURORRADIOLÓGICOS, NEUROPSICOLÓGICOS Y GENÉTICOS

Raúl Espert¹, Marién Gadea¹, Marta Aliño¹ Javier Oltra-Cucarella^{2,3} y Conxa Perpinyà³

¹Departamento de Psicobiología, Facultad de Psicología (Universitat de València)

²Hospital Sta. María del Rosell, Universidad de Alicante

³Departamento de Personalidad, Evaluación y Tratamientos psicológicos. Facultad de Psicología (Universitat de València)

RESUMEN

Aspectos clínicopatológicos de la enfermedad de Moyamoya (EMM)

La EMM es una patología cerebrovascular oclusiva bilateral (afecta a ambos hemisferios), caracterizada por la estenosis progresiva o por la oclusión en los extremos distales de las arterias carótidas internas, junto con una oclusión de las arterias del polígono de Willis. La reducción del flujo sanguíneo en los principales vasos de la circulación anterior del cerebro conduce al desarrollo compensatorio de vasos colaterales (vasos Moyamoya) cerca del ápex de la carótida, en la superficie cortical, leptomeninges y ramas de la arteria carótida externa que irrigan la duramadre de la base del cráneo, debido a la acción de muchos factores de crecimiento, enzimas y otros péptidos, incluidos el factor de crecimiento básico de fibroblastos y el factor de crecimiento endotelial vascular. En casos raros, este proceso también involucra la circulación posterior, incluidas las arterias cerebrales basilar y posteriores. La semejanza con las volutas de humo de cigarrillo de estos pequeños vasos cuando se realiza una angiografía, dio lugar al término japonés "Moyamoya", que puede traducirse como "*nube de humo de cigarrillo*". Aunque el síndrome de Moyamoya (SMM) tiene la misma apariencia angiográfica que la EMM, el primero se asocia con otras afecciones médicas de afectación vascular unilateral como la arteriosclerosis, enfermedad autoinmune, síndrome de Down, traumatismo craneoencefálico, meningitis, neurofibromatosis tipo 1 y la radioterapia previa en cabeza y cuello. En términos generales, hay dos categorías etiológicas principales de síntomas: 1) los debidos a la isquemia cerebral (ictus, ataques isquémicos transitorios y convulsiones) y 2) los síntomas hemorrágicos debidos a los efectos secundarios de los mecanismos compensatorios que responden a la isquemia (hemorragia de vasos colaterales frágiles y cefalea por vasos transdurales dilatados). Las variaciones individuales en el grado de afectación arterial, la progresión de la estenosis, las regiones de la corteza isquémica y la respuesta a la reducción en el suministro de sangre, ayudan a explicar el amplio rango de presentaciones clínicas en la EMM. Los niños tienen una mayor tasa de accidentes cerebrovasculares y se cree que, debido a sus pobres habilidades de lenguaje, es posible que simplemente no puedan comunicar los síntomas del AIT con claridad, retrasando el diagnóstico y aumentando la probabilidad de un ACV completo. Los síntomas de isquemia cerebral en la EMM se asocian típicamente con las regiones del cerebro irrigadas por las arterias carótidas internas y las arterias cerebrales medias: lóbulos frontal, parietal y temporal. La hemiparesia, la disartria, la afasia, cefalea y el

deterioro cognitivo son frecuentes. Los pacientes también pueden presentar convulsiones, déficits visuales, síncope o cambios en la personalidad que pueden confundirse con enfermedades psiquiátricas. Los síntomas isquémicos pueden ser transitorios o crónicos. Un AIT o un derrame cerebral pueden precipitarse por eventos infantiles comunes como hiperventilación por llanto o deshidratación. Por lo general, la cefalea de los pacientes con EMM es similar a una migraña, y suele ser refractaria a las terapias médicas (persiste en hasta el 63% de los pacientes), incluso después de una revascularización quirúrgica exitosa.

Aspectos Neuropsicológicos de la EMM

En general, el déficit cognitivo en esta patología se ha descrito como un trastorno neuropsicológico de origen vascular en forma alteraciones de la memoria, atención y conducta, principalmente en casos pediátricos, sin embargo, también se detectan alteraciones cognitivas en adultos deterioro incluso sin evidencia neurorradiológica de grandes ictus. En este sentido, se han detectado alteraciones hemodinámicas en los lóbulos frontales mediales que afectan de forma predominante a las funciones ejecutivas.

Aspectos Neurorradiológicos de la EMM

El frecuente problema clínico con el que la gran mayoría de los expertos se encuentra reside en cómo diferenciar enfermedades como la aterosclerosis u otras enfermedades oclusivas de la EMM a partir de técnicas poco invasivas. La evaluación angiográfica convencional ha sido utilizada durante décadas y, a partir de ésta, se propusieron las siguientes seis etapas de evolución de la EMM basadas en evidencias angiográficas: 1) Estrechamiento de la porción distal de la ACI; 2) Aparición inicial de EMM a nivel basal y estrechamiento de las porciones proximales de arteria cerebral anterior (ACA) y ACM; 3) A nivel basal se aprecia una afectación importante. Las partes proximales de ACA y ACM dejan de visualizarse y sus ramas distales aparecen como ramas colaterales de la arteria cerebral posterior (ACP); 4) La arteria basal comienza a desaparecer y la porción proximal de la ACP se estrecha; 5) La parte basal es prácticamente imperceptible y todas las principales arterias intracraneales dejan de visualizarse; 6) solo las arterias meníngeas colaterales que surgen de las ramas de las arterias carótidas externas suministran sangre a los hemisferios cerebrales, así como ausencia de la arteria basal. Sin embargo, la falta de especificidad de la angiografía convencional para detectar las etapas iniciales de la EMM ha sido uno de los factores contribuyentes a que la imagen por resonancia magnética (RM) y, concretamente, la resonancia magnética de alta resolución (RM-AR), sea el método de elección. La RM-AR permite identificar características patológicas concretas de la pared del vaso, visualizando con claridad la pared arterial submilimétrica y permitir una alta relación señal/ruido, beneficiándose a su vez de una exploración de corta duración. A partir de los resultados de estudios de neuroimagen ha sido posible proponer una serie de características concluyentes que puedan servir como guía en el diagnóstico diferencial de la EMM con respecto al resto de arteriopatías tipo Moyamoya, como la aterosclerosis intracraneal. Las características son las siguientes: a) un remodelado negativo, b) diámetros externos más pequeños, c) lesiones oclusivas concéntricas, y, d) una intensidad de señal homogénea en los segmentos de ACM afectados. Frecuentemente, es difícil diagnosticar la EMM en pacientes que se encuentran en la etapa inicial de la enfermedad según la clasificación angiográfica. Es en este punto inicial en el que la RM-AR ha contribuido

con mayor importancia al resto de técnicas ya utilizadas en otros estadios más avanzados de la enfermedad. A pesar de todo lo expuesto y de las múltiples contribuciones demostradas por la RM-AR, para un diagnóstico definitivo y determinación de la esteno-oclusión deben utilizarse la ARM o la angiografía por tomografía computerizada (ATC). Y finalmente, de forma general, se requiere de la implementación de la angiografía cerebral con catéter como paso previo al tratamiento por cirugía de derivación.

Genética en la EMM

Respecto a la transmisión genética de la EMM, se postula una herencia poligénica para la mayoría de los casos, lo que supondría una susceptibilidad genética primaria y un segundo evento no genético, por ejemplo una respuesta autoinmune, infección/inflamación, o radiación, que actúe como desencadenante de la patología. A nivel molecular, en el locus cromosómico 17q25 se ha identificado recientemente el RING (*Really Interesting New Gene*) RNF213, un gen que codifica una proteína que es expresada en el bazo y en los leucocitos, bautizado como el primer gen de susceptibilidad para la EMM, al menos en población asiática. Existen varios polimorfismos de nucleótido único (SNP) relevantes en el RNF213, entre los que destacan el c.14576G>A (p.R4859K) y sobre todo el c.14429G>A (p.R4810K). El riesgo de EMM aumenta cuando están presentes en el genoma (con OR Max de hasta 300) y además, los pacientes homocigóticos muestran fenotipos de inicio de enfermedad más temprano y con patología vascular más severa, como la presentación de ictus y estenosis en la arteria cerebral posterior. Hay que señalar que las variantes comentadas aparecen también en pequeña proporción en las muestras de controles asiáticos, lo que sugiere que efectivamente las variantes genéticas representan un factor de susceptibilidad que necesitaría un segundo evento ambiental para manifestarse. Además, las variantes comentadas no se han encontrado en participantes caucásicos, ni en pacientes ni en controles. De hecho, la variante c.14429G>A (p.R4810K) aparece en pacientes EMM estadounidenses descendientes de asiáticos pero no de caucásicos. Sin embargo, que esta variante no sea importante en pacientes caucásicos no implica que el gen RNF213 en sí no lo sea, ya que algunas variantes “raras” del gen se han identificado en el exoma de 68 pacientes EMM europeos y 573 controles (OR 2,24, con p = 0.01) recientemente, lo que sugiere que el gen RNF213 sí sería en principio el factor genético de riesgo más importante conocido hasta ahora en la EMM. El mecanismo fisiopatológico que conduce desde el gen RNF213 hasta las lesiones vasculares observadas en la EMM es desconocido. Es de interés que un reciente estudio de anatomía e histopatología en ratones mutados para suprimir la actividad del gen (*Knockout mice*) no observó alteración en la vascularización cerebral en condiciones fisiológicas normales, pero al someter a dichos animales a ligamiento de la arteria común (lo que les induce hiperplasia de la pared arterial) sólo aquellos que carecían del gen mostraron una capa media más fina. Esto indicaría, de nuevo, que se necesita un evento lesional añadido a la alteración genética del RNF213 para desarrollar la EMM.

REFERENCIAS

Araki Y, Takagi Y, Ueda K, Ubukata S, Ishida J, Funaki T, Kikuchi T, Takahashi JC, Murai, T, Miyamoto S. Cognitive function of patients with adult moyamoya disease. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2015; 23: 1789–1794.

Guey S, Tournier-Lasserre E, Hervé D, Kossorotoff M. Moyamoya disease and syndromes: from genetics to clinical management. *Appl Clin Genet* 2015; 8: 49-68.

Guey S, Kraemer M, Hervé D, Ludwig T, Kossorotoff M, Bergametti F, 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* 2017; 25(8): 995-1003

Kim JS, Caplan LR, Wong KS. Intracranial Atherosclerosis: Pathophysiology, Diagnosis and Treatment. *Front Neurol Neurosci* 2016; 40, 204–220. doi: 10.1159/000448314.

Kim EH, Yum MS, Ra YS, Park JB, Ahn JS, Kim GH, et al. Importance of RNF213 polymorphism on clinical features and long-term outcome in moyamoya disease. *J Neurosurg* 2016; 124(5): 1221-1227.

Kuroda S, Ishikawa T, Houkin K, Nanba R, Hokari M, Iwasaki Y. Incidence and clinical features of disease progression in adult moyamoya disease. *Stroke* 2005; 36:2148-53.

Scott RM, Smith ER. Moyamoya Disease and Moyamoya Syndrome. *N Engl J Med* 2009; 360: 1226-37.

Yu, L.B., Zhang, Q., Shi, Z.Y., Wang, M.Q., Zhang, D. (2015). High-resolution Magnetic Resonance Imaging of Moyamoya Disease. *Chin Med J.*, 128:3231-7.