

# ΑΜΥΛΟΕΙΔΙΚΗ ΑΓΓΕΙΟΠΑΘΕΙΑ ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ: ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ ΚΑΙ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

*Nikolaïdis I., Natsis K., Mairiots Π., Parisis Δ., Karakostas Δ., Ioannidis Π.*

*Β' Νευρολογική Κλινική Α.Π.Θ., Π.Γ.Ν.Θ. ΑΧΕΠΑ*

## Περίληψη

Η αμυλοειδική αγγειοπάθεια του εγκεφάλου (CAA) αποτελεί μια κοινή νόσο των μικρών αγγείων, η οποία χαρακτηρίζεται από την εναπόθεση αμυλοειδούς σε αυτά και διακρίνεται σε διάφορους τύπους αναλόγως της πρωτεΐνης του αμυλοειδούς που εναποτίθεται. Η αγγειοπάθεια που προκαλείται έχει ως αποτέλεσμα την εκδήλωση ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας, ισχαιμικών εμφράκτων, άνοιας και εγκεφαλοπάθειας. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η φλεγμονώδης μορφή της νόσου καθώς πολλοί ασθενείς παρουσιάζουν θετική ανταπόκριση στην ανοσοκατασταλτική αγωγή. Η οριστική διάγνωση απαιτεί βιοψία εγκεφάλου, ωστόσο η ανάπτυξη έγκυρων διαγνωστικών κριτηρίων και σύγχρονων απεικονιστικών μεθόδων επιτρέπει να τεθεί η διάγνωση κλινικά σε ορισμένους ασθενείς, χωρίς την διενέργεια βιοψίας.

Περιγράφουμε ένα περιστατικό με πιθανή φλεγμονώδη αμυλοειδική αγγειοπάθεια του εγκεφάλου. Σκοπός της παρουσίασης είναι να επισημάνουμε μια πρόσφατα αναγνωρισμένη μορφή αμυλοειδικής αγγειοπάθειας, φλεγμονώδους αρχής, που χρήζει θεραπευτικής αντιμετώπισης με ανοσοκατασταλτική αγωγή.

**Λέξεις ευρητηρίου:** Αμυλοειδική αγγειοπάθεια εγκεφάλου, β-αμυλοειδές, αγγειακές εγκεφαλικές διαταραχές, MRI

## CEREBRAL AMYLOID ANGIOPATHY: CASE REPORT AND LITERATURE REVIEW

*Nikolaïdis I., Natsis K., Maiovis P., Parisis D., Karakostas D., Ioannidis P.*

*2<sup>nd</sup> Department of Neurology, Aristotelion University of Thessaloniki, AHEPA University Hospital, Thessaloniki*

## Abstract

The cerebral amyloid angiopathy (CAA) is a common disease of small blood vessels, characterized by amyloid deposition in these, and separated into several types depending on the amyloid protein deposited. The angiopathy induced results in the manifestation of intracerebral hemorrhage, ischemic infarct, dementia, and encephalopathy. Of particular interest is the inflammatory form of the disease, as patients show a positive response to immunosuppressive therapy. Definitive diagnosis requires brain biopsy, but the development of valid diagnostic criteria and modern imaging methods allow the diagnosis clinically in some patients without brain biopsy.

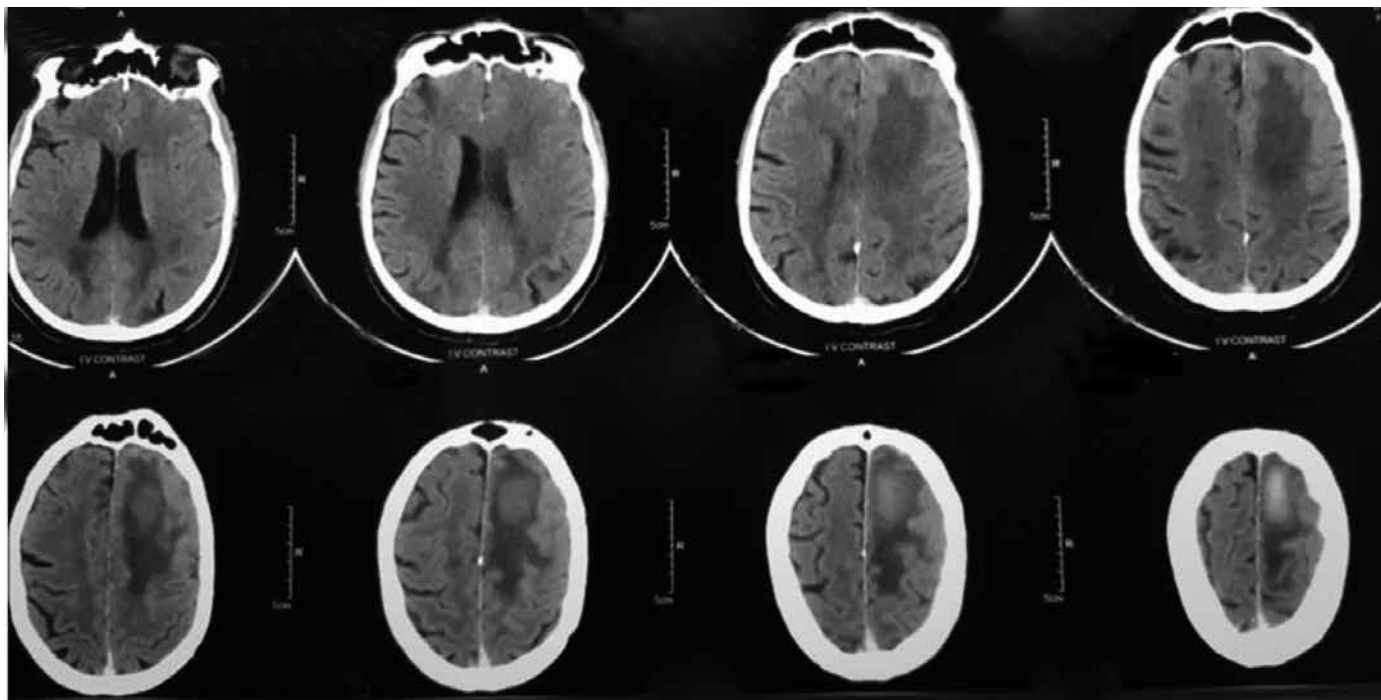
We describe an incident with possible inflammatory cerebral amyloid angiopathy. The purpose of the presentation is to highlight a recently recognized form of amyloid angiopathy requiring therapeutic treatment with immunosuppressive therapy.

**Key words:** Cerebral amyloid angiopathy, amyloid-b protein, cerebrovascular disorders, MRI

## Εισαγωγή

Η αμυλοειδική αγγειοπάθεια του εγκεφάλου (CAA) προκαλείται από την προοδευτική εναπόθεση αμυλοειδικής πρωτεΐνης στον έσω χιτώνα του τοιχώματος των μικρού και μεσαίου μεγέθους (διαμέτρου <2mm)

αρτηριών και των τριχοειδών του φλοιού του εγκεφάλου και των λεπτομηνίγγων [1]. Στη σποραδική μορφή της νόσου η εναποτιθέμενη πρωτεΐνη είναι κυρίως το β-αμυλοειδές, ενώ για τις κληρονομικές μορφές έχουν ενοχοποιηθεί άλλες πρωτεΐνες όπως

**Εικόνα 1.** CT εγκεφάλου: Υπόπικνη ευμεγέθης περιοχή μετωποβρεγματικά αριστερά με κεντρική υπέρπικνη βλάβη

η κυστατίνη, η τρανσθυρετίνη, η γελισολίνη ή ακόμα και prion πρωτεΐνες [2,3]. Κατά τη διάρκεια των τελευταίων ετών η σποραδική αμυλοειδική αγγειοπάθεια αποτέλεσε αντικείμενο εκτεταμένης έρευνας σε μεγάλα εξειδικευμένα κέντρα, με αποτέλεσμα τη σημαντική επέκταση των γνώσεων της επιστημονικής κοινότητας γύρω από αυτή τη νευρολογική οντότητα. Έτσι, από παθολογοανατομικές κυρίως μελέτες, παρατηρήθηκε πως ένα σημαντικό ποσοστό ασθενών εκτός από την εναπόθεση του β-αμυλοειδούς παρουσίαζε και στοιχεία περιαγγειακής φλεγμονώδους διεργασίας. Η παρατήρηση αυτή οδήγησε σε διεύρυνση του φάσματος της αμυλοειδικής αγγειοπάθειας και την αναγνώριση δύο ξεχωριστών υποτύπων: της cerebral amyloid angiopathy - related inflammation (CAA-ri) που χαρακτηρίζεται από περιαγγειακή μη-καταστροφική φλεγμονώδη διήθηση [4] και της Αβ-related angiitis (ABRA) όπου υπάρχει καταστροφική διατοξωματική, συνήθως κοκκιωματώδης, διήθηση από φλεγμονώδη κύτταρα και η οποία μπορεί να θεωρηθεί πως ανήκει τόσο στο φάσμα της CAA όσο και σε αυτό της πρωτοπαθούς αγγειίτιδας του ΚΝΣ [5,6].

Περιγράφουμε ένα περιστατικό με πιθανή φλεγμονώδη αμυλοειδική αγγειοπάθεια του εγκεφάλου. Σκοπός της παρουσίασης είναι να επισημάνουμε τη σπουδαιότητα της αναγνώρισης αυτής της μορφής της αμυλοειδικής αγγειοπάθειας, καθώς αυτή είναι δυνατόν να αντιμετωπιστεί με την χορήγηση ανοσοκατασταλτικής αγωγής.

### Παρουσίαση περιστατικού

Άντρας, 71 ετών, προσήλθε στην Κλινική μας

λόγω υποξείας εμφάνισης διαταραχής συμπεριφοράς (απάθεια, έλλειψη, πρωτοβουλιών, υποβολιμότητα, πτωχεία λόγου). Κατά την εισαγωγή του παρουσίαζε κλινικά αρχέγονα αντανάκλαστικά και εκτατικό πέλιμα δεξιά. Η λοιπή νευρολογική εξέταση ήταν φυσιολογική. Από το ατομικό ιστορικό του ανέφερε ΚΕΚ προ 20ετίας. Κατά τη νοσηλεία του διενεργήθηκε ΗΕΓ, αιματολογικός, απεικονιστικός και νευροψυχολογικός έλεγχος.

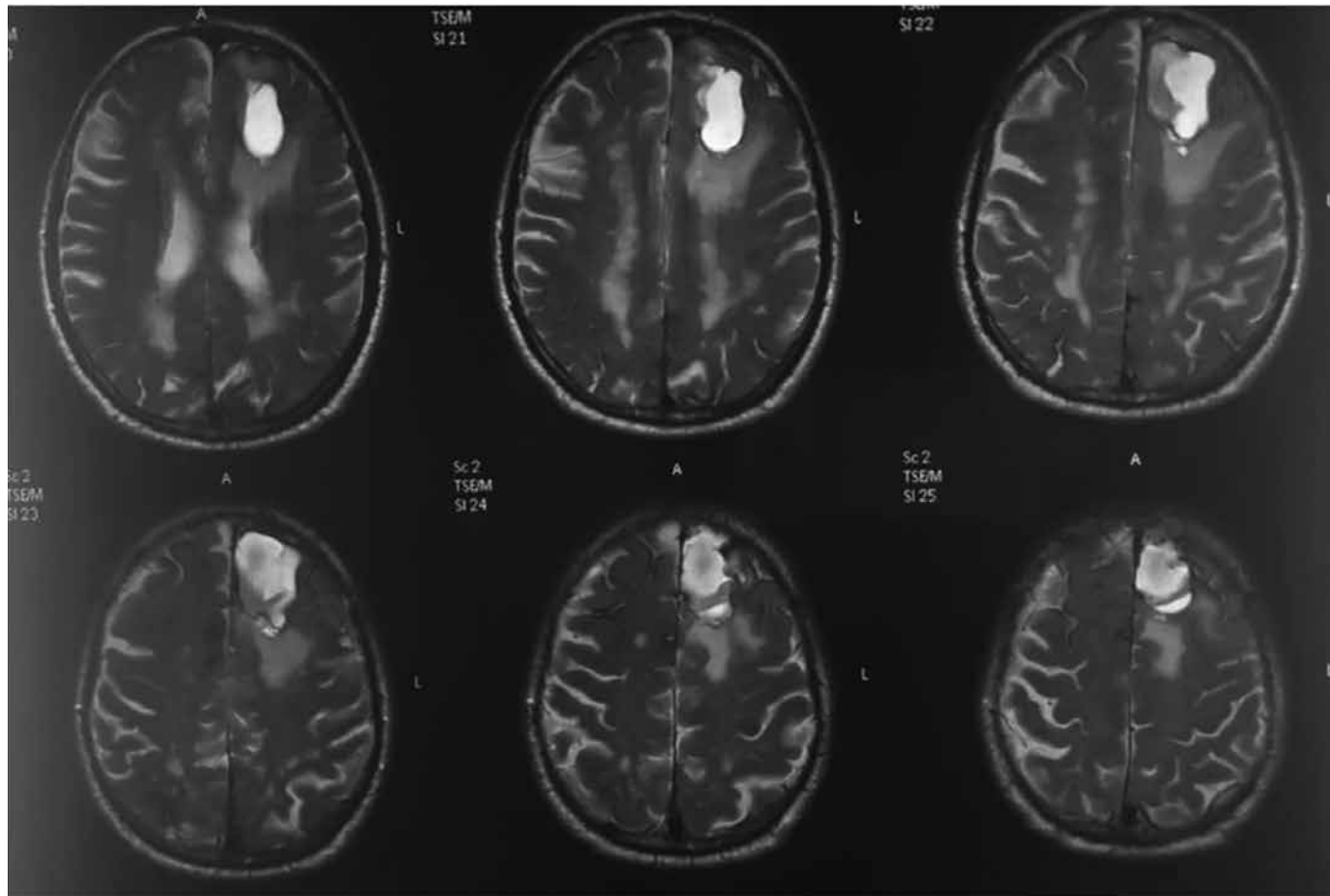
Από τον εργαστηριακό έλεγχο διαπιστώθηκε υποθυρεοειδισμός (FT4=9pmol/l, TSH=16 μIU/ml) και ο νευροψυχολογικός έλεγχος ήταν παθολογικός (ACER 54/100, FRS 50%, FBI 12, CDR-FTD 5) με κλινική – νευροψυχολογική εικόνα μετωπιαίας συνδρομής. Στο ΗΕΓ καταγράφησαν μακριές σειρές μεγάλου εύρους βραδείας ανωμαλίας συχνότητας 1.5-2.5 κ/δ στη μετωπική, μετωποκροταφική και κροταφική περιοχή του ΑΡ ημισφαιρίου.

Η απεικόνιση του εγκεφάλου στην αξονική τομογραφία ανέδειξε ασαφών ορίων υπόπικνη ευμεγέθη περιοχή μετωποβρεγματικά αριστερά με κεντρική υπέρπικνη βλάβη χωρίς εμπλουτισμό και περικοιλιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια (Εικόνα 1).

Στην συνέχεια διενεργήθηκε περαιτέρω απεικονιστικός έλεγχος με MRI εγκεφάλου, η οποία ανέδειξε την παρουσία αιμορραγικού υλικού μετωποβρεγματικά αριστερά (αιμάτωμα), με απουσία εμπλουτισμού καθώς και αλλοιώσεις λευκοεγκεφαλοπάθειας αρτηριακού τύπου περικοιλιακά και στα ημιωοειδή κέντρα (Εικόνα 2).

Τα ευρήματα του παρακλινικού ελέγχου, το ιστορικό της υποξείας εγκατάστασης διαταραχών συμπεριφοράς

**Εικόνα 2.** MRI εγκεφάλου T2 ακολουθία. Αιμάτωμα μετωποβρεγματικά αριστερά, αλλοιώσεις λευκοεγκεφαλοπάθειας περικοιλιακά και κυρίως οπίσθια. Φλοιοικές-υποφλοιοώδεις μικροαιμορραγίες



και ο αποκλεισμός άλλων αιτιών ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας, έθεσαν την υπόνοια πιθανής αμυλοειδικής εγκεφαλοπάθειας ως αιτία της ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας (Εικόνα 3).

Η διάγνωση τέθηκε καθώς ο ασθενής πληρούσε τα διαγνωστικά κριτήρια από το Boston Cerebral Amyloid Angiopathy Group (Classic and modified Boston criteria for diagnosis of CAA-related hemorrhage). Ειδικότερα ακόμη πληρούσε τα προτεινόμενα διαγνωστικά κριτήρια του φλεγμονώδους τύπου της εγκεφαλικής αμυλοειδικής αγγειοπάθειας [32] και έγινε έναρξη αγωγής με πρεδνιζολόνη 20 mg. Ο ασθενής παρουσίασε σταδιακή βελτίωση και συνέχισε να παρακολουθείται στα Τακτικά Εξωτερικά Ιατρεία της Κλινικής.

Ύστερα από 9 μήνες όμως εμφάνισε διαταραχές μνήμης υποξείας εγκατάστασης και προσήλθε για επανεκτίμηση. Νευρολογικά ο ασθενής παρουσίαζε αποπροσανατολισμό σε χρόνο και χώρο μετρίου βαθμού με θετικά αρχέγονα αντανακλαστικά, πάρεση προσωπικού νεύρου δεξιά κεντρικού τύπου και ζωηρές αντανακλάσεις δεξιά. Ο απεικονιστικός έλεγχος με αξονική τομογραφία ανέδειξε νέα ενδοεγκεφαλική

λοβιακή αιμορραγία στον αριστερό κροταφικό λοβό. Συνεχίστηκε η χορήγηση πρεδνιζολόνης και ο ασθενής εξήλθε κλινικά βελτιωμένος (Εικόνα 4).

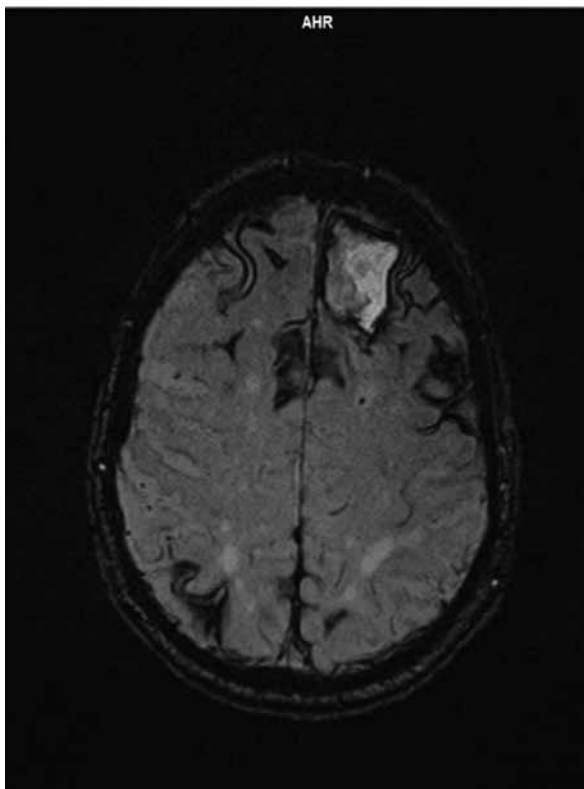
Μετά από 4 μήνες προσήλθε ξανά αναφέροντας διαταραχές όρασης οξείας εγκατάστασης. Κατά την νευρολογική εξέταση παρουσίαζε υποηλλειμματική πάρεση προσωπικού νεύρου δεξιά, θετικά αρχέγονα αντανακλαστικά, αριστερή ημιανοψία και ζωηρές αντανακλάσεις δεξιά με εκτατικό πέλημα δεξιά. Η αξονική τομογραφία εγκεφάλου ανέδειξε ευμεγέθη λοβιακή αιμορραγία ινιακά δεξιά (Εικόνα 5).

Ο ασθενής μετά την πάροδο 9 μηνών από την προηγούμενη αιμορραγία, παρουσίασε αιφνίδια αριστερή ημιπάρεση με συνοδό διαταραχή του επιπέδου συνείδησης και επισκέφθηκε άλλο νοσοκομείο της πόλης σε ημέρα γενικής εφημερίας. Στον απεικονιστικό έλεγχο που διενεργήθηκε ανεδείχθη νέα ευμεγέθη λοβιακή αιμορραγία μετωπιαία δεξιά. Ο ασθενής μετά από νοσηλεία 2 ημερών τελικά απεβίωσε.

### Παθοφυσιολογία

Η εναπόθεση του β-αμυλοειδούς στο τοίχωμα των αγγείων του εγκεφάλου προκαλεί μια σειρά από αλ-

**Εικόνα 3.** MRI εγκεφάλου SWI ακολουθίες. Παρουσία αυστηρά λοβιακών φλοιϊκών μικροαιμορραγιών οι οποίες εντοπίζονται περιφερικά και υπαρανοειδής αιμορραγία φλοιϊκά



πλαγές όπως απώλεια κυττάρων των λείων μυικών ινών των αγγείων, πάχυνση του τοιχώματός τους με συνοδό μείωση του εύρους του αυλού τους, δυσλειτουργία του ενδοθηλίου που οδηγούν τελικά σε εύθριπτα αγγεία, ευαίσθητα στο σχηματισμό μικροανευρυσμάτων και μικρορήξεων [13].

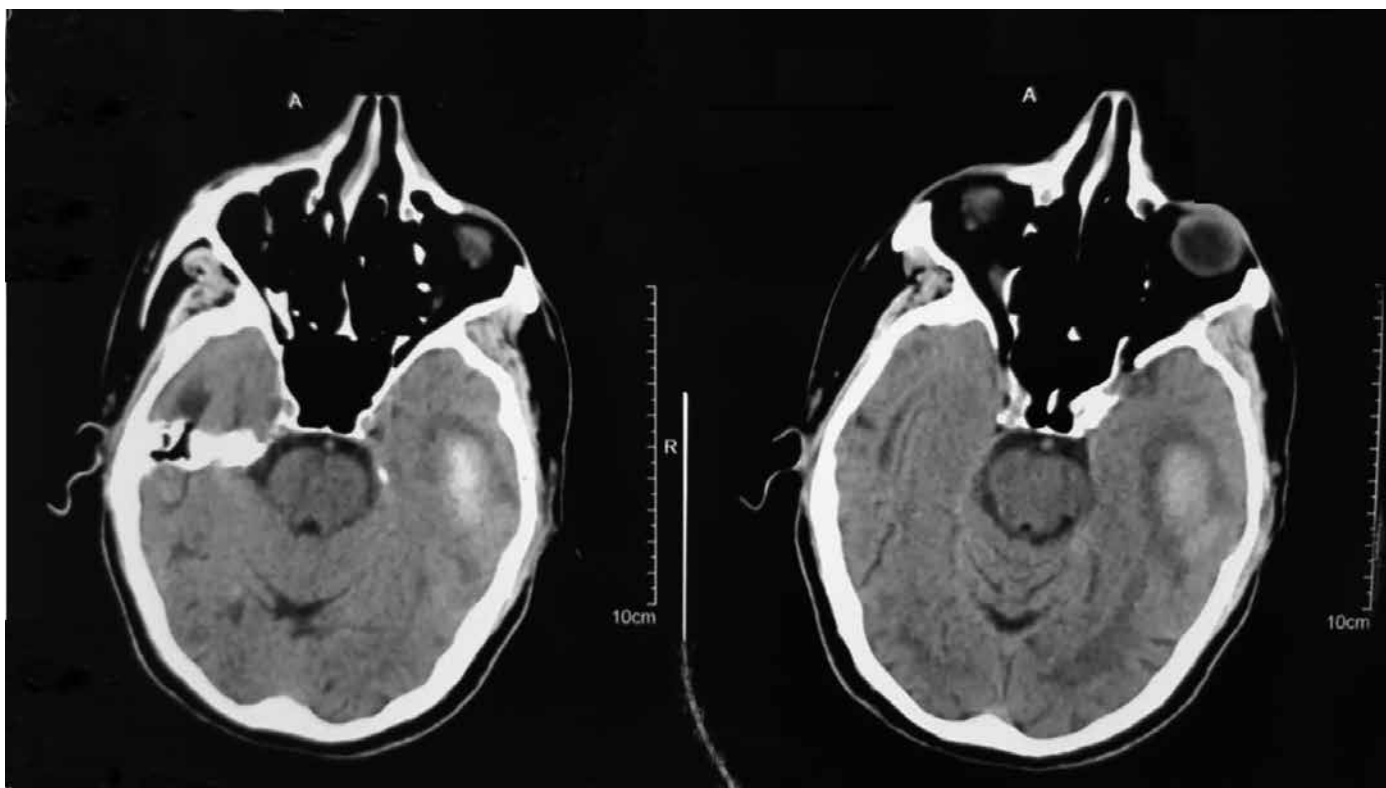
Η παθοφυσιολογία της CAA-ri δεν είναι ακόμα πλήρως κατανοητή. Αν προηγείται η εναπόθεση του β-αμυλοειδούς η οποία πυροδοτεί τη φλεγμονώδη αντίδραση ή συμβαίνει το αντίστροφο, είναι ένα ερώτημα που δυστυχώς ακόμα δεν έχει απαντηθεί. Ένα ενδιαφέρον στοιχείο είναι ότι οι ασθενείς που πάσχουν από CAA-ri παρουσιάζουν στην πλειονότητά τους το αλληλότιπο ε4 της APOE και συγκεκριμένα τον γονότυπο ε4/ε4, γεγονός που οδήγησε στην υπόθεση πως η ισομορφή ε4 της APOE συσχετίζεται με την πυροδότηση της φλεγμονώδους αντίδρασης πιθανώς μέσω ενεργοποίησης του συμπληρώματος ή της μικρογλοίας[4,7]. Μία διαφορετική αλληλότιπο ενδιαφέρουσα υπόθεση για την παθογένεια της νόσου είναι η εκλεκτική αυτοάνοση αντίδραση μέσω αυτοαντισωμάτων έναντι του β-αμυλοειδούς που εδράζει στα αγγεία του εγκεφάλου [8].

#### Κλινικές εκδηλώσεις

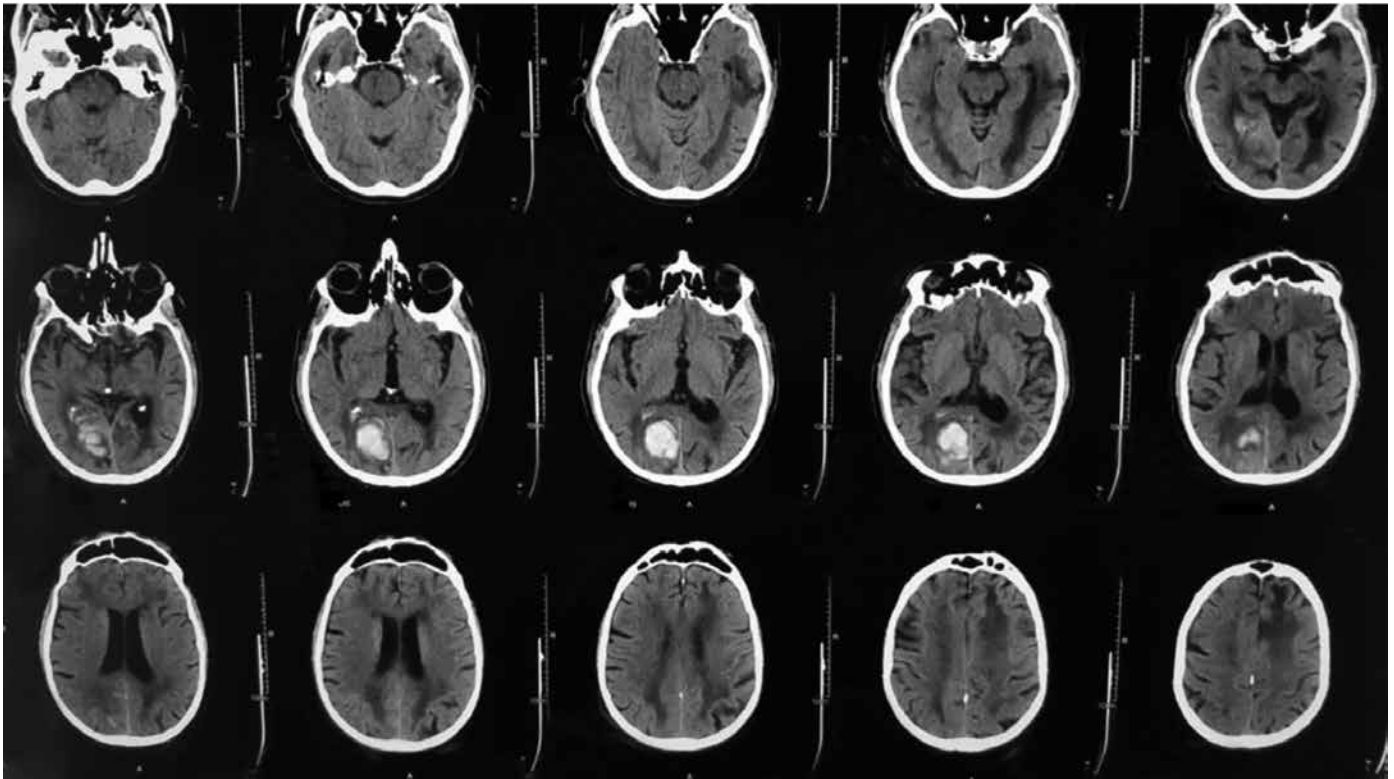
Τα κλινικά χαρακτηριστικά της CAA μπορούν να κατηγοριοποιηθούν σε πέντε βασικούς άξονες:

1. Συμπτωματικές, συνήθως λοβιακές, ενδοεγκεφαλικές αιμορραγίες.

**Εικόνα 4.** CT εγκεφάλου: ενδοεγκεφαλική λοβιακή αιμορραγία στον αριστερό κροταφικό λοβό



**Εικόνα 5.** CT εγκεφάλου: ενδοεγκεφαλική λοβιακή αιμορραγία στον δεξιό ινιακό λοβό



2. Ατραυματικές φλοιϊκές υπαραχνοειδείς αιμορραγίες.

3. Παροδικά νευρολογικά συμπτώματα, γνωστά και ως amyloid spells.

4. Ισχαιμικά μικροέμφρακτα.

5. Γνωστική έκπτωση και άνοια.

Ενώ οι ενδοεγκεφαλικές αιμορραγίες υπερτασικής αιτιολογίας εντοπίζονται κυρίως στην περιοχή των βασικών γαγγλίων, του θαλάμου, της γέφυρας και της παρεγκεφαλίδας, οι σχετιζόμενες με την CAA ενδοεγκεφαλικές αιμορραγίες έχουν συνήθως λοβιακή κατανομή, προτιμώντας μάλιστα κυρίως τον ινιακό και κροταφικό λοβό και λιγότερο το μετωπιαίο και το βρεγματικό [11]. Είναι ακόμη άγνωστο για ποιο λόγο η αμυλοειδική αγγειοπάθεια δείχνει αυτή την προτίμηση στις οπίσθιες περιοχές του εγκεφάλου αλλιώς εικάζεται πως λόγω της αυξημένης κυρτότητας των μικρών αρτηριών στον ινιακό λοβό εμποδίζεται η ομαλή αγγειακή παροχέτευση οδηγώντας έτσι στην εμφάνιση της αιμορραγίας [12]. Επιπρόσθετα, η ύπαρξη πολλαπλών ταυτόχρονων λοβιακών αιμορραγιών είναι ενδεικτική της CAA, ενώ παράλληλα υπάρχει αυξημένος κίνδυνος επανεμφάνισης της αιμορραγίας, συνήθως στον ίδιο λοβό, σε ποσοστό 10% ανά έτος [13].

Η CAA αποτελεί τη συχνότερη αιτία ατραυματικής φλοιϊκής υπαραχνοειδούς αιμορραγίας, ειδικά σε ηλικιωμένους ασθενείς [14]. Σε αντίθεση με τις ανευρυσματικές υπαραχνοειδείς αιμορραγίες που εντοπίζονται κυρίως στις δεξαμενές της βάσης του

εγκεφάλου, οι σχετιζόμενες με CAA υπαραχνοειδείς αιμορραγίες αφορούν συνηθέστερα την κυρτότητα των ημισφαιρίων και μπορεί να είναι ασυμπτωματικές ή να εκδηλώνονται κλινικά με τη μορφή παροδικών νευρολογικών συμπτωμάτων (amyloid spells). Τα amyloid spells είναι επαναλαμβανόμενα και στερεότυπα επεισόδια βραχείας διάρκειας (<30 min), που μπορεί να αφορούν αισθητικά φαινόμενα (παραισθησίες), κινητικά φαινόμενα (κίνηση μέλους – limb shaking) ή οπτικά φαινόμενα παρόμοια με την ημικρανική αύρα, που οφείλονται είτε σε επιληπτόμορφη δραστηριότητα είτε στο φαινόμενο της φλοιϊκής εξαπλούμενης καταστολής[13]. Πιστεύεται ότι πιθανώς αποτελούν προάγγελο λοβιακών αιμορραγιών και για το λόγο αυτό είναι πολύ σημαντική η διαφοροδιάγνωσή τους από παροδικά ισχαιμικά επεισόδια (TIAs) ώστε να αποφευχθεί η χορήγηση αντιαιμοπεταλιακών παραγόντων που θα μπορούσαν να επιδεινώσουν μια ενδεχόμενη μελλοντική αιμορραγία.

Η γνωστική έκπτωση παρατηρείται κυρίως στις σοβαρές μορφές CAA και αφορά την ταχύτητα της αντίληψης και την επεισοδιακή μνήμη, ενώ μένουν σχετικά ανέπαφες η εννοιολογική μνήμη, η μνήμη εργασίας και η οπτικοχωρική αντίληψη [15].

Εν αντιθέσει με την κλασσική CAA χωρίς φλεγμονή, όπου η έκπτωση των νοητικών λειτουργιών είναι ηπιότερη και βραδύτερη, η κύρια κλινική εκδήλωση της CAA-ri είναι η υποξεία ταχέως εξελισσόμενη ανοϊκή συνδρομή[4]. Επιπρόσθετες κλινικές εκδηλώσεις της CAA-ri αποτελούν η κεφαλαλγία,

**Πίνακας 1.** Επιδράσεις των νεότερων αντιεπιληπτικών στον οστικό μεταβολισμό

Κύρια κλινική εκδήλωση	CAA	CAA-ri
Ενδοεγκεφαλική αιμορραγία	94%	0%
Γνωστική έκπτωση	3%	43%
Επιληπτικές κρίσεις	3%	57%

οι επιληπτικές κρίσεις, η διαταραχή συμπεριφοράς, η διαταραχή βάρδισης και εστιακά νευρολογικά ελλείμματα όπως ημιπάρεση, αφασία, αγνωσία, αταξία, ελλείμματα των οπτικών πεδίων και υπαισθησία [9,10]. Οι σημαντικότερες διαφορές αναφορικά με την κύρια κλινική εκδήλωση ανάμεσα στη φλεγμονώδη και τη μη-φλεγμονώδη CAA σε μια σειρά 41 ασθενών των Eng et al συνοψίζονται στον πίνακα 1.

Σπανιότερα, η αμυλοειδική αγγειοπάθεια, φλεγμονώδης ή μη, μπορεί να εμφανιστεί με τη μορφή αναστρέψιμης λευκοεγκεφαλοπάθειας καθιστώντας έτσι δύσκολη τη διαφοροδιάγνωση από το σύνδρομο της αναστρέψιμης οπίσθιας εγκεφαλοπάθειας (PRES) [16,17].

### Νευροαπεικόνιση

Τα απεικονιστικά ευρήματα της CAA είναι χαρακτηριστικά και μπορούν να αποτελέσουν οδηγό για τη σωστή διάγνωση της. Εκτός από τις μεγάλες λοβιακές αιμορραγίες που θέτουν την υποψία της νόσου, σημαντική είναι η ανεύρεση μικροαιμορραγιών στο εγκεφαλικό παρέγχυμα, οι οποίες μάλιστα απεικονίζονται μόνο στις ειδικές ακολουθίες T2\* ή SWI της μαγνητικής τομογραφίας. Επειδή οι συγκεκριμένες ακολουθίες δεν αποτελούν μέρος του απεικονιστικού πρωτοκόλλου στα περισσότερα ακτινολογικά εργαστήρια, είναι πολύ σημαντικό να ζητούνται οι συγκεκριμένες ακολουθίες επί κλινικής υποψίας αμυλοειδικής αγγειοπάθειας. Η τοπογραφική εμφάνιση των μικροαιμορραγιών ακολουθεί αυτή των μεγάλων αιμορραγιών. Πιο συγκεκριμένα ενώ οι μικροαιμορραγίες υπερτασικής αιτιολογίας εντοπίζονται κυρίως στα βασικά γάγγλια, το θάλαμο και τη γέφυρα, αυτές που οφείλονται σε CAA έχουν κυρίως λοβιακή εντόπιση και μάλιστα εντοπίζονται κυρίως στις περιοχές με τη μεγαλύτερη συγκέντρωση β-αμυλοειδούς [25,27].

Ένα ακόμη σημαντικό ακτινολογικό χαρακτηριστικό της CAA είναι η τραυματική φλοιική υπαραχνοειδής αιμορραγία η οποία, όπως αναφέρθηκε και προηγουμένως, αφορά κυρίως την κυρτότητα των ημισφαιρίων και πολλές φορές μπορεί να αποτελεί και την πρώτη εκδήλωση της αμυλοειδικής αγγειοπάθειας [18]. Πολλοί επαναλαμβανόμενα επεισόδια φλοιικών υπαραχνοειδών αιμορραγιών οδηγούν σε συσσώρευση και εναπόθεση αιμοσιδηρίνης στο φλοιό της κυρτότητας των ημισφαιρίων, προκαλώντας έτσι την εμφάνιση φλοιικής επιπολής αιμοσιδήρωσης, που

αποτελεί ένα ακόμη απεικονιστικό χαρακτηριστικό της CAA και παρουσιάζεται ως περιοχές χαμηλού σήματος και γυροειδούς μορφολογίας στην κυρτότητα του εγκεφαλικού φλοιού, στις ακολουθίες T2\* [28].

Άλλα δύο τυπικά χαρακτηριστικά της CAA είναι η λευκοεγκεφαλοπάθεια και τα ισχαιμικά μικροέμφρακτα. Η λευκοεγκεφαλοπάθεια της CAA εμφανίζεται ως συρρέουσες εστίες υψηλού σήματος στις T2 και FLAIR ακολουθίες, περικοιλιακά και υποφλοιωδώς αφήνοντας ελεύθερες τις υποφλοιώδεις U ίνες, κυρίως στις οπίσθιες – ινιακές περιοχές, ενώ τα ισχαιμικά μικροέμφρακτα αποτελούν περιοχές υψηλού σήματος στις DWI ακολουθίες υποφλοιωδώς, που συχνά είναι ασυμπτωματικές [13].

Η ύπαρξη διευρυσμένων περιαγγειακών χώρων στα ημισοειδή κέντρα είναι ένα ακόμη απεικονιστικό χαρακτηριστικό που έχει συνδεθεί με την CAA και μπορεί να αποτελέσει έναν χρήσιμο απεικονιστικό βιοδείκτη στη διαγνωστική φαρέτρα του νευρολόγου [29].

Επιπλέον για την CAA-ri μπορεί να υπάρχουν απεικονιστικά ευρήματα που ομοιάζουν με χωροκατακτητική εξεργασία και εμφανίζονται ως διηθητική βλάβη με ήπια φαινόμενα μάζας και χωρίς εμπλουτισμό, δυσχεραίνοντας ακόμη περισσότερο τη σωστή διάγνωση [30].

### Διαφορική διάγνωση

Η διαφορική διάγνωση της CAA περιλαμβάνει την ενδοεγκεφαλική αιμορραγία υπερτασικής αιτιολογίας, το σύνδρομο της αναστρέψιμης οπίσθιας εγκεφαλοπάθειας (PRES), τα παροδικά ισχαιμικά επεισόδια, ενώ ειδικότερα η CAA-ri πρέπει να διαφοροδιαγνωσθεί από λοιμώξεις του ΚΝΣ (κυρίως την PML), τη νευροσαρκοείδωση και νεοπλασίες, όπως το λέμφωμα του ΚΝΣ και η καρκινωμάτωσης μηνιγγίτιδα [9]. Αν και η οριστική διάγνωση τόσο της CAA όσο και της CAA-ri τίθεται μόνο με βιοψία εγκεφάλου, όπου αναγνωρίζεται η εναπόθεση του β-αμυλοειδούς στη χρώση με το ερυθρό του Κονγκό, εντούτοις έχουν προταθεί διαγνωστικά κριτήρια για τη διάγνωση τους, τα οποία παρατίθενται στους πίνακες 2 και 3.

Διάφοροι βιοδείκτες έχουν αναγνωριστεί για να χρησιμοποιηθούν ως διαγνωστικά εργαλεία για την CAA. Ανάμεσά τους σημαντική αξία φαίνεται να έχει η ανεύρεση σημαντικά χαμηλών επιπέδων του Αβ40 και του Αβ42 στο ENY ασθενών με πιθανή CAA σε σύγκριση με υγιείς αλλά και ασθενείς με νόσο του

**Πίνακας 2.** Κλασσικά και τροποποιημένα κριτήρια για τη διάγνωση της εγκεφαλικής αμυλοειδικής αγγειοπάθειας από το Boston Cerebral Amyloid Angiopathy Group

<b>ΣΙΓΟΥΡΗ CAA</b>
<p>Νεκροτομική εξέταση με ευρήματα</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Λοβιακή, φλοιική ή φλοιο-υποφλοιώδης αιμορραγία</li> <li>• Σοβαρή CAA με αγγειοπάθεια</li> <li>• Απουσία άλλης διαγνωστικής βλάβης</li> </ul>
<b>ΠΙΘΑΝΗ CAA ΜΕ ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ</b>
<p>Κλινική και ιστολογική (από αφαιρεθείσα αιμορραγία ή βιοψία εγκεφάλου) εξέταση με ευρήματα</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Λοβιακή, φλοιική ή φλοιο-υποφλοιώδης αιμορραγία</li> <li>• Κάποιου βαθμού CAA στο ιστολογικό παρασκεύασμα</li> <li>• Απουσία άλλης διαγνωστικής βλάβης</li> </ul>
<b>ΠΙΘΑΝΗ CAA</b>
<p>Κλινική και απεικονιστική (MRI ή CT) εξέταση με ευρήματα</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Πολλαπλές αιμορραγίες περιορισμένες σε λοβιακές, φλοιικές ή φλοιο-υποφλοιώδεις περιοχές (περιλαμβάνονται και παρεγκεφαλιδικές αιμορραγίες)</li> <li>• Ηλικία &gt; 55 ετών</li> <li>• Απουσία άλλης αιτιολογίας των αιμορραγιών</li> </ul>
<b>ΔΥΝΑΤΗ CAA</b>
<p>Κλινική και απεικονιστική (MRI ή CT) εξέταση με ευρήματα Μονήρης λοβιακή, φλοιική ή φλοιο-υποφλοιώδης αιμορραγία Ηλικία &gt; 55 ετών Απουσία άλλης αιτιολογίας της αιμορραγίας</p>

**Πίνακας 3.** Διαγνωστικά κριτήρια της φλεγμονώδους εγκεφαλικής αμυλοειδικής αγγειοπάθειας

<b>Διάγνωση</b>	<b>Κριτήρια</b>
<b>Πιθανή CAA-ri</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Ηλικία &gt;40 χρονών.</li> <li>2. Παρουσία &gt;1 από τα παρακάτω κλινικά χαρακτηριστικά: κεφαλαλγία, έκπτωση επιπέδου συνείδησης, διαταραχή συμπεριφοράς ή εστιακή νευρολογική σημειολογία και επιληπτικές κρίσεις, που δεν οφείλονται σε οξεία ενδοεγκεφαλική αιμορραγία.</li> <li>3. Μονήρης ή πολυεστιακές περιοχές υψηλού σήματος στη μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου (φλοιο-υποφλοιώδεις ή εν τω βάθει) που είναι ασύμμετρες και επεκτείνονται στην υποφλοιώδη λευκή ουσία. Η ασύμμετρία δεν οφείλεται σε παλαιά ενδοεγκεφαλική αιμορραγία.</li> <li>4. Παρουσία &gt;1 από τις παρακάτω φλοιο-υποφλοιώδεις αιμορραγικές βλάβες: εγκεφαλικές μακροαιμορραγίες, εγκεφαλικές μικροαιμορραγίες ή επιπολής φλοιική αιμοσιδήρωση.</li> <li>5. Απουσία κακοήθειας, λοίμωξης ή άλλης αιτιολογίας.</li> </ol>
<b>Δυνατή CAA-ri</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Ηλικία &gt;40 ετών.</li> <li>2. Παρουσία &gt;1 από τα παρακάτω κλινικά χαρακτηριστικά: κεφαλαλγία, έκπτωση επιπέδου συνείδησης, διαταραχή συμπεριφοράς ή εστιακή νευρολογική σημειολογία και επιληπτικές κρίσεις, που δεν οφείλονται σε οξεία ενδοεγκεφαλική αιμορραγία.</li> <li>3. Περιοχές υψηλού σήματος στη μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου που επεκτείνονται στην υποφλοιώδη λευκή ουσία.</li> <li>4. Παρουσία &gt;1 από τις παρακάτω φλοιο-υποφλοιώδεις αιμορραγικές βλάβες: εγκεφαλικές μακροαιμορραγίες, εγκεφαλικές μικροαιμορραγίες ή επιπολής φλοιική αιμοσιδήρωση.</li> <li>5. Απουσία κακοήθειας, λοίμωξης ή άλλης αιτιολογίας.</li> </ol>

Alzheimer [19]. Επιπλέον έχει βρεθεί πως τα επίπεδα της φωσφορυλιωμένης του αλβύ και της ολικής του πρωτεΐνης είναι υψηλότερα σε ασθενείς με CAA σε σχέση με τους υγιείς αλβύ χαμηλότερα σε σχέση με τους ασθενείς με νόσο Alzheimer [19,20]. Τέλος σημαντικό ρόλο στην πρόληψη αναγνώριση της CAA-ri μπορεί να διαδραματίσει η ανεύρεση στο ENY των ειδικών αντι-Αβ αυτοαντισωμάτων [8].

### Θεραπευτική προσέγγιση

Η θεραπευτική προσέγγιση των ασθενών με CAA έχει τρεις βασικούς στόχους:

- την αντιμετώπιση των αιμορραγιών στην οξεία φάση,
- την πρόληψη για την αποφυγή νέων αιμορραγικών συμβαμάτων,
- την ειδική αντι-αμυλοειδική αγωγή που βρίσκεται ακόμη σε πειραματικό στάδιο.

Για την αντιμετώπιση των οξέων αιμορραγιών σε ασθενείς με CAA δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες και ακολουθούνται οι ίδιες οδηγίες που ισχύουν και για τις αιμορραγίες υπερτασικής αιτιολογίας. Έτσι το πιο σημαντικό βήμα είναι η επιθετική αντιμετώπιση της υπέρτασης και ο έλεγχος της αρτηριακής πίεσης στα επιθυμητά επίπεδα (ΣΑΠ <140mmHg) [21]. Η νευροχειρουργική παρέμβαση, όπου δεν υπάρχουν ισχυρές αντενδείξεις, είναι σχετικά ασφαλής, ενώ παράγοντες κινδύνου για δυσμενή μετεχειρητική πορεία αποτελούν η ηλικία άνω των 75 ετών, η ενδοκοιλιακή επέκταση της αιμορραγίας και η άνοια [22].

Για την αποφυγή νέων αιμορραγιών θα πρέπει να υπάρχει αυστηρός έλεγχος της αρτηριακής πίεσης, ενώ θα πρέπει να αποφεύγεται ή και να διακόπτεται η χορήγηση αντιπηκτικών ή αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων, λαμβάνοντας φυσικά υπόψη τη σχέση οφέλους-κινδύνου.

Οι αντι-αμυλοειδικές θεραπείες, όπως το ponezumab, που βρίσκονται ακόμα σε πειραματικό στάδιο, είναι μονωκλωνικά αντισώματα που συνδέονται με το καρβοξυλικό άκρο του Αβ40, δεσμεύοντας έτσι το β-αμυλοειδές που βρίσκεται στο εγκεφαλικό παρέγχυμα [23]. Πρόκειται για μια πολύ υποσχόμενη θεραπεία που μένει να αποδειχτεί η αποτελεσματικότητά και η ασφάλειά της.

Ειδικότερα για την CAA-ri είναι πολύ σημαντική η όσο το δυνατόν πιο έγκαιρη διάγνωση διότι υπάρχουν ενδείξεις πως οι ασθενείς αυτοί απαντούν καλά σε ανοσοκατασταλτική αγωγή [9]. Τα κορτικοστεροειδή σε μεγάλες δόσεις είναι η πιο συχνά χρησιμοποιούμενη αγωγή, αν και δεν έχει ακόμα καθοριστεί σαφές δοσολογικό σχήμα. Ο ακριβής μηχανισμός δράσης των κορτικοστεροειδών στην CAA-ri δεν είναι γνωστός. Μια υπόθεση είναι ότι μειώνουν τις φλεγμονώδεις επιδράσεις του β-αμυλοειδούς μέσω της αύξησης των επιπέδων της IL-6 και της μεταίληρωπρωτεΐνης-2 εντός των λείων μυικών κυττάρων των εγκεφαλικών

αγγείων [26]. Άλλα ανοσοκατασταλτικά που έχουν χρησιμοποιηθεί και έχουν δείξει καλά αποτελέσματα όσον αφορά την κλινική βελτίωση των ασθενών, είναι η κυκλοφωσφαμίδη, η μεθοτρεξάτη και η αζαθειοπρίνη [10]. Εκτός όμως από την κλινική βελτίωση των ασθενών που έλαβαν ανοσοκατασταλτική αγωγή, έχει παρατηρηθεί και απεικονιστική βελτίωση των ευρημάτων που αφορά στη μείωση των μικροαιμορραγιών [24].

### Συμπεράσματα

Σε παθολογοανατομικά ευρήματα η αμυλοειδική αγγειοπάθεια του εγκεφάλου ανευρίσκεται στο 23% έως 57% σε ασυμπτωματικούς ηλικιωμένους ασθενείς [31]. Η ενδοεγκεφαλική αιμορραγία ως κλινική εκδήλωση της αμυλοειδικής αγγειοπάθειας, αποτελεί το 10-34% του συνόλου των ενδοεγκεφαλικών αιμορραγιών και εμφανίζεται τυπικά στην όγδοη δεκαετία της ζωής. Είναι συνήθως λοβιακή σε εντόπιση, συχνά πολυεστιακή και τείνει να υποτροπιάζει συχνότερα από την ενδοεγκεφαλική αιμορραγία υπερτασικής αιτιολογίας. Η CAA-ri αποτελεί υπότυπο της CAA, η οποία εκδηλώνεται κλινικά με οξεία ή υποξεία έναρξη κεφαλαλγίας, γνωστικών και συμπεριφορικών αλλαγών, επιληπτικές κρίσεις και εστιακών νευρολογικών ελλειμμάτων.

Η διάγνωση τίθεται μόνο με την βιοψία εγκεφάλου, ωστόσο πρέπει να υπάρχει αυξημένη κλινική υποψία σε ασθενείς άνω των 60 ετών που εμφανίζουν υποτροπιάζουσες λοβιακές αιμορραγίες που δεν οφείλονται σε άλλη αιτία. Στη διάγνωση της πιθανούς αμυλοειδικής αγγειοπάθειας του εγκεφάλου βοηθά η MRI εγκεφάλου με ακολουθίες Susceptibility-weighted images και gradient echo T2\*, οι οποίες είναι χρήσιμες στην ανίχνευση λοβιακών μικροαιμορραγιών, φλοιϊκής υπαρχνοειδούς αιμορραγίας και φλοιϊκής αιμοσιδήρωσης. Η υψηλή κλινική υποψία και η εφαρμογή των διαγνωστικών κριτηρίων βοηθά στην έγκαιρη αναγνώριση των ασθενών με την φλεγμονώδη μορφή της CAA. Τα ανοσοκατασταλτικά αποτελούν θεραπεία εκλογής, χωρίς ωστόσο να υπάρχουν ακόμα επαρκή στοιχεία για τα ποια σχήματα επιδρούν καλύτερα στο μηχανισμό της πάθησης.

### Βιβλιογραφία

1. Vinters HV. Cerebral amyloid angiopathy. A critical review. *Stroke* 1987;18:311e24.
2. Masahito Yamada. Cerebral Amyloid Angiopathy: Emerging Concepts. *Journal of Stroke* 2015;17(1):17-30.
3. Revesz T, Holton JL, Lashley T, Plant G, Frangione B, Rostagno A, Ghiso J. Genetics and molecular pathogenesis of sporadic and hereditary cerebral amyloid angiopathies. *Acta Neuropathol* 2009; 118: 115-30.
4. Eng JA, Frosch MP, Choi K, Rebeck GW, Greenberg



- SM. Clinical manifestations of cerebral amyloid angiopathy-related inflammation. *Ann Neurol* 2004;55:250-256.
5. Scolding NJ, Joseph F, Kirby PA, et al. Ab-related angiitis: primary angiitis of the central nervous system associated with cerebral amyloid angiopathy. *Brain* 2005; 128:500-515.
  6. Salvarani C, Hunder GG, Morris JM, Brown RD Jr, Christianson T, Giannini C. A $\beta$ -related angiitis: comparison with CAA without inflammation and primary CNS vasculitis. *Neurology*. 2013 Oct 29;81(18):1596-603.
  7. Keene CD, Cudaback E, Li X, Montine KS, Montine TJ. Apolipoprotein E isoforms and regulation of the innate immune response in brain of patients with Alzheimer's disease. *Curr Opin Neurol*. 2011 Dec;21(6):920-8.
  8. Piazza F, Greenberg SM, Savoirdo M, Gardinetti M, Chiapparini L, Raicher I, Nitrini R, Sakaguchi H, Brioschi M, Billo G, Colombo A, Lanzani F, Piscoquito G, Carriero MR, Giaccone G, Tagliavini F, Ferrarese C, DiFrancesco JC. Anti-amyloid  $\beta$  autoantibodies in cerebral amyloid angiopathy-related inflammation: implications for amyloid-modifying therapies. *Ann Neurol*. 2013 Apr;73(4):449-58.
  9. Chung KK, Anderson NE, Hutchinson D, Synek B, Barber PA. Cerebral amyloid angiopathy related inflammation: three case reports and a review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011 Jan;82(1):20-6.
  10. Castro Caldas A, Silva C, Albuquerque L, Pimentel J, Silva V, Ferro JM. Cerebral Amyloid Angiopathy Associated with Inflammation: Report of 3 Cases and Systematic Review. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2015 Sep;24(9):2039-48.
  11. Rosand J, Muzikansky A, Kumar A, et al. Spatial clustering of hemorrhages in probable cerebral amyloid angiopathy. *Ann Neurol* 2005;58:459e62.
  12. Attems J, Jellinger K, Thal DR, et al. Review: sporadic cerebral amyloid angiopathy. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2011;37:75e93.
  13. Andreas Charidimou, Qiang Gang, David J Werring. Sporadic cerebral amyloid angiopathy revisited: recent insights into pathophysiology and clinical spectrum. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012 Feb;83(2):124-37.
  14. Khurram A, Kleinig T, Leyden J. Clinical associations and causes of convexity subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 2014;45:1151-3.
  15. Arvanitakis Z, Leurgans SE, Wang Z, et al. Cerebral amyloid angiopathy pathology and cognitive domains in older persons. *Ann Neurol* 2011;69:320e7.
  16. Oh U, Gupta R, Krakauer JW, Khandji AG, Chin SS, ElkindMS Reversible leukoencephalopathy associated with cerebral amyloid angiopathy. *Neurology*. 2004 Feb 10;62(3):494-7.
  17. Marcelo D. Mendonca, MD, Andre Caetano, MD, Miguel Pinto, MD, Vera Cruz e Silva, MD, Miguel Viana-Baptista, MD, PhD Stroke-Like Episodes heralding a Reversible Encephalopathy: Microbleeds as the Key to the Diagnosis of Cerebral Amyloid Angiopathy-Related Inflammation A Case Report and Literature Review *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2015 Sep;24(9):e245-50.
  18. Murthy R. Chamarthy, Yogesh Kumar, Michael D. Meszaros, Ankit Shah, Mark A. Rosovsky Isolated Central Sulcus Hemorrhage: A Rare Presentation Most Frequently Associated with Cerebral Amyloid Angiopathy Case Reports in Radiology Volume 2012 (2012), Article ID 574849.
  19. Verbeek MM, Kremer BPH, Rikkert MO, van Domburg PHMF, Skehan ME, Greenberg SM. Cerebrospinal Fluid Amyloid  $\beta$ 40 Is Decreased in Cerebral Amyloid Angiopathy. *Annals of neurology*. 2009;66(2):245-249.
  20. Renard D, Castelnovo G, Wacogne A, Le Floch A, Thouvenot E, Mas J, Gabelle A, Labauge P, Lehmann S. Interest of CSF biomarker analysis in possible cerebral amyloid angiopathy cases defined by the modified Boston criteria. *J Neurol*. 2012 Nov;259(11):2429-33.
  21. Morgenstern LB, Hemphill JC 3rd, Anderson C, et al. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2010;41:2108e29.
  22. Zhang Y, Wang X, Schultz C, Lanzino G, Rabinstein AA. Postoperative outcome of cerebral amyloid angiopathy-related lobar intracerebral hemorrhage: case series and systematic review. *Neurosurgery*. 2012 Jan;70(1):125-30.
  23. La Porte SL, Bollini SS, Lanz TA, Abdiche YN, Rusnak AS, Ho WH, et al. Structural basis of C-terminal  $\beta$ -amyloid peptide binding by the antibody ponzumab for the treatment of Alzheimer's disease. *J Mol Biol* 2012;421:525-536.
  24. Andreas Träschótz, MD, Theophilos Tzaridis, MD, Arndt-Hendrik Penner, MD, Klaus Kuchelmeister, MD, Horst Urbach, MD, Elke Hattingen, MD, Michael T. Heneka, MD. Reduction of microbleeds by immunosuppression in a patient with Ab-related vascular inflammation. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2015;2:e165.
  25. Greenberg SM, Vernooij MW, Cordonnier C, et al. Cerebral microbleeds: a guide to detection and interpretation. *Lancet Neurol* 2009;8:165e74.
  26. Previti ML, Zhang W, Van Nostrand WE. Dexamethasone diminishes the pro-inflammatory and cytotoxic effects of amyloid beta-protein in cerebrovascular smooth muscle cells. *J Neuroinflammation*. 2006;3:18.
  27. Dierksen GA, Skehan ME, Khan MA, et al. Spatial relation between microbleeds and amyloid

- deposits in amyloid angiopathy. *Ann Neurol* 2010;68:545e8.
28. Linn J, Herms J, Dichgans M, et al. Subarachnoid hemosiderosis and superficial cortical hemosiderosis in cerebral amyloid angiopathy. *AJNR Am J Neuroradiol* 2008;29:184e6.
29. Charidimou A, Jaunmuktane Z, Baron JC, Burnell M, Varlet P, Peeters A, et al. White matter perivascular spaces: an MRI marker in pathology-proven cerebral amyloid angiopathy? *Neurology* 2014;82:57-62.
30. Ronsin S, Deiana G, Geraldo AF, Durand-Dubief F, Thomas-Maisonneuve L, Formaglio M, Desestret V, Meyronet D, Nighoghossian N, Berthezène Y, Honnorat J, Ducray F. Pseudotumoral presentation of cerebral amyloid angiopathy-related inflammation *Neurology*. 2016 Feb 5. pii: 10.1212/WNL.0000000000002444.
31. Coria F, Rubio I. Cerebral amyloid angiopathies. *Neuropathol Appl Neurobiol* 1996;22:216-27.
32. Auriel E, Charidimou A, Gurol ME, Ni J, Van Etten ES, Martinez-Ramirez S, Boulouis G, Piazza F, DiFrancesco JC, Frosch MP, Pontes-Neto OV, Shoamanesh A, Reijmer Y, Vashkevich A, Ayres AM, Schwab KM, Viswanathan A, Greenberg SM. Validation of Clinicoradiological Criteria for the Diagnosis of Cerebral Amyloid Angiopathy-Related Inflammation. *JAMA Neurol*. 2016 Feb 1;73(2):197-202.