

Enfermedad de moyamoya: aspectos clínicos, neurorradiológicos, neuropsicológicos y genéticos

Raúl Espert, Marien Gadea, Marta Aliño, Javier Oltra-Cucarella, Conxa Perpiñá

Introducción. La enfermedad de moyamoya (EMM) es una enfermedad cerebrovascular oclusiva caracterizada por estenosis progresiva o la oclusión en la porción terminal de las arterias carótidas internas bilaterales, que afecta tanto a niños como a adultos.

Objetivo. Realizar una revisión y actualización sobre la EMM desde una perspectiva clínica, neurorradiológica, neuropsicológica y genética.

Desarrollo. En esta patología, que cursa con isquemia o hemorragia cerebral, se desarrolla una red vascular inusual compensatoria (vasos moyamoya) en la base del cerebro en forma de canales colaterales. La EMM puede cursar clínicamente con hemiparesia, disartria, afasia, cefalea, convulsiones, déficits visuales, síncope o cambios en la personalidad. Neuropsicológicamente, y aun en ausencia de ictus evidentes, los pacientes suelen presentar afectación de la atención, memoria, conducta y funciones ejecutivas. La angiografía y la resonancia magnética de alta resolución han supuesto un avance neurorradiológico hacia una detección precoz de esta enfermedad. Recientemente se ha identificado el RING (*really interesting new gene*) *RNF213*, que se considera el factor genético de riesgo más importante conocido hasta ahora en la EMM.

Conclusiones. La EMM es una patología rara que afecta de forma predominante a los lóbulos frontales. Los avances genéticos y neurorradiológicos, además de un perfil cognitivo, contribuyen a un diagnóstico y tratamiento tempranos para mejorar la calidad de vida de estos pacientes.

Palabras clave. Curso clínico. Enfermedad de moyamoya. Gen *RNF213*. Neuropsicología. Neurorradiología.

Aspectos clínicos

Datos epidemiológicos

La enfermedad de Moyamoya (EMM) fue descrita por primera vez en Japón por Takeuchi y Shimizu en 1957 [1]. Aunque es más común en Japón, se han detectado más casos clínicos de esta patología en otros lugares del mundo [2,3]. La incidencia de la EMM alcanza su máximo en dos grupos de edad: niños de 5 años y adultos de 40. Hay casi el doble de pacientes mujeres que hombres [4]. La EMM es el trastorno cerebrovascular pediátrico más común en Japón, con una prevalencia de unos tres casos por cada 100.000 niños [5]. La incidencia entre todos los pacientes con EMM en Europa es de aproximadamente una décima parte de la observada en Japón [6]. Los resultados de una revisión estadounidense de 2005 sugieren una incidencia de 0,086 casos por cada 100.000 personas [7].

Definición de EMM: patología vascular bilateral

La EMM es una patología cerebrovascular oclusiva bilateral (afecta a ambos hemisferios), caracteriza-

da por la estenosis progresiva o por la oclusión en los extremos distales (por hiperplasia de células del músculo liso de la capa media) 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 numerosos factores de crecimiento, enzimas y otros péptidos, incluidos el factor de crecimiento básico de fibroblastos y el factor de crecimiento endotelial vascular [8]. En casos raros, este proceso también involucra la circulación posterior, incluidas las arterias cerebrales basilar y posteriores [9-11]. 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' [12]. La etiología de la enfermedad no está clara, aunque los hallazgos de una mayor incidencia en Asia oriental y el hecho de que esta patología es con frecuencia familiar, sugieren

Hospital Santa María del Rosell;
Universidad de Alicante; Cartagena,
Murcia (J. Oltra-Cucarella).
Departamento de Psicobiología
(R. Espert, M. Gadea, M. Aliño);
Departamento de Personalidad,
Evaluación y Tratamientos Psicológicos
(J. Oltra-Cucarella, C. Perpiñá);
Facultad de Psicología; Universitat
de València; Valencia, España.

Correspondencia:

Dr. Raúl Espert Tortajada.
Departamento de Psicobiología.
Facultad de Psicología. Universitat
de València. Avda. Blasco Ibáñez, 21.
E-46010 Valencia.

E-mail:

raul.espert@uv.es

Declaración de intereses:

Los autores declaran la inexistencia
de conflictos de interés en relación
con este artículo.

Aceptado tras revisión externa:

15.01.18.

Cómo citar este artículo:

Espert R, Gadea M, Aliño M, Oltra-Cucarella J, Perpiñá C. Enfermedad de moyamoya: aspectos clínicos, neurorradiológicos, neuropsicológicos y genéticos. Rev Neurol 2018; 66 (Supl 1): S57-64.

© 2018 Revista de Neurología

la implicación de un factor genético en su patogénesis [13]. Aunque el síndrome de moyamoya tiene la misma apariencia angiográfica que la EMM, el primero se asocia con otras patologías médicas de afectación vascular unilateral, como la arteriosclerosis, la enfermedad autoinmune, el síndrome de Down, el traumatismo craneoencefálico, la meningitis, la neurofibromatosis tipo 1 y la radioterapia previa en cabeza y cuello [10,14].

Signos y síntomas clínicos

En términos generales, hay dos categorías etiológicas principales de síntomas: los debidos a la isquemia cerebral (ictus, ataques isquémicos transitorios y convulsiones) y 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 [10]. En Estados Unidos, la mayoría de los adultos y niños afectados presentan síntomas de isquemia, aunque la tasa de hemorragia entre los adultos es aproximadamente siete veces mayor que entre los niños (20,0% frente a 2,8%) [15]. Las manifestaciones varían entre regiones geográficas. Los estudios que involucran poblaciones asiáticas indican que los adultos tienen tasas de hemorragia mucho más altas como síntoma de presentación (42%) que los adultos estadounidenses [16]. En contraste, sólo el 2,8% de los niños en poblaciones asiáticas presentan hemorragia y el 68% padece ictus isquémicos [17]. Los niños tienen una mayor tasa de ictus y se cree que, debido a su pobre capacidad de lenguaje, es posible que simplemente no puedan comunicar los síntomas del ataque isquémico transitorio con claridad, retrasando el diagnóstico y aumentando la probabilidad de un ictus completo [18].

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, disartria, afasia, cefalea y deterioro cognitivo resultan 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 ataque isquémico transitorio

o un derrame cerebral pueden precipitarse por eventos infantiles comunes, como hiperventilación por llanto o deshidratación [17]. 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 [19]. Los vasos colaterales dilatados asociados a EMM en los ganglios basales también se han relacionado con el desarrollo de movimientos coreiformes, una presentación rara de esta afección en niños [20]. Finalmente, un hallazgo oftalmológico ocasionalmente visto en asociación con la EMM es el denominado 'síndrome de gloria de la mañana', un agrandamiento del disco óptico con anomalías retinovasculares concomitantes. Si se observa este hallazgo, se debe considerar el diagnóstico de EMM [21].

La hemorragia intracraneal es común en adultos con EMM, pero también se ha descrito en niños. La ubicación de la hemorragia puede ser intraventricular, intraparenquimatosa (con frecuencia en los ganglios basales) o subaracnoidea. Históricamente, el sangrado se ha atribuido a la rotura de vasos colaterales frágiles asociados con la EMM, a medida que se produce estenosis progresiva de la arteria carótida interna. Los patrones circulatorios cambiantes en la base del cerebro se han implicado en el desarrollo de aneurismas cerebrales (generalmente en el ápice de la arteria basilar y arteria comunicante posterior), que pueden ser otra causa de hemorragia en la EMM [10].

La historia natural de la EMM es variable. La progresión de la enfermedad puede ser lenta, con eventos intermitentes, raros o fulminantes, con un rápido deterioro neurológico [17]. Sin embargo, independientemente del curso, la EMM progresa de forma inevitable en la mayoría de los pacientes [22]. Un trabajo de 2005 indicó que la tasa de progresión de la enfermedad es alta, incluso entre pacientes asintomáticos, y que el tratamiento médico sintomático *per se* no detiene la progresión de la enfermedad. Se ha estimado que hasta dos tercios de los pacientes con EMM tienen progresión sintomática durante un período de cinco años. El resultado es malo sin tratamiento quirúrgico [23]. Por el contrario, la tasa estimada de progresión sintomática es sólo del 2,6% después de la neurocirugía de revascularización, de acuerdo con un metaanálisis que incluyó a 1.156 pacientes [24,25]. En general, el estado neurológico en el momento del tratamiento, más que la edad del paciente, predice mejor el resultado a largo plazo. Por lo tanto, el diagnóstico precoz de la EMM, junto con la pronta institución de la cirugía, resulta de suma importancia [17].

Neuropsicología de la EMM

A los pacientes con EMM les resulta muy difícil desarrollar su trabajo debido al deterioro cognitivo, que genera discapacidad intelectual [26]. En general, el déficit cognitivo en esta patología se ha descrito como un trastorno neuropsicológico de origen vascular en forma de alteraciones de la memoria, atención y conducta, principalmente en casos pediátricos [27]. Sin embargo, estudios recientes se han centrado en el deterioro neurocognitivo de adultos, incluso sin evidencia neurorradiológica de grandes ictus [28,29]. Nakagawara et al indicaron que, incluso en ausencia de ictus, hay evidencia de disfunción cerebral asociada con una alteración hemodinámica en los lóbulos frontales mediales (incluyendo el giro cingulado anterior) medida con SPECT/iomacenoilo (123I). Esta técnica tiene el potencial de convertirse en una herramienta para diagnosticar el deterioro cognitivo en pacientes adultos con EMM que no muestran grandes anormalidades en tomografía computarizada (TC) o resonancia magnética (RM) [30]. En este sentido, otro de los problemas es que no existe una metodología consensuada para la evaluación neuropsicológica en la EMM [26,29,31]. Takagi y Miyamoto, en un reciente estudio prospectivo multicéntrico realizado con 60 adultos japoneses con diagnóstico de EMM, proponen un protocolo para la valoración cognitiva de esta patología basada en la aplicación del WAIS-III (inteligencia) y WMS-R (memoria); instrumentos para medir la función ejecutiva como el FAB (*Frontal Assessment Battery*), el WCST (test de clasificación de cartas de Wisconsin), el test de Stroop, el test de fluencia verbal (FAS) o el TMT A/B (*Trail Making Test*); escalas conductuales como el BDI II (escala de depresión de Beck), el STAI (escala de ansiedad estado/rasgo) y el FrSBe (escala de comportamiento frontal), y el WHO-QOL26 (un cuestionario de calidad de vida). Los resultados obtenidos indican una clara afectación de las funciones ejecutivas, que tienen una buena correlación con técnicas de neuroimagen funcional, como consecuencia de la afectación vascular (isquemia hemodinámica medida con SPECT en reposo) de las ramas anteromediales de las arterias cerebrales anteriores en esta patología, aun en ausencia de ictus manifiestos [32].

Aspectos neurorradiológicos

Angiografía

Uno de los pasos necesarios para alcanzar el diag-

nóstico de la EMM es que la aterosclerosis y otras enfermedades oclusivas, las cuales afectan principalmente a la arteria carótida interna (ACI) distal o la arteria cerebral media (ACM) proximal, queden excluidas [14]. Sin embargo, el frecuente problema clínico con el que la gran mayoría de los expertos se encuentra reside en cómo diferenciar estas enfermedades entre ellas a partir de técnicas poco invasivas. La evaluación angiográfica convencional se ha utilizado durante décadas [33]. Así, un diagnóstico definitivo de EMM requería una angiografía cerebral mediante catéter en casos unilaterales, mientras que en los casos bilaterales, la EMM podía diagnosticarse con mayor rapidez mediante angiografía cerebral por catéter, RM o angiorresonancia (RM de alta resolución) [34]. Ya en los inicios de la investigación en esta área, y basado en varios hallazgos por angiografía convencional, Suzuki y Takaku [12] propusieron las siguientes seis etapas de evolución de la EMM:

- *Etapas 1.* Estrechamiento de la porción distal de la ACI.
- *Etapas 2.* Aparición inicial de EMM a nivel basal y estrechamiento de las porciones proximales de arteria cerebral anterior (ACA) y ACM.
- *Etapas 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).
- *Etapas 4.* La arteria basal comienza a desaparecer y la porción proximal de la ACP se estrecha.
- *Etapas 5.* La parte basal es prácticamente imperceptible y todas las principales arterias intracraniales dejan de visualizarse.
- *Etapas 6.* Ausencia de la arteria basal. Solo las arterias meníngeas colaterales que surgen de las ramas de las arterias carótidas externas suministran sangre a los hemisferios cerebrales.

Sin embargo, estas etapas no han demostrado ser universales en todos los casos de EMM. Asimismo, 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 RM sea el método de elección por excelencia para detectar lesiones cerebrales isquémicas sintomáticas o asintomáticas [34]. Concretamente, el uso reciente de técnicas de RM de alta resolución ha posibilitado un avance sin precedentes en materia de diagnóstico.

Hallazgos mediante RM de alta resolución

La RM de alta resolución permite identificar carac-

terísticas patológicas concretas de la pared del vaso, obteniendo imágenes más claras que posibiliten diferenciar las distintas causas de estenosis arterial intracraneal existentes [35-37]. Con varias ventajas sobre la RM tradicional, la de alta resolución puede visualizar con claridad la pared arterial submilimétrica y permitir una alta relación señal/ruido, beneficiándose a su vez de una exploración de corta duración. La RM obtiene imágenes convencionales centradas en la estenosis arterial y el sitio de dicha lesión, ofreciendo por lo tanto una evidencia limitada, mientras que la RM de alta resolución puede mostrar directamente las características patológicas de los vasos [33]. Aunque la ACM es un vaso intracraneal pequeño y profundamente asentado, estudios recientes han sugerido que mediante el uso de RM de alta resolución se pueden identificar tanto la pared y la intensidad de la ACM como todas sus características, con una alta reproducibilidad inter e intraobservador [33,34]. A partir de los resultados de estos mismos 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 [33].

Los hallazgos obtenidos mediante la RM de alta resolución han mostrado que, a diferencia de la aterosclerosis intracraneal, la EMM se asocia con las siguientes características [33,34]: un remodelado negativo, diámetros externos más pequeños, lesiones oclusivas concéntricas y una intensidad de señal homogénea en los segmentos de ACM afectados. Un remodelado negativo (o constrictivo) hace referencia a una disminución de la luz vascular observable; su determinación se basa en la relación entre la superficie de la membrana elástica externa en la lesión o vaso examinado y la superficie de dicha membrana en un segmento de referencia. De este modo, el modelado negativo de la EMM, contrariamente a lo que ocurre en la aterosclerosis intracraneal, implica que la superficie transversal de la membrana elástica externa en el segmento de la lesión es menor que la superficie transversal de la membrana de referencia proximal [38,39]. Por su parte, ya en autopsias de pacientes con EMM y durante operaciones quirúrgicas mediante angiografía convencional se observaba un diámetro externo más reducido en la arteria afectada que en otras no afectadas [40], dato que ha podido ser concluido también a partir del uso de RM de alta resolución [33]. Por otro lado, las lesiones oclusivas concéntricas –estrechamiento concéntrico– en EMM hacen referencia a un proceso en el que se muestra que, a partir de una ima-

gen de la sección transversal del vaso, la porción con estenosis es de un grosor uniforme y circunferencial [41]. A partir del uso de la RM de alta resolución, cada vez hay más evidencia de que la EMM es principalmente una enfermedad proliferativa de la íntima y que la hiperplasia por una proliferación de las células del músculo liso o endotelio puede causar estenosis [42,43]. Por lo tanto, y según los datos extraídos de la RM de alta resolución, este cambio concéntrico de los vasos puede implicar una hiperproliferación de los componentes de la pared del vaso [44]. Por último, la intensidad de la señal de las paredes de los vasos también se ha sugerido como una de las características que ayudan a diferenciar la EMM de otras enfermedades aparentemente similares. En concreto, la intensidad de la señal de la pared según la RM de alta resolución evidencia una intensidad de señal homogénea concéntrica y, en cierto modo, difusa [33]. En varios estudios previos de EMM que incluyeron RM de alta resolución se describieron ramas de la ACM gravemente estrechadas u ocluidas. De este modo, es más probable que la EMM se caracterice por una intensidad de señal en cierto grado homogénea, sin existir diferencias entre pacientes sintomáticos y asintomáticos [33].

En este sentido, la RM de alta resolución puede llegar a revelar las características expuestas, las cuales deberían llevar a los especialistas a sospechar EMM. Frecuentemente, es difícil diagnosticar la EMM en pacientes que se encuentran en la etapa inicial de la enfermedad según la clasificación angiográfica de Suzuki y Takaku [12], es decir, cuando la red vascular anormal aún no es tan evidente. Es en este punto inicial en el que la RM de alta resolución ha contribuido con mayor importancia al resto de técnicas ya utilizadas en otros estadios más avanzados de la enfermedad. De forma más concreta, Kaku et al [38] propusieron que el estrechamiento del diámetro externo de los vasos intracraneales afectados era la característica a observar para detectar el cambio particular y precoz de la EMM. Yuan et al [39] añadieron que, junto al estrechamiento del diámetro externo arterial propuesto por Kaku et al [38], la disminución en grosor de la pared vascular también podría figurar entre los primeros indicadores o alarmas en cuanto a cambios morfológicos característicos de la EMM. Asimismo, datos recientes de RM de alta resolución obtenidos de una gran cohorte de pacientes con EMM revelaron que la mayoría de ellos (90,6%) mostraban un remodelado constrictivo y realce concéntrico de segmentos largos de la ACI distal o la ACM [44]. En conjunto, estos hallazgos indican que la RM de alta resolución,

que incluye la adquisición de imágenes 3D-CIIS (*three-dimensional constructive interference in steady-state*), podría proporcionar información de apoyo para el diagnóstico preciso de EMM, especialmente en la etapa angiográfica temprana [34].

A pesar de todo lo expuesto y de las múltiples contribuciones demostradas por la RM de alta resolución, para un diagnóstico definitivo y la determinación de la estenosis/oclusión de la ACI distal, la ACM y la ACA, también deben utilizarse la angiorresonancia o la angiografía por TC [34]. Cabe tener en cuenta que estas técnicas son menos sensibles que la angiografía practicada con catéter para evidenciar el estado de los vasos basales en la EMM [45], los pequeños aneurismas saculares, y para evaluar el estado de la circulación de la arteria carótida externa. Por lo tanto, de forma general, se requiere la implementación de la angiografía cerebral con catéter como paso previo al tratamiento por cirugía de derivación [34].

Genética en la EMM

Respecto al posible origen genético de la EMM, varios trabajos han propuesto modelos mendelianos de herencia para los casos con historia familiar. En algunos pedigrís de múltiples generaciones, el patrón de transmisión encontrado concuerda con un rasgo autosómico dominante de penetración incompleta [46], y en otros pedigrís familiares se ha sugerido una herencia autosómica recesiva [47]. Pero si tenemos en cuenta que la presentación familiar en pedigrís representa sólo cerca del 10% de los casos, y que existen gemelos monocigóticos discordantes para la enfermedad, se refuerza la hipótesis de una herencia poligénica para la mayoría de los casos, lo que incluiría una susceptibilidad genética primaria y un segundo evento no genético, por ejemplo, una respuesta autoinmune, infección/inflamación o radiación, que actuase como desencadenante de la patología [48-51].

Molecularmente, y siguiendo la hipótesis clínica de la participación de proteínas inflamatorias en la etiología de la EMM [52], se comenzó en los años noventa con estudios de asociación con el genotipo HLA (antígenos leucocitarios humanos) [53, 54] y, a partir de ahí, con estudios de asociación del genoma completo o de cromosomas con *loci* conocidos por su participación inflamatoria (p. ej., c6), en poblaciones del Asia oriental. En población japonesa se encontraron varios *loci* asociados: 3p24.2-p26, 6q25, 8q23, 12p12, y 17q25 [55-59]. En este último *locus* cromosómico 17q25 se ha identificado

más recientemente el RING (*really interesting new gene*) *RNF213*, gen que codifica una proteína que se expresa en abundancia en el bazo y en los leucocitos, y que se consideró el primer gen de susceptibilidad para la EMM en población asiática [60]. Varios polimorfismos de nucleótido único en el *RNF213* se han identificado como variantes que confieren una susceptibilidad importante a padecer EMM, entre ellos destacan el c.14576G>A (p.R4859K) y sobre todo el c.14429G>A (p.R4810K), en donde la arginina se altera en la posición 4810. Respecto a la primera variante, c.14576G>A (p.R4859K), en 2011 se observó que el riesgo de EMM en población japonesa aumentaba cuando estaba presente [60]. Este polimorfismo se detectó en el 95% de otra muestra de pacientes japoneses con historia familiar y en el 79% de los casos esporádicos (*odds ratio* máxima: 259) [61]. Además, los pacientes homocigóticos para esa variante mostraron fenotipos de inicio de enfermedad más temprano y con patología vascular más grave, como la presentación de ictus y estenosis en la arteria cerebral posterior, en dicha muestra japonesa [62]. Otro estudio en pacientes japoneses mostró datos similares, encontrando la variante en el 85,4% de la muestra de pacientes con EMM (*odds ratio* máxima: 292,8) [63]. Por su parte, la variante c.14429G>A (p.R4810K) demostró una elevada susceptibilidad para EMM en población japonesa (*odds ratio* máxima: 339) y en población coreana (*odds ratio* máxima: 135) [64]. En trabajos posteriores se ha encontrado mayor incidencia de EMM bilateral en pacientes homocigóticos para esta variante [65] y también una elevada susceptibilidad para el tipo isquémico (frente a hemorrágico) de la EMM en la población china [66]. Recientemente se ha confirmado el papel de esta variante en la población coreana con EMM, que se identificó en el 75,8% de los pacientes (*odds ratio*: 52,11), y de nuevo con los casos de homocigosis, presentando inicio temprano (< 5 años), ictus al diagnóstico y deterioro cognitivo a largo plazo [67].

Hay dos aspectos añadidos en estos estudios que resultan interesantes: por una parte, las variantes comentadas aparecen también en pequeña proporción, por ejemplo el 2,4% [64], 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; por otra parte, las variantes comentadas no se han encontrado en los participantes caucásicos, ni en pacientes ni en controles [68]. Reforzando este último punto, un estudio encontró, en una población con EMM de Estados Unidos con diversidad étnica, que la variante

c.14429G>A (p.R4810K) aparecía en pacientes descendientes de asiáticos, pero no de caucásicos [69]. Sin embargo, que esta variante no sea importante en pacientes caucásicos no implica que el gen *RNF213* no lo sea, y de hecho, varias variantes 'raras' del gen se han identificado en el exoma de 68 pacientes europeos y 573 controles (*odds ratio*: 2,24; $p = 0,01$) en un estudio de 2017 [70], 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 se desconoce. Se ha postulado que, como este gen se expresa en las células progenitoras endoteliales esplénicas, una mutación podría desregular la función de dichas células [60], pero no se ha probado la conexión fisiológica de semejante disfunción con la clínica de la enfermedad. Por otra parte, utilizando modelos animales, los peces danio cebra a los que se les inactivó el gen *RNF213* (*knockdown zebrafish*) desarrollaron anomalías vasculares y brotes venosos cefálicos en exceso, especialmente en la región óptica, por lo que se sugirió que *RNF213* participaría en una cascada de señales moleculares que conducirían a la angiogénesis intracraneal [64]. Es de interés que un reciente estudio de anatomía (angiografía por RM a 9,4 T) e histopatología en ratones mutados para suprimir la actividad del gen (ratones *knock-out*) no observó alteración en la vascularización cerebral en condiciones fisiológicas normales: no apareció estenosis ni hiperplasia de la íntima o una capa media más fina (cambios histopatológicos típicos de la EMM); sin embargo, 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 [71]. Esto indicaría de nuevo que se necesita un evento lesional añadido a la alteración genética de *RNF213* para desarrollar la EMM [72]. La impresión general más actual es que se necesitan más estudios de este tipo, y también estudios con ratones *knock-in* (a los cuales se les implanta en su gen *RNF213* una de las variantes comentadas anteriormente), para entender mejor la fisiopatología de la enfermedad.

Bibliografía

1. Takeuchi K, Shimizu K. Hypogenesis of bilateral internal carotid arteries. *No To Shinkei* 1957; 9: 37-43.
2. Chiu D, Shedden P, Bratina P, Grotta JC. Clinical features of moyamoya disease in the United States. *Stroke* 1998; 29: 1347-51.
3. Bertora P, Lovati C, Gambaro P, Vicenzi A, Rosa S, Osio M, et al. Moyamoya disease in a member of the Roma gypsy community. *Eur Neurol* 2008; 59: 274-5.
4. Baba T, Houkin K, Kuroda S. Novel epidemiological features of moyamoya disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; 79: 900-4.
5. Wakai K, Tamakoshi A, Ikezaki K, Fukui M, Kawamura T, Aoki R, et al. Epidemiological features of moyamoya disease in Japan: findings from a nationwide survey. *Clin Neurol Neurosurg* 1997; 99 (Suppl 2): S1-5.
6. Yonekawa Y, Ogata N, Kaku Y, Taub E, Imhof HG. Moyamoya disease in Europe, past and present status. *Clin Neurol Neurosurg* 1997; 99 (Suppl 2): S58-60.
7. Uchino K, Johnston SC, Becker KJ, Tirschwell DL. Moyamoya disease in Washington State and California. *Neurology* 2005; 65: 956-8.
8. Yoshimoto T, Houkin K, Takahashi A, Abe H. Angiogenic factors in moyamoya disease. *Stroke* 1996; 27: 2160-5.
9. Suzuki J, Kodama N. Moyamoya disease: a review. *Stroke* 1983; 14: 104-9.
10. Scott RM, Smith ER. Moyamoya disease and Moyamoya syndrome. *N Engl J Med* 2009; 360: 1226-37.
11. Janda PH, Bellow GJ, Veerappan V. Moyamoya disease: case report and literature review. *J Am Osteopath Assoc* 2009; 109: 547-53.
12. Suzuki J, Takaku A. Cerebrovascular 'moyamoya' disease: disease showing abnormal net-like vessels in base of brain. *Arch Neurol* 1969; 20: 288-99.
13. Hosoda Y, Ikeda E, Hirose S. Histopathological studies on spontaneous occlusion of the circle of Willis (cerebrovascular moyamoya disease). *Clin Neurol Neurosurg* 1997; 99 (Suppl 2): S203-8.
14. Fukui M; Research Committee on Spontaneous Occlusion of the Circle of Willis (Moyamoya disease) of the Ministry of Health and Welfare, Japan. Guidelines for the diagnosis and treatment of spontaneous occlusion of the circle of Willis ('moyamoya' disease). *Clin Neurol Neurosurg* 1997; 99 (Suppl 2): S238-40.
15. Hallemeier CL, Rich KM, Grubb RL Jr, Chicoine MR, Moran CJ, Cross DT 3rd, et al. Clinical features and outcome in North American adults with moyamoya phenomenon. *Stroke* 2006; 37: 1490-6.
16. Ikezaki K, Han DH, Kawano T, Kinukawa N, Fukui M. A clinical comparison of definite moyamoya disease between South Korea and Japan. *Stroke* 1997; 28: 2513-7.
17. Scott RM, Smith JL, Robertson RL, Madsen JR, Soriano SG, Rockoff MA. Long-term outcome in children with moyamoya syndrome after cranial revascularization by pial synangiosis. *J Neurosurg* 2004; 100 (Suppl): 142-9.
18. Jea A, Smith ER, Robertson R, Scott RM. Moyamoya syndrome associated with Down syndrome: outcome after surgical revascularization. *Pediatrics* 2005; 116: e694-701.
19. Seol HJ, Wang KC, Kim SK, Hwang YS, Kim KJ, Cho BK. Headache in pediatric moyamoya disease: review of 204 consecutive cases. *J Neurosurg* 2005; 103 (Suppl): 439-42.
20. Parmar RC, Bavdekar SB, Muranjan, MN, Limaye U. Chorea: an unusual presenting feature in pediatric Moyamoya disease. *Indian Pediatr* 2000; 37: 1005-9.
21. Massaro M, Thorarensen O, Liu GT, Maguire AM, Zimmerman RA, Brodsky MC. Morning glory disc anomaly and moyamoya vessels. *Arch Ophthalmol* 1998; 116: 253-4.
22. Imaizumi T, Hayashi K, Saito K, Osawa M, Fukuyama Y. Long-term outcomes of pediatric moyamoya disease monitored to adulthood. *Pediatr Neurol* 1998; 18: 321-5.
23. 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.
24. Fung LW, Thompson D, Ganesan V. Revascularisation surgery for paediatric moyamoya: a review of the literature. *Childs Nerv Syst* 2005; 21: 358-64.
25. Houkin K, Kuroda S, Ishikawa T, Abe H. Neovascularization (angiogenesis) after revascularization in moyamoya disease. Which technique is most useful for moyamoya disease? *Acta Neurochir (Wien)* 2000; 142: 269-76.

26. Festa JR, Schwarz LR, Pliskin N, Cullum CM, Lacritz L, Charbel FT, et al. Neurocognitive dysfunction in adult moyamoya disease. *J Neurol* 2010; 257: 806-15.
27. Matsushima Y, Aoyagi M, Masaoka H, Suzuki R, Ohno K. Mental outcome following encephaloduroarteriosynangiosis in children with moyamoya disease with the onset earlier than 5 years of age. *Childs Nerv Syst* 1990; 6: 440-3.
28. Araki Y, Takagi Y, Ueda K, Ubukata S, Ishida J, Funaki T, et al. Cognitive function of patients with adult moyamoya disease. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2015; 23: 1789-94.
29. Karzmark P, Zeifert PD, Bell-Stephens TE, Steinberg GK, Dorfman LJ. Neurocognitive impairment in adults with moyamoya disease without stroke. *Neurosurgery* 2012; 70: 634-8.
30. Nakagawara J, Osato T, Kamiyama K, Honjo K, Sugio H, Fumoto K, et al. Diagnostic imaging of higher brain dysfunction in patients with adult moyamoya disease using statistical imaging analysis for [123I] iomazenil single photon emission computed tomography. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2012; 52: 318-26.
31. Weinberg DG, Rahme RJ, Aoun SG, Batjer HH, Bendok BB. Moyamoya disease: functional and neurocognitive outcomes in the pediatric and adult populations. *Neurosurg Focus* 2011; 30: E21.
32. Takagi Y, Miyamoto S, COSMO-Japan Study Group. Cognitive dysfunction survey of the Japanese patients with Moyamoya disease (COSMO-JAPAN Study): study protocol. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2015; 55: 199-203.
33. Yu LB, Zhang Q, Shi ZY, Wang MQ, Zhang D. High-resolution magnetic resonance imaging of Moyamoya disease. *Chin Med J* 2015; 128: 3231-7.
34. Kim JS, Caplan LR, Wong KS. Intracranial atherosclerosis: pathophysiology, diagnosis and treatment. *Front Neurol Neurosci* 2016; 40: 204-20.
35. Swartz RH, Bhuta SS, Farb RI, Agid R, Willinsky RA, Terbrugge KG, et al. Intracranial arterial wall imaging using high-resolution 3-tesla contrast-enhanced MRI. *Neurology* 2009; 72: 627-34.
36. Klein IF, Lavallée PC, Touboul PJ, Schouman-Claeys E, Amarenco P. In vivo middle cerebral artery plaque imaging by high-resolution MRI. *Neurology* 2006; 67: 327-9.
37. Ma N, Jiang WJ, Lou X, Ma L, Du B, Cai JF, et al. Arterial remodeling of advanced basilar atherosclerosis: a 3-tesla MRI study. *Neurology* 2010; 75: 253-8.
38. Kaku Y, Morioka M, Ohmori Y, Kawano T, Kai Y, Fukuoka H, et al. Outer-diameter narrowing of the internal carotid and middle cerebral arteries in moyamoya disease detected on 3D constructive interference in steady-state MR image: is arterial constrictive remodeling a major pathogenesis? *Acta Neurochir (Wien)* 2012; 154: 2151-7.
39. Yuan M, Liu ZQ, Wang ZQ, Li B, Xu LJ, Xiao XL. High-resolution MR imaging of the arterial wall in moyamoya disease. *Neurosci Lett* 2015; 584: 77-82.
40. Takagi Y, Kikuta K, Nozaki K, Hashimoto N. Histological features of middle cerebral arteries from patients treated for moyamoya disease. *Neurol Med Chir* 2007; 47: 1-4.
41. Kim YJ, Lee DH, Kwon JY, Kang DW, Suh DC, Kim JS, et al. High resolution MRI difference between moyamoya disease and intracranial atherosclerosis. *Eur J Neurol* 2013; 20: 1311-8.
42. Fukui M, Kono S, Sueishi K, Ikezaki K. Moyamoya disease. *Neuropathology* 2000; 20 (Suppl): S61-4.
43. Lin R, Xie Z, Zhang J, Xu H, Su H, Tan X, et al. Clinical and immunopathological features of moyamoya disease. *PLoS One* 2012; 7: e36386.
44. Ryoo S, Cha J, Kim SJ, Choi JW, Ki CS, Kim KH, et al. High-resolution magnetic resonance wall imaging findings of moyamoya disease. *Stroke* 2014; 45: 2457-60.
45. Yamada I, Suzuki S, Matsushima Y. Moyamoya disease: comparison of assessment with MR angiography and MR imaging versus conventional angiography. *Radiology* 1995; 196: 211-8.
46. Mineharu Y, Takenaka K, Yamakawa H, Inoue K, Ikeda H, Kikuta KI, et al. Inheritance pattern of familial moyamoya disease: autosomal dominant mode and genomic imprinting. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2006; 77: 1025-9.
47. Nanba R, Kuroda S, Tada M, Ishikawa T, Houkin K, Iwasaki Y. Clinical features of familial moyamoya disease. *Childs Nerv Syst* 2006; 22: 258-62.
48. Kim SJ, Heo KG, Shin HY, Bang OY, Kim GM, Chung CS, et al. Association of thyroid autoantibodies with moyamoya-type cerebrovascular disease: a prospective study. *Stroke* 2010; 41: 173-6.
49. Li H, Zhang ZS, Dong ZN, Ma MJ, Yang WZ, Han C, et al. Increased thyroid function and elevated thyroid autoantibodies in pediatric patients with moyamoya disease: a case-control study. *Stroke* 2011; 42: 1138-9.
50. Kuriyama S, Kusaka Y, Fujimura M, Wakai K, Tamakoshi A, Hashimoto S, et al. Prevalence and clinicoepidemiological features of moyamoya disease in Japan: findings from a nationwide epidemiological survey. *Stroke* 2008; 39: 42-7.
51. 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.
52. Young AM, Karri SK, Oqilvy CS, Zhao N. In there a role for treating inflammation in moyamoya disease?: a review of histopathology, genetics, and signaling cascades. *Front Neurol* 2013; 4: 105.
53. Aoyagi M, Ogami K, Matsushima Y, Shikata M, Yamamoto M, Yamamoto K. Human leukocyte antigen in patients with moyamoya disease. *Stroke* 1995; 26: 415-7.
54. Inoue TK, Ikezaki K, Sasazuki T, Ono T, Kamikawaji N, Matsushima T, et al. DNA typing of HLA in the patients with moyamoya disease. *Jpn J Hum Genet* 1997; 42: 507-15.
55. Ikeda H, Sasaki T, Yoshimoto T, Fukui M, Arinami T. Mapping of a familial moyamoya disease gene to chromosome 3p24.2-p26. *Am J Hum Genet* 1999; 64: 533-7.
56. Inoue TK, Ikezaki K, Sasazuki T, Matsushima T, Fukui M. Linkage analysis of moyamoya disease on chromosome 6. *J Child Neurol* 2000; 15: 179-82.
57. Sakurai K, Horiuchi Y, Ikeda H, Ikezaki K, Yoshimoto T, Fukui M, et al. A novel susceptibility locus for moyamoya disease on chromosome 8q23. *J Hum Genet* 2004; 49: 278-81.
58. Yamauchi T, Tada M, Houkin K, Tanaka T, Nakamura Y, Kuroda S, et al. Linkage of familial moyamoya disease (spontaneous occlusion of the circle of Willis) to chromosome 17q25. *Stroke* 2000; 31: 930-5.
59. Mineharu Y, Liu W, Inoue K, Matsuura N, Inoue S, Takenaka K, et al. Autosomal dominant moyamoya disease maps to chromosome 17q25.3. *Neurology* 2008; 70 (Pt 2): 2357-63.
60. 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* 2011; 56: 34-40.
61. Miyatake S, Miyake N, Touho H, Nishimura-Tadaki A, Kondo Y, Okada I, et al. Homozygous c.14576G.A variant of RNF213 predicts early-onset and severe form of moyamoya disease. *Neurology* 2012; 78: 803-10.
62. Miyatake S, Touho H, Miyake N, Ohba C, Doi H, Saitsu H, et al. Sibling cases of moyamoya disease having homozygous and heterozygous c.14576G.A variant in RNF213 showed varying clinical course and severity. *J Hum Genet* 2012; 57: 804-6.
63. Miyawaki S, Imai H, Takayanagi S, Mukasa A, Nakatomi H, Saito N. Identification of a genetic variant common to moyamoya disease and intracranial major artery stenosis/occlusion. *Stroke* 2012; 43: 3371-4.
64. 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. *PLoS One* 2011; 6: e22542.
65. Mineharu Y, Takagi Y, Takahashi JC, Hashikata H, Liu W, Hitomi T, et al. Rapid progression of unilateral moyamoya disease in a patient with a family history and an RNF213 risk variant. *Cerebrovasc Dis* 2013; 36: 155-7.
66. Wu Z, Jiang H, Zhang L, Xu X, Zhang X, Kang Z, et al. Molecular analysis of RNF213 gene for moyamoya disease in the Chinese Han population. *PLoS One* 2012; 7: e48179.
67. 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: 1221-7.
68. Liu W, Senevirathna ST, Hitomi T, Kobayashi H, Roder C, Herzig R, et al. Genomewide association study identifies no major founder variant in Caucasian moyamoya disease. *J Genet* 2013; 92: 605-9.
 69. Cecchi AC, Guo D, Ren Z, Flynn K, Santos-Cortez RL, Leal SM, et al. RNF213 rare variants in an ethnically diverse population with Moyamoya disease. *Stroke* 2014; 45: 3200-7.
 70. 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: 995-1003.
 71. Sonobe S, Fujimura M, Niizuma K, Nishijima Y, Ito A, Shimizu H, et al. Temporal profile of the vascular anatomy evaluated by 9.4-tesla magnetic resonance angiography and histopathological analysis in mice lacking RNF213; a susceptibility gene for moyamoya disease. *Brain Res* 2014; 1552: 64-71.
 72. Fujimura M, Sonobe S, Nishijima Y, Niizuma K, Sakata H, Kure S, et al. Genetics and biomarkers of Moyamoya disease: significance of RNF213 as a susceptibility gene. *J Stroke* 2014; 16: 65-72.

Moyamoya disease: clinical, neuroradiological, neuropsychological and genetic perspective

Introduction. Moyamoya disease (MMD) is an occlusive cerebrovascular disease characterized by progressive stenosis or occlusion in the terminal portion of the bilateral internal carotid arteries, affecting both children and adults.

Aim. To conduct a review and update on MMD from a clinical, neuroradiological, neuropsychological and genetic perspective.

Development. In this pathology, which occurs with ischemia or cerebral hemorrhage, an unusual compensatory vascular network (moyamoya vessels) develops at the base of the brain in the form of collateral channels. MMD can present clinically with hemiparesis, dysarthria, aphasia, headache, seizures, visual deficits, syncopes or changes in personality. At the neuropsychological level, and even in the absence of obvious strokes, patients usually present impairment of attention, memory, behavior and executive functions. High resolution angiography and magnetic resonance imaging have been a neuroradiological advance towards an early detection of this disease. At the genetic level, the RING (really interesting new gene) *RNF213* has recently been identified, and it is considered the most important genetic risk factor known up to now in the MMD.

Conclusions. MMD is a rare pathology that predominantly affects the frontal lobes. The genetic and neuroradiological advances, in addition to a cognitive profile, contribute to early diagnosis and treatment to improve the quality of life of these patients.

Key words. Clinical course. Moyamoya disease. Neuropsychology. Neuroradiology. *RNF213* gene.