

Marija Maćešić<sup>1,2</sup>, Nebojša Lalić<sup>1,2</sup>, Aleksandra Jotić<sup>1,2</sup>,  
Tanja Miličić<sup>1,2</sup>, Ljiljana Lukić<sup>1,2</sup>, Jelena Stanarčić Gajović<sup>1</sup>,  
M. Stoilković<sup>2</sup>

## OD AKUTNE PSIHOZE DO MOYAMOYA SINDROMA

### *Sažetak*

**Uvod:** Moyamoya oboljenje je retka idiopatska cerebralna vaskulopatija koja se karakteriše stenozom ili okluzijom glavnih cerebralnih arterija, najčešće Willisovog prstena, koji dovodi do proliferacije mreže kolateralna. Opisana su brojna oboljenja i stanja koja su često udružena sa ovim oboljenjem, među kojima su autoimuna oboljenja, pre svega oboljenja štitaste žlezde i tip 1 dijabetesa i tada govorimo o Moyamoya sindromu. Angiografija je zlatni standard u dijagnostici, ali i u praćenju bolesnika sa Moyamoya oboljenjem.

**Prikaz slučaja:** Opisali smo slučaj 22-godišnje bolesnice sa tipom 1 dijabetesa, Hashimoto tiroiditisom i dislipidemijom, koja je zbog tegoba u vidu uznemirenosti, brige, razdražljivosti, afektivne labilnosti, logoroičnosti i agresivnih ispada hospitalizovana u nadležnoj psihijatrijskoj ustanovi. U daljem toku manifestuje se dezorijentisanost, nekomunikativnost, bradipsihičnost i značajan kognitivni pad uz mentalnu nefleksibilnost i otežanu kontrolu impulsa, emocionalne inkontinencije. Urađena je MSCT angiografija intrakranijalnih krvnih sudova, nalaz odgovara signifikantnoj stenozu obe ACI. Savetovana antiagregaciona terapija uz statin u visokoj dozi i intenziviranu insulinsku terapiju.

**Zaključak:** Imajući u vidu da je Moyamoya sindrom veoma redak i da se kao takav obično kasno prepoznaje i često neadekvatno leči, od posebnog je značaja da prilikom evaluacije mlađih osoba sa T1D, koje imaju novonastalo psihijatrijsko oboljenje, prematurno kognitivno slabljenje sa neurološkom simptomatologijom, treba uzeti u obzir u diferencijalnoj dijagnozi i Moyamoya oboljenje, budući da predstavlja ozbiljnu vaskularnu komplikaciju sa potencijalnim smrtnim ishodom, a zahteva specifičan terapijski pristup u cilju prevencije kognitivne disfunkcije na terenu multiinfarkta mozga.

**Ključne reči:** tip 1 dijabetesa, moyamoya sindrom, ishemijski moždani udar

<sup>1</sup> Klinika za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Klinički centar Srbije, Beograd, Srbija

<sup>2</sup> Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

**Abstract:** Moyamoya disease is a rare idiopathic cerebral vasculopathy that is characterized by stenosis or occlusion of major cerebral arteries, most often within the circle of Willis, which leads to the proliferation of the of small collateral vessels. Moyamoya can develop in association with numerous other diseases and conditions, some of which are autoimmune diseases, and is inclusively named “moyamoya syndrome.” Angiography is not only the most effective means of diagnosing, but also in monitoring the patient with Moyamoya disease.

**Case Presentation:** We described the case of a 22-year old female patient with type 1 diabetes, Hashimoto thyroiditis, and dyslipidemia, who has been admitted to a psychiatric institution due to symptoms of anxiety, worry, irritability, affective lability, and aggressive episodes. Moving along the course of the case, the manifestation of disorientation, lack of communication, and significant cognitive impairment (memory and attention impairments) alongside mental inflexibility, the lack of impulse control, and emotional incontinence were all observed symptoms. A MSCT angiography of intracranial blood vessels was performed, where the findings correspond to significant stenosis of both ACIs. An antiplatelet therapy approach was advised, with a high dose of statin and intensive insulin therapy.

**Conclusion:** We highlight the importance of recognizing moyamoya syndrome in younger patients with T1D who have newly diagnosed psychiatric diseases (or symptoms or signs) and premature cognitive decline with neurologic symptomatology, as prompt diagnosis and treatment can have major impact on patient outcome and quality of life.

**Key words:** type 1 diabetes, moyamoya syndrome, ischemic stroke

### *Prikaz slučaja*

Bolesnica V. M., starosne dobi 22 godine iz Smedereva, hospitalizovana je u Klinici za endokrinologiju, KCS zbog nezadovoljavajuće glikoregulacije. Iz anamneze i priložene dokumentacije se saznaje da boluje od tipa 1 dijabetesa poslednjih 8 godina, od početka bolesti je na intenziviranoj insulinskoj terapiji. Od komplikacija bolesti navodi dijabetesnu nefropatiju od 2014. g, na terapiji ACE inhibitorom. Glikoregulacija je nezadovoljavajuća od početka bolesti, više puta je bila hospitalizovana u regionalnom ZC u metaboličkom pogoršanju. U toku hospitalizacije bolesnica je prevedena na intenziviranu insulinsku terapiju uz pomoć spoljne portabilne insulinske pumpe, obučena za primenu navedenog terapijskog režima. Istovremeno, započeta terapija statinom u visokoj dozi zbog registrovane dislipidemije, kao i postavljena dijagnoza Hashimoto tiroiditisa sa nodoznom strumom (FNA nodusa: ph Dg: Struma

collides cystica gl thyroideae), klinički i hormonski eumetabolična. Negira alergiju na hranu i lekove. Negira oboljenja od značaja za hereditet. Pušač, negira konzumiranje alkohola i psihoaktivnih supstanci. U daljem toku, u naredne dve godine, bolesnica se redovno kontrolisala na našem odeljenju, na terapiji insulinskom pumpom je došlo do značajnog poboljšanja, uz redukciju nivoa HbA1c za oko 2% i smanjenje dnevne nestabilnosti glikemija, bez ozbiljnih hipoglikemijskih epizoda, ali nije postignuta optimalna glikoregulacija (HbA1c između 8 i 9%). U avgustu ove godine, bolesnica je upućena od strane psihijatra na vanrednu kontrolu zbog nezadovoljavajuće glikoregulacije. Iz anamneze, heteroanamneze od ordinirajućeg psihijatra u pratnji i priložene dokumentacije se saznaje da je bolesnica nakon stresnog događaja u avgustu ove godine hospitalizovana u nadležnoj psihijatrijskoj ustanovi zbog uznemirenosti, brige, razdražljivosti, afektivne labilnosti, logoroičnosti i agresivnih ispada, započeta terapija antipsihoticima i benzodiazepinima (risperidon i klonazepam), nakon koje je indikivano lečenje u Klinici za psihijatriju, KCS, radi dalje eksploracije. U toku navedene hospitalizacije u trajanju od dva meseca opservirana je afektivna labilnost, po tipu emocionalne inkontinencije, dok su se ostali simptomi brzo povukli. Glikoregulacija u značajnom pogoršanju, u profilima glikemija dominiraju hiperglikemije, do 20mmol/l, bez registrovanih ozbiljnih hipoglikemijskih epizoda, a zbog nekomplijanse bolesnice na terenu pogoršanja psihičkog stanja prevedena je na konvencionalnu intenziviranu insulinsku terapiju analogima insulina. Navedena hospitalizacija je prekinuta zbog pogoršanja metaboličke kontrole bolesti (ketoza), koja je praćena dodatnim pogoršanjem psihičkog stanja (dezorijentisanost, nekomunikativnost, bradipsihičnost), kada je privremeno primljena u MJ UC, gde je primenjena frakcionirana insulinska terapija uz rehidraciju i nastavak psihijatrijske terapije. Po stabilizaciji glikoregulacije i metaboličke kontrole bolesti, dolazi do afektivne stabilizacije i bihevioralne normalizacije. U daljem nastavku hospitalizacije u Klinici za psihijatriju, KCS, bolesnica pokazuje značajan kognitivni pad (po frontalnom tipu – poremećaj pamćenja i pažnje) uz mentalnu nefleksibilnost i otežanu kontrolu impulsa, zbog čega je urađen najpre **EEG pregled**: iregularan alfa tip bez spec. grafo elemenata, uz čestu pojavu sporijih teta talasa difuzno sa izvesnom akcentuacijom fronto-centralno levo; **MR pregled endokranijuma**: infarkt paraventrikularno desno i supraventrikularno obostrano sve do nivoa korteksa, koji pokazuje znake hemoragične transformacije paraventrikularno desno; **MSCT angiografija intrakranijalnih krvnih sudova**: nalaz odgovara signifikantnoj stenozu obe ACI. Konsultovan je neurohirurg koji je bio mišljenja da NH lečenje u tom trenutku nije indikivano i savetovao dalje lečenje kod neurologa. Na otpustu je zaključeno da su ispoljene promene u ponašanju i teškoće u kognitivnom funkcionisanju posledica multiplih oštećenja moždanog tkiva (kortikalno i subkortikalno) vaskularne etiologije i savetovana terapija antipsihotikom (aripiprazol 7.5mg) i antiepileptikom (Na valproat 1000mg). Bolesnica je

prevedena u Kliniku za neurologiju, KCS, radi etiološkog razjašnjenja ishemijskih moždanih lezija. U toku navedene hospitalizacije urađen je **DSA** – na angiogramima oba karotidna sliva vidi se izražena stenoza obe ACI, izraženija sa desne strane. Iz zadnjeg sliva, slivovi obe ACI pune se suficijentno preko zadnjih komunikantnih arterija. Slivovi obe ACE ne daju kolaterale za teritorije ACI. Celokupan nalaz je ukazao na aterosklerotsku arteriopatiju, ali i moguću fibromuskularnu displaziju. Nalaz likvora i eho srca bili uredni. Na otpustu savetovana antiagregaciona terapija uz nastavak terapije ACE inhibitorom i statinom u visokoj dozi, uz insulinsku i psihijatrijsku terapiju.

**Objektivno** bolesnica neupadljive spoljašnjosti, saradljiva, verbalni kontakt se uspostavlja i održava, ali se ne produbljuje, odgovori su kratki, logični, direktni, disimulativnog stava. Normalno razvijene OM građe, prekomernog indeksa telesne mase, ITM 25.9 kg/m<sup>2</sup>, koža i vidljive sluznice blede prebojene i normohidrirane, bez periferne limfadenopatije, bez drugog patološkog nalaza u fizikalnom pregledu, TA 120/80mmHg, fr 80/min.

### **Neurološki status uredan.**

U **laboratorijskim analizama** u KS bez znakova anemije, negativan zapaljenski status, bez trombocitopenije, bez retencije azotnih materija, urednog elektrolitnog statusa, proteinograma, hepatograma, lipidograma. Parametar retrogradne glikoregulacije nezadovoljavajući, HbA1c 9.0%. Nalaz hormona štitaste žlezde, nivo vitamina B12 je bio u granicama referentnih vrednosti. Imunološke analize LA, faktori koagulacije, virusološke analize negativne. U urinu nalaz uredan. Mikroalbuminurična 156mg/24h (Tabela 1).

**EKG pregled:** s.r., fr 80/min, bez promena u ST i T.

**Nalaz oftalmologa:** bez znakova dijabetesne retinopatije.

U toku navedene hospitalizacije u Klinici za psihijatriju, KCS, bolesnici su doze insulina svakodnevno korigovane prema profilima glikemija u konsultaciji sa endokrinologom, što je i nastavljeno i u toku hospitalizacije u Klinici za neurologiju, KCS. Na poslednjem kontrolnom pregledu kod psihijatra (29. 11. 2016), objektivno raspoloženje stabilno, bez produktivne fenomenologije i suicidalne ideacije, savetovan je nastavak iste terapije, zakazana kontrola za mesec dana. Ponovna hospitalizacija u Klinici za neurologiju zakazana je za maj sledeće godine, radi kontrolnog DSA. Na poslednjoj kontroli endokrinologa, (29. 11. 2016) registruje se poboljšanje, ali ne i optimalna glikoregulacije uvidom u parametar retrogradne glikoregulacije, HbA1c 8.1% i profile glikemija, korigovana intenzivirana insulinska terapija analogima insulina (TDD 48j, 0.68j/kgTT), uz primenu adekvatnog higijensko-dijetetskog režima, statina u visokoj dozi, ACE inhibitora i antiagregacione terapije.

## *Diskusija*

Poznato je da tip 1 dijabetesa (T1D), naročito sa nezadovoljavajućom metaboličkom kontrolom, ubrzava proces ateroskleroze, što dovodi do razvoja mikro i makrovaskularnih komplikacija, među kojima je i moždani udar. Moždani udar se generalno smatra makrovaskularnom komplikacijom dijabetesa, odnosno nastaje kao posledica postojanja udruženih tradicionalnih faktora rizika, kao što su hipertenzija, hiperlipidemija, insulinska rezistencija, inflamacija. Razlikujemo dva osnovna podtipa moždanog udara, ishemijski i hemoragični. Na osnovu radioloških karakteristika i kliničkog ispoljavanja, ishemijski moždani udar se deli na nelakunarni (zahvata velike krvne sudove i najčešće nastaje kao posledica aterosklerotskog procesa na karotidnim arterijama ili embolije) i lakunarni (nastaje usled okluzije pojedinačnih malih arterijskih krvnih sudova). U literaturi nema mnogo podataka o udruženosti moždanog udara i T1D, ali se smatra da se u ovih bolesnika on javlja oko pet puta češće u odnosu na nedijabetičare i oko 20 puta češće u osoba mlađih od 50 godina. U mlađih osoba sa T1D, prema TOAST (Trial of Org 10127 in Acute Stroke Treatment) klasifikaciji akutnih moždanih udara, više od polovine njih su mikrovaskularnog porekla. Uprkos tome da uloga dijabetesa u lakunarnom infarktu ostaje nedovoljno razjašnjena, izgleda da postoji povezanost između cerebralnog mikrovaskularnog događaja i promena na malim krvnim sudovima, kao što su oni u bubrezima i retini, odnosno povezanost sa dijabetesnom retinopatijom i nefropatijom. Međutim, precizan mehanizam kojim navedene mikrovaskularne komplikacije pojedinačno povećavaju rizik za moždani udar, hemoragiju, a posebno mikrovaskularni moždani udar u T1D ostaje nedovoljno poznat (1, 2, 3).

Ipak, jedna grupa bolesnika sa T1D preleži moždani udar, ali ne kao posledica navedenih komorbiditeta, već kao rezultat postojanja retke vaskulopatije, prvi put opisane u Azijata, nazvane prema japanskoj reči za “puff of smoke” – moyamoya. Moyamoya oboljenje je retka idiopatska cerebralna vaskulopatija koja se karakteriše stenozom ili okluzijom glavnih cerebralnih arterija, najčešće Willisovog prstena, koji dovodi do proliferacije mreže kolaterala, stvarajući tzv. znak dima (“puff of smoke”) na angiografskom nalazu, kao što je bio slučaj kod naše pacijentkinje. Ovo oboljenje predstavlja najčešći uzrok prematurnog moždanog udara i ima najveću incidencu u Japanu, gde iznosi 0.35 na 100.000 stanovnika. Međutim, moyamoya se može javiti u svim etničkim i rasnim grupama, i procenjuje se da incidencu u SAD iznosi oko 0.086 na 100.000 stanovnika, ali još uvek nije poznato kolika je incidencu ove bolesti u belaca. Od Moyamoya bolesti obolevaju mlađe osobe, često još u detinjstvu, a odnos žene : muškarci su 1.8 : 1. Starosna dob pri postavljanju dijagnoze kreće se od 6 meseci do 67 godina, ali je najveći pik obolevanja u prvoj deceniji, sa dva manja pika u 3. i 4. deceniji života (1, 4).

Genetski polimorfizam HLA DR/DQ opisan je u azijskoj populaciji sa familijarnim Moyamoya oboljenjem, dok patogeneza u drugim etničkim i rasnim grupama još uvek nije dovoljno jasna. RNF213 je prvi opisani gen koji je doveden

u vezu sa Moyamoya. U daljim istraživanjima identifikovani su brojni lokusi, potencijalno odgovorni za Moyamoya oboljenje (3p, 6p, 17q i 8q23, lokus q25.3 na hromozomu 17).

Uprkos činjenici da se Moyamoya oboljenje javlja kod prethodno potpuno zdravih osoba, opisana su brojna oboljenja i stanja koja su često udružena sa ovim oboljenjem, koja se ne smatraju direktno uzročnim, ali zahtevaju poseban oprez pri donošenju terapijske odluke. Najčešće opisana oboljenja u literaturi udružena sa Moyamoya vaskularnom bolešću su autoimuna oboljenja (autoimuna oboljenja štitaste žlezde, T1D, SLE autoimuni gastritis, Takayasu arteritis, primarna bilijarna ciroza, juvenilni reumatoidni artritis i trombocitopenijska purpura), različita infektivna (leptospiroza, tuberkuloza), hematološka (aplastična anemija, Fankonijeva anemija, antifosfolipidni sindrom), vaskularna oboljenja (ateroskleroza, koarktacija aorte, fibromuskularna displazija), kranijalna trauma, tumori, kongenitalni sindromi (Alpertov sy, Down sy, Marfan sy, Turner sy, von Recklinghausenova bolest, Hirschsprungova bolest). U slučaju udruženosti Moyamoya oboljenja i navedenih oboljenja i stanja govorimo o Moyamoya sindromu.

U novijim studijama, i pojedinačnim prikazima slučajeva uočena je potencijalna uloga autoimunosti u patogenezi Moyamoya oboljenja. U tom smislu je u kohorti Mayo klinike, koja je retrospektivnom analizom baze podataka u periodu od 1979. do 2011. godine obuhvatila 94 bolesnika sa ispunjenim kriterijumima za dijagnozu Moyamoya oboljenja, pokazana značajno veća prevalenca autoimunih oboljenja u ovih bolesnika u odnosu na opštu populaciju (22.3% vs. 3.2%). Pritom, prisutnost pojedinačnih autoimunih bolesti se razlikovao u navedenoj ispitivanoj populaciji: T1D je imalo oko 8.4% ovih bolesnika (u opštoj populaciji oko 0.4%), dok je 17% njih imalo neko autoimuno oboljenje štitaste žlezde (u opštoj populaciji oko 8%). Dodatni dokaz o potencijalnoj ulozi autoimunog procesa u Moyamoya oboljenju je prisustvo cirkulišućih antitela u serumu obolelih, pre svega antiendotelijalna antitela, koja mogu potencijalno razjasniti kako autoimuni inflamatorni proces može rezultovati oštećenjem endotela. Ostala opisana antitela su CAMK2A, CD79A, i EFNA3, ali i tiroidna autoantitela koja najverovatnije ukršteno reaguju sa antigenima cerebralnih arterija, prouzrokujući autoimuni arteritis (1, 2, 4, 5).

Dodatno, u bolesnika sa Moyamoya oboljenjem opisan je i značajno viši nivo lipidnih parametara u odnosu na opštu populaciju. Razlog za to ostaje nejasan, iako je poznata povezanost dislipidemije i okluzivne vaskularne bolesti. Svakako, ateroskleroza nastala u uslovima hiperlipidemije se ne može u potpunosti isključiti kao potencijalni uzrok Moyamoya oboljenja (1, 4, 5).

Simptomi i kliničke manifestacije Moyamoya oboljenja mogu biti veoma različiti, od potpunog odsustva simptoma do tranzitornih ataka, ishemijskih ili hemoragijskih cerebralnih događaja, koji dovode do senzorno-motornih deficita ili kognitivnog oštećenja. Kod dece su češći ishemijski, a kod odraslih hemoragijski insulti. Ređe

se manifestuje atipičnim neurološkim simptomima, bihevioralnim poremećajima i promenom ličnosti, koji mogu da imitiraju psihijatrijska oboljenja. Navedena plejotropija u kliničkom ispoljavanju može da odloži postavljanje dijagnoze Moyamoya oboljenjem uzrokovanog moždanog udara u osoba sa T1D, s obzirom na to da se simptomi često pogrešno pripisuju hipoglikemiji ili dijabetesom uzrokovanom aterosklerozi, što i jeste bio slučaj sa opisanom bolesnicom. Značajno je naglasiti da je smrt od Moyamoya oboljenja nastaje najčešće upravo usled cerebralne hemoragije. Stopa mortaliteta iznosi oko 10% u odraslih i 4.3% u dece. Oko 50–60% obolelih osoba ima kognitivno slabljenje, kao posledica multiinfarkta mozga (1, 5, 6).

Angiografija je zlatni standard u dijagnostici, ali i u praćenju bolesnika sa Moyamoya oboljenjem. Terapija Moyamoya oboljenja, bez obzira na etiologiju, podrazumeva uspostavljanje suficijentnog cerebralnog protoka. Blaži slučajevi se leče konzervativno, primenom antiagregacione terapije. Istovremeno, u terapiji se savetuje kontrola faktora rizika, pre svega krvnog pritiska i lipidnih parametara. Bolesnici sa većim stenozama i okluzijama ili insuficijentnom kolateralnom mrežom, ali i recidivima nastalim progresijom osnovnog patološkog procesa, zahtevaju operativno lečenje (1, 4).

### **Zaključak**

U celini, prikazana je bolesnica sa dugogodišnjim trajanjem loše regulisanog T1D, razvijenim mikrovaskularnim komplikacijama (dijabetesna nefropatija), praćenog dislipidemijom i udruženog sa Hashimoto tireoiditisom i moždanim udarom na terenu Moyamoya arteriopatije. U bolesnice su neurološke i psihijatrijske manifestacije nastale kao posledica multiplih infarkta mozga vaskularne etiologije (signifikantna bilateralna stenoza ACI), a koja su najverovatnije deo Moyamoya sindroma, imajući u vidu udruženost sa T1D i Hashimoto tireoiditisom i vaskularnim promenama na krvnim sudovima mozga. Imajući u vidu da je Moyamoya sindrom veoma redak i da se kao takav obično kasno prepoznaje i često neadekvatno leči, od posebnog je značaja da prilikom evaluacije mlađih osoba sa T1D, koje imaju novonastalo psihijatrijsko oboljenje, prematurno kognitivno slabljenje sa neurološkom simptomatologijom, treba uzeti u obzir u diferencijalnoj dijagnozi i Moyamoya oboljenje, s obzirom na to da predstavlja ozbiljnu vaskularnu komplikaciju sa potencijalnim smrtnim ishodom, a zahteva specifičan terapijski pristup u cilju prevencije kognitivne disfunkcije na terenu multiinfarkta mozga.

**Tabela 1. Laboratorijske analize**

<i>Glikemija 7.3 mmol/l</i>	<b>Er 4.84x10<sup>12</sup></b>	<b>AST 22 U/l</b>	<b>Na 141mmol/l</b>	<i>Homocistein 12.96</i>
<b>Uk.holesterol 4.35 mmol/l</b>	<b>Hb 140 g/l</b>	<b>ALT 12 U/l</b>	<b>K 4.2 mmol/l</b>	<i>HbA1c 9.0%</i>
<b>LDL-h 2.24 mmol/l</b>	<b>Htc 0.41</b>	<b>Alk. Fosfataza 56U/l</b>	<b>Cl 104 mmol/l</b>	<b>ANA, ANCA, LA, antiendomizijalna at: negativna</b>
<b>HDL-h 1.30 mmol/L</b>	<b>MCV 87 fL</b>	<i>Alfa amilaza 30 mmol/l</i>	<b>SE 20</b>	
<b>Tgc 1.03 mmol/l</b>	<b>Le 9.1 x10<sup>9</sup></b>	<i>Uk. bilirubin 5.3µmol/l</i>	<i>INR 0.72</i>	<i>T4 103.7 nmol/L</i>
<b>Urea 4.4 mmol/l</b>	<b>Tr 302 x10<sup>9</sup></b>	<b>Uk.proteini 69g/l</b>	<i>folat 6.70ng/ml</i>	<b>TSH 2.04 mIU/L</b>
<b>Kreatinin 55 µmol/l</b>	<b>Fe 14.5</b>	<b>Albumini 41g/l</b>	<b>B12 663.9 pmol/l</b>	<i>Mikroalbuminurija 156mg/24h</i>

**Literatura**

1. Hughes JW, Wyckoff JA, Hollander AS, Derdeyn CP, McGill JB. Moyamoya syndrome causing stroke in young women with type 1 diabetes. *Journal of Diabetes and Its Complications* 2016; 30: 1640–1642.
2. Finndiane Study Group. Incidence of Stroke According to Presence of Diabetic Nephropathy and Severe Diabetic Retinopathy in Patients With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 2013; 36: 4140–4146.
3. Adams HP, Bendixen BH, Kappelle J, Biller J, Love BB, Gordon DL, Marsh EE and the TOAST Investigators. Classification of Subtype of Acute Ischemic Stroke Definitions for Use in a Multicenter Clinical Trial. *Stroke* 1993; 24: 35–41.
4. Bower RS, Mallory GW, Nwojo M, Meyer FB, Kudva YC. Diabetes mellitus and the moyamoya syndrome. *Annals of Internal Medicine* 2012; 157: 387–388.



5. Bower RS, Mallory GW, Nwojo M, Kudva YC, Flemming KD, Meyer FB. Moyamoya Disease in a Primarily White, Midwestern US Population. Increased Prevalence of Autoimmune Disease. *Stroke* 2013; 44: 1997–1999.
6. Festa JR, Schwarz LR, Pliskin N, Cullum CM, Lacritz L, Charbel FT, Lazar RM. Neurocognitive dysfunction in adult moyamoya disease. *Journal of Neurology* 2010; 257: 806–815.