

Udar krwotoczny w przebiegu mózgowej angiopatii amyloidowej

Mariusz Szydło, Agata Rojek, Paweł Szewczyk, Anna Zimny, Joanna Bładowska, Maria Ejma, Sławomir Budrewicz, Magdalena Koszewicz

Katedra i Klinika Neurologii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu
Zakład Radiologii Ogólnej, Zabiegowej i Neuroradiologii Katedry Radiologii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu

STRESZCZENIE

Mózgowa angiopatia amyloidowa (CAA, *cerebral amyloid angiopathy*) jest schorzeniem zwyrodnieniowym naczyń, w którym dochodzi do uszkodzenia ściany naczyń mózgowych i ich końcowych rozgałęzień, w wyniku odkładania się w nich β -amyloidu. W CAA występują krwawienia mózgowe o typowej lokalizacji i różnej manifestacji klinicznej. Pewne rozpoznanie ustala się na podstawie badania neuropatologicznego. Istotną rolę w przyżyciowej diagnostyce CAA odgrywiają także nowoczesne metody neuroobrazowe.

Polski Przegląd Neurologiczny 2016; 12 (4): 224–233

Słowa kluczowe: mózgowa angiopatia amyloidowa, CAA, beta-amyloid, krwawienie mózgowe

Wprowadzenie

Mózgowa angiopatia amyloidowa (CAA, *cerebral amyloid angiopathy*), określana również jako kongofilna angiopatia amyloidowa (*congophilic amyloid angiopathy*), należy do chorób nazywanych amyloidopatiami. Mózgowa angiopatia amyloidowa jest postępującym schorzeniem podeszłego wieku, w którym białko β -amyloidu (A β) wskutek zaburzonej równowagi między jego produkcją i eliminacją odkłada się w naczyniach mózgowych (tętnicach, kapilarach i żyłach) [1, 2]. Nagromadzenie A β powoduje stwierdzone w ba-

daniu neuropatologicznym ścięczenie ścian kapilar, zwężenie, krętość i kruchość naczyń, z podwójnym zarysem ściany naczyń (*double barrel*), a także zahamowanie angiogenezy, śmierć pericytów śródbłonna i miocytów [1, 3]. Zwyrodnienie ściany naczyń może prowadzić do martwicy włóknkowej i tworzenia mikrotętniaków. Ich następstwem mogą być krwotoki mózgowe i podpajęczynówkowe oraz mikrokrwawienia z okołonaczyniowym gromadzeniem się erytrocytów i produktów rozpadu krwi [1, 2, 4]. Dodatkowo odkładający się A β powoduje zwiększoną reaktywność naczyń oraz aktywuje mediatory stanu zapalnego [5]. Autorzy opisali przypadki trojga chorych (dwie kobiety i mężczyznę), u których jedną z klinicznych manifestacji CAA był krwotok mózgowy.

Opis przypadków

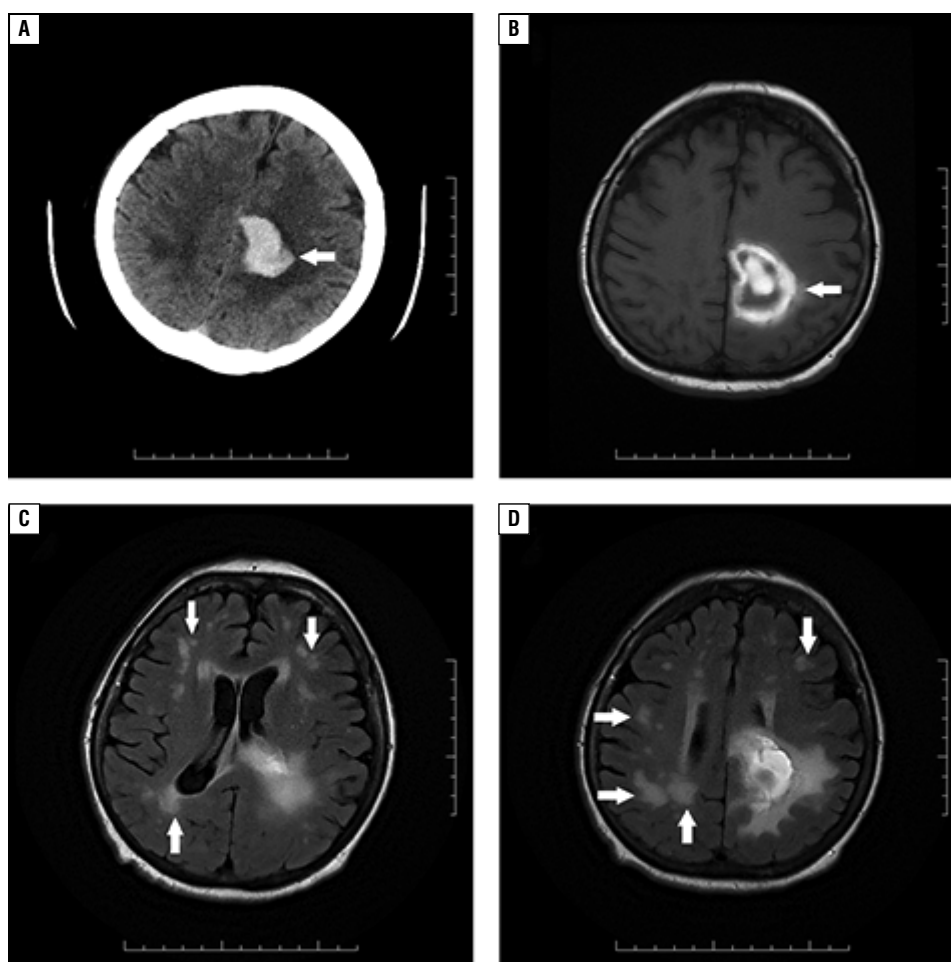
Przypadek 1.

Kobieta w wieku 65 lat została przyjęta na oddział neurologiczny z powodu nagłych zaburzeń świadomości oraz osłabienia prawych kończyn. Od 18 miesięcy obserwowano u niej nasilające się zaburzenia funkcji poznawczych, rozpoznano otępienie alzheimerowskie, w leczeniu stosowano memantynę i donepezyl. Chora od kilku lat przyjmowała leki hipotensyjne. W 10. roku życia przebyła *poliomyelitis*.

W badaniu neurologicznym stwierdzono: chora przytomna, w prostym kontakcie słownym, spełniała proste polecenia, nieorientowana allopsychicznie, objawy oponowe ujemne, cechy afazji ruchowej i amnestycznej, tendencja do zwrotu głowy i gałek ocznych w lewo, niewielka anizokoria (L > P), obie źrenice prawidłowo reaktywne, asymetria ust na niekorzyść strony prawej, objawy deliberacyjne,

Adres do korespondencji:

lek. Mariusz Szydło
Katedra i Klinika Neurologii
Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu
ul. Borowska 213, 50-556 Wrocław
e-mail: szydlo.mariusz@gmail.com
Polski Przegląd Neurologiczny 2016; 12 (4): 224–233
Wydawca: VM Media sp. z o.o. VM Group sp.k.
Copyright © 2016 Via Medica

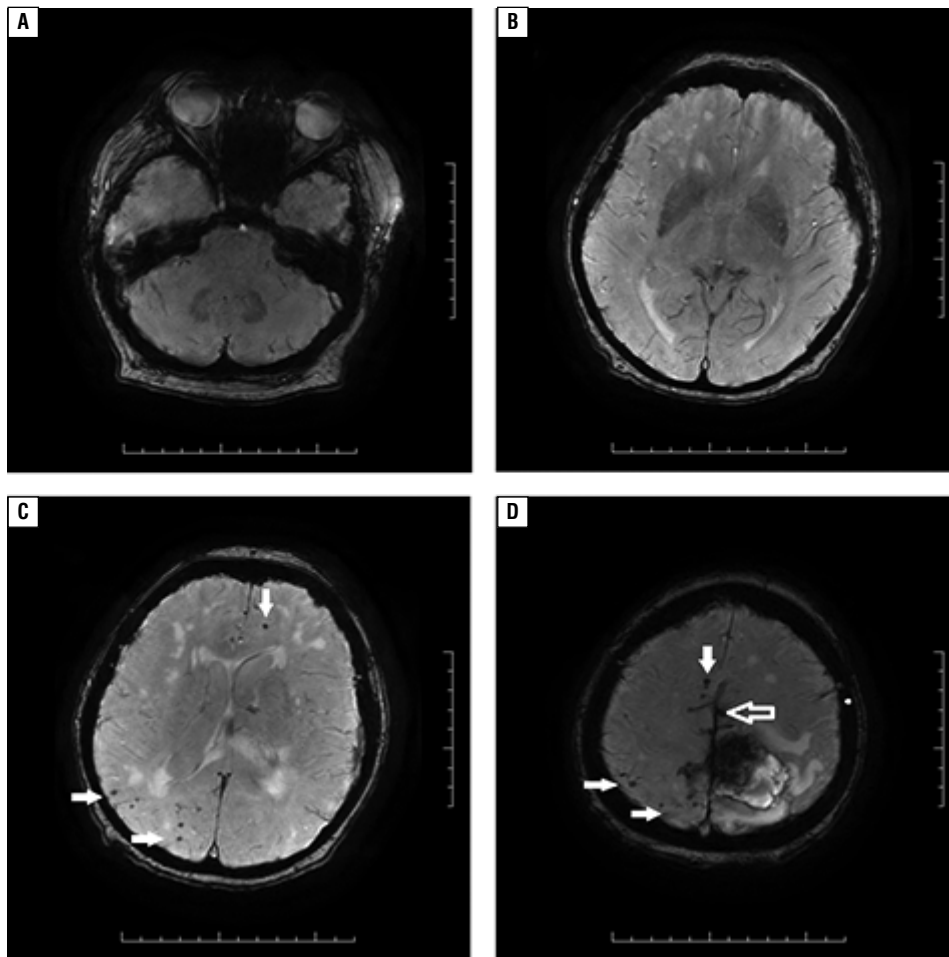


Rycina 1A–D. Przypadek 1 (kobieta, 65 lat). W wyjściowym badaniu tomografii komputerowej głowy w warstwie nadkomorowej lewego płata ciemieniowego widoczny hiperdensyjny krwiak mózgowy (A, zaznaczono strzałką) w fazie ostrej, otoczony wąską strefą hipodensyjnego obrzęku istoty białej. Niewielkie ogniska hipodensyjne o charakterze przebytych zmian naczyniopochodnych widoczne w istocie białej podkorowej lewego płata czołowego i płatów ciemieniowych. W badaniu rezonansu magnetycznego głowy, wykonanym 5 dni później, w obrazie T1-zależnym w sekwencji echa spinowego widoczny hiperintensyjny krwiak mózgowy w fazie podostrej (*methemoglobina*) (B, zaznaczono strzałką), natomiast w sekwencji inwersji i powrotu (FLAIR, *fluid attenuated inversion recovery*) widoczne liczne, niewielkie, nieregularne ogniska hiperintensywne zlokalizowane w istocie białej podkorowej i okołokomorowej płatów czołowych i ciemieniowych odpowiadające przebyłym zmianom naczyniopochodnym (C, D, zaznaczono strzałkami)

niedowład prawych kończyn z przewagą w kończynie dolnej (3 w skali Lovetta), napięcie mięśniowe w prawej kończynie dolnej spastyczne, odruchy głębokie w kończynach górnych zwłaszcza po stronie prawej, odruchy kolanowe bardzo słabe, równe, skokowe nieobecne, objaw Babińskiego po stronie prawej, czucie i zorność nie do oceny.

W badaniu tomografii komputerowej (CT, *computed tomography*) głowy przy przyjęciu stwierdzono w warstwach nadkomorowych lewej okolicy czołowo-ciemieniowej hiperdensyjny krwiak mózgowy (o wielkości $3,8 \times 3,5$ cm), otoczony strefą obrzęku, ponadto umiarkowany zanik korowy mózgowia oraz rozsiane, niewielkie, przebyte zmiany naczyniopochodne w istocie

białej obu półkul mózgowych (ryc. 1A). Chorą leczono zachowawczo. W angiografii CT (angio-CT) głowy wykluczono ewentualną malformację naczyniową. W badaniu rezonansu magnetycznego (MRI, *magnetic resonance imaging*) głowy, wykonanym 5 dni po zachorowaniu, wykazano ewolucję krwiaka lewego płata ciemieniowego ($4,2 \times 3,5$ cm) ze znacznym efektem masy w postaci zwężenia bruzd lewej półkuli mózgu i uciskiem komory bocznej (ryc. 1B). Dodatkowo potwierdzono obecność licznych, drobnych ognisk naczyniopochodnych, zlokalizowanych w istocie białej podkorowej i przykomorowej obu półkul mózgu (ryc. 1C, D). W obrazach w sekwencji podatności magnetycznej (SWI, *susceptibility*



Rycina 2A–D. Przypadek 1 (kobieta, 65 lat). Badanie rezonansu magnetycznego — obrazy w sekwencji podatności magnetycznej (SWI, *susceptibility weighting imaging*) wykazujące obecność drobnych niskosygnalowych depozytów hemosyderyny po przebytych mikrokrwawieniach zlokalizowanych w obrębie kory i podkorowej istoty białej prawego płata ciemieniowego i płatów czołowych (D, zaznaczono strzałką), ale brak depozytów hemosyderyny w obrębie mózdzku i jąder podstawy (A, B). Obniżenie sygnału, przemawiające za hemosyderozą po przebyłym krwawieniu podpajęczym, widoczne w obrębie opony miękkiej płatów ciemieniowych, przysierpowo (D, zaznaczono „pustą” strzałką), obszar niskiego sygnału widoczny również w krwiaku mózgowym w lewym płacie ciemieniowym

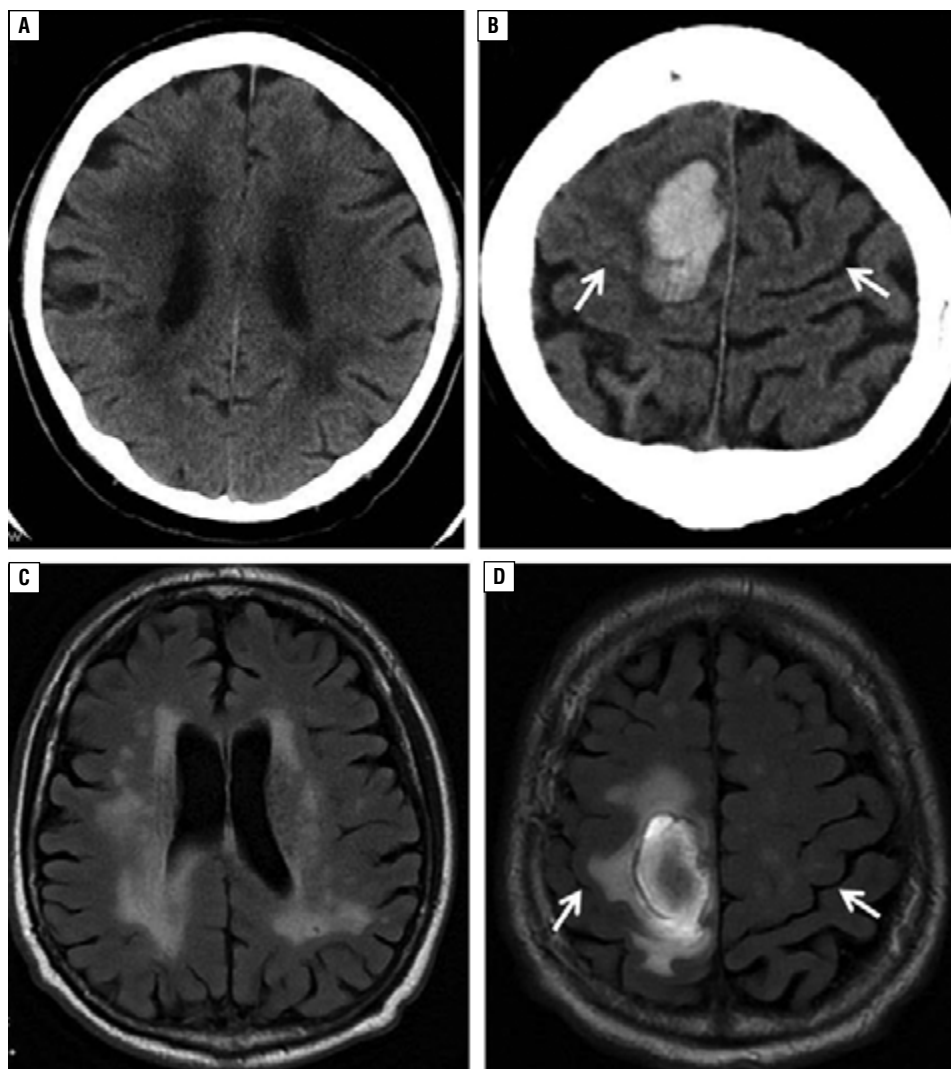
weighting imaging) uwidoczniono w korze i podkorowej istocie białej płatów czołowych i ciemieniowych drobne, rozlane ogniska niskosygnalowe, przemawiające za złogami hemosyderyny po przebytych wcześniej mikrokrwawieniach (ryc. 2). Depozytów tych nie stwierdzono w okolicy jąder podstawy i mózdzku, natomiast były one obecne przysierpowo w oponie miękkiej obu płatów ciemieniowych (ryc. 2D). W USG-D tętnic dogłowych oraz USG serca nie wykazano istotnych nieprawidłowości. W badaniu neurograficznym zarejestrowano wtórne zmiany aksonalne włókien ruchowych, odpowiadające przebytemu procesowi rdzeniowemu (*poliomyelitis*). Konsultujący psycholog rozpoznał zespół otępienny umiarkowanego stopnia. W badaniach laboratoryjnych stwierdzono zaburzenia gospodarki lipidowej

oraz w niewielkim stopniu podwyższone stężenie enzymów wątrobowych.

W leczeniu stosowano początkowo nawadnianie pozajelitowe i leki przeciwobrzękowe (mannitol, furosemid), ponadto heparynę drobnocząsteczkową w dawce profilaktycznej, ramipril, nitrendypinę, atorwastatinę, hydroksyzynę, suplementację potasu, memantynę, donepezil i sertralinę. Chorą objęto czynno-bierną rehabilitacją ruchową oraz terapią logopedyczną. Uzyskano poprawę siły mięśniowej prawych kończyn oraz rozpoczęto pionizację. W celu dalszego usprawniania chorą przekazano na oddział rehabilitacyjny.

Przypadek 2.

Mężczyznę w wieku 74 lat przyjęto na oddział neurologiczny z powodu nagłego osłabienia siły



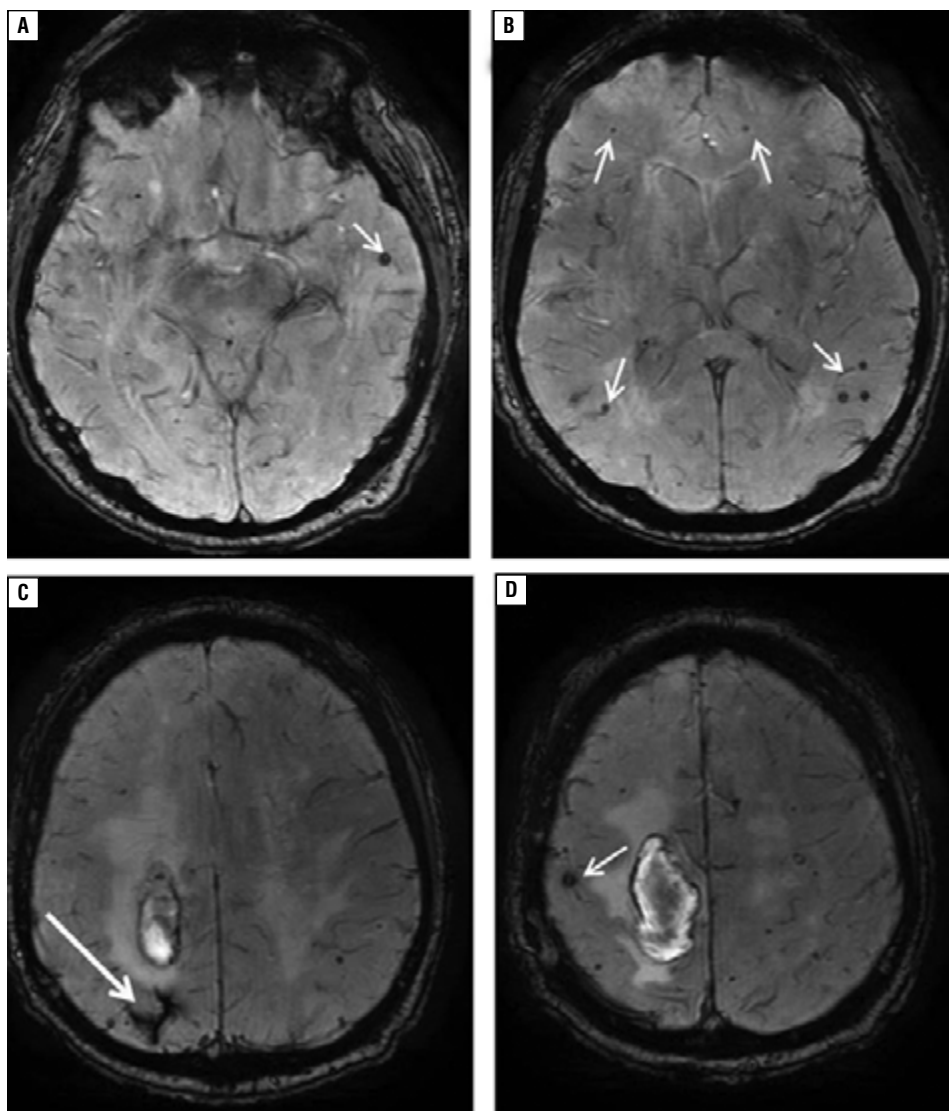
Rycina 3A–D. Przypadek 2 (mężczyzna, 74 lat). Obrazy tomografii komputerowej (**A, B**) oraz rezonansu magnetycznego w sekwencji inwersji i powrotu (FLAIR, *fluid attenuated inversion recovery*) (**C, D**) bez podania dożylnego środka kontrastowego przedstawiające w obrębie istoty białej obu półkul mózgu liczne zlewające się ogniska o charakterze przewlekłych zmian naczyniopochodnych (**A, C**) oraz podostry krwiak mózgowy na sklepistości w prawym płacie czołowym (**B, D**) (strzałkami wskazano bruzdę środkową [*sulcus centralis*])

lewych kończyn. Poza tym w wywiadzie stwierdzono: nadciśnienie tętnicze, łuszczycę, przebytą endoprotezoplastykę obu stawów biodrowych (przed 4 i 8 laty) oraz skargi na zaburzenia snu.

W badaniu przedmiotowym stwierdzono: chory w logicznym kontakcie słownym, objawy oponowe ujemne, obecne objawy deliberacyjne, niedowład połowiczny lewostronny (kończyna dolna 0/5, górna 2/5 w skali Lovetta), z obniżonym napięciem mięśniowym, żwawszymi odruchami głębokimi i objawem Babińskiego po stronie niedowładu, niedoczulica połowicza lewostronna.

W badaniu CT głowy, wykonanym przy przyjęciu do szpitala, uwidoczniono ognisko krwotoczne zlokalizowane korowo-podkorowo

w prawym płacie czołowym (ryc. 3B), ponadto bardzo liczne, drobne, częściowo zlewające się ogniska o charakterze przewlekłych zmian naczyniopochodnych (ryc. 3A). W angio-CT nie stwierdzono tętniaków ani innych malformacji naczyniowych. Obrazy MRI (14 dni po zachorowaniu) wykazały ewolucję krwiaka mózgowego (2,5 × 4,5 × 2,8 cm), otoczonego strefą umiarkowanego obrzęku wazogennej istoty białej (ryc. 3D, 4C, D). W obrazach SWI uwidoczniono w korze obu półkul mózgu, głównie w płatach ciemieniowych i skroniowych, kilkanaście ognisk o charakterze przebytych mikrokrwawień (ryc. 4), a w kilku bruzdach mózgu obu okolic ciemieniowych pasma o charakterze przebitego



Rycina 4A–D. Przypadek 2 (mężczyzna, 74 lat). Badanie rezonansu magnetycznego — obrazy w sekwencji podatności magnetycznej (SWI, *susceptibility weighting imaging*). Widoczny podostry krwiak mózgowy na sklepieniu w prawym płacie czołowym (**C, D**) oraz liczne drobne ogniska o bardzo niskim sygnale zlokalizowane obustronnie w korze płatów czołowych, skroniowych i ciemieniowych o charakterze przebytych mikrokrwawień (zaznaczono małymi strzałkami) (**A–D**), a także hipointensywne pasma w bruzdzie prawego płata ciemieniowego świadczące o przebyłym krwawieniu podpajęczynkowym (zaznaczono dużą strzałką) (**C**)

krwawienia podpajęczynówkowego (ryc. 4C). Dodatkowo w istocie białej obu półkul mózgu oraz obustronnie w okolicy jąder podkorowych były widoczne liczne, drobne ogniska o charakterze przewlekłych zmian zwyrodnieniowo-niedokrwiennych (ryc. 3C). W USG-D tętnic dogłównych stwierdzono częściowo uwapnioną blaszkę miażdżycową, niemającą znaczenia hemodynamicznego, w przezczaszkowym badaniu dopplerowskim (TCD, *transcranial Doppler*) — cechy mikro- i makroangiopatii, w USG serca — poszerzenie aorty wstępującej, przerost przegrody międzykomorowej, dysfunkcję rozkurczo-

wą lewej komory, zmiany degeneracyjne zastawki mitralnej i aortalnej, niewielką niedomykalność mitralną, aortalną i trójdzielną oraz cechy nadciśnienia płucnego. Standardowa neurografia i badanie rozkładu prędkości przewodzenia (CVD, *conduction velocity distribution*) były prawidłowe. W badaniu ilościowej oceny czucia (QST, *quantitative sensory testing*) stwierdzono cechy neuropatii cienkich włókien — podwyższone progi czucia bólu i temperatury, przy prawidłowych progach czucia wibracji. W badaniach laboratoryjnych wykazano podwyższone stężenia D-dimerów i cholesterolu.

W leczeniu stosowano leki przeciwobrzękowe (furosemid, mannitol), nawadnianie dożylnie, heparynę drobnocząsteczkową w dawce profilaktycznej, suplementację potasu, mianserynę, amlodypinę, losartan, atorwastatinę, cetyryzynę, omeprazol, antybiotykoterapię empiryczną, dozażnie hydroksyzynę, klonazepam i paracetamol. Prowadzono rehabilitację ruchową. Uzyskano poprawę siły mięśniowej lewej kończyny górnej, utrzymywało się porażenie lewej kończyny dolnej. Chorego przekazano na oddział rehabilitacyjny w celu kontynuacji leczenia rehabilitacyjnego.

Przypadek 3.

Kobietę w wieku 87 lat przyjęto na oddział neurologiczny z powodu nagłego osłabienia lewych kończyn. W wywiadzie stwierdzono: nadciśnienie tętnicze, zaburzenia gospodarki lipidowej, niedoczynność tarczycy po strumektomii i terapii jodem radioaktywnym z powodu raka brodawkowatego tarczycy, przebyty przed 4 lata uraz głowy ze złamaniem łuski kości potylicznej oraz krwotokiem w prawej okolicy potylicznej.

W neurologicznym badaniu przedmiotowym wykazano: chora przytomna, w logicznym kontakcie słownym, bez objawów oponowych, asymetria ust na niekorzyść strony lewej, dodatnie objawy deliberacyjne, niedowład połowiczny lewostronny (kończyna górna 3/5, dolna 4/5 w skali Lovetta) z obniżonym napięciem mięśniowym, żwawszymi odruchami głębokimi i znaczącym objawem Babińskiego, bez zaburzeń czucia i zborności.

W badaniu CT głowy w dniu przyjęcia stwierdzono obecność ostrego krwiaka prawego płata ciemieniowego ($2,5 \times 3$ cm), bez efektu masy. W drugiej dobie hospitalizacji stan chorej pogorszył się, obserwowano wyższą ciśnień tętniczą krwi, pojawiły się zaburzenia świadomości (pacjentka nie nawiązywała kontaktu z otoczeniem) oraz porażenie lewych kończyn. W kontrolnym CT głowy uwidoczniło się progresję rozmiarów krwiaka prawego płata ciemieniowego ($2,1 \times 4,7 \times 2,9$ cm) oraz strefę otaczającego go obrzęku grubości do 1,8 cm (ryc. 5A). W kolejnych dniach stan chorej uległ niewielkiej poprawie. Pacjentka nawiązywała kontakt słowny, utrzymywał się głęboki niedowład lewostronny. W MRI głowy potwierdzono obecność krwiaka (ryc. 5B, C), a w obrazach SWI uwidoczniło się liczne przebyte zmiany pokrwotoczne (ryc. 6). W USG-D tętnic dogłowych stwierdzono hipoplazję prawej tętnicy kręgosłupowej. W badaniu echokardiograficznym nie wykazano istotnych klinicznie nieprawidłowości.

W leczeniu stosowano leki przeciwobrzękowe, moczopędne, hipotensyjne, statynę, preparat lewotyrosyny, profilaktykę przeciwzakrzepową, suplementację elektrolitów i płynoterapię dożylną.

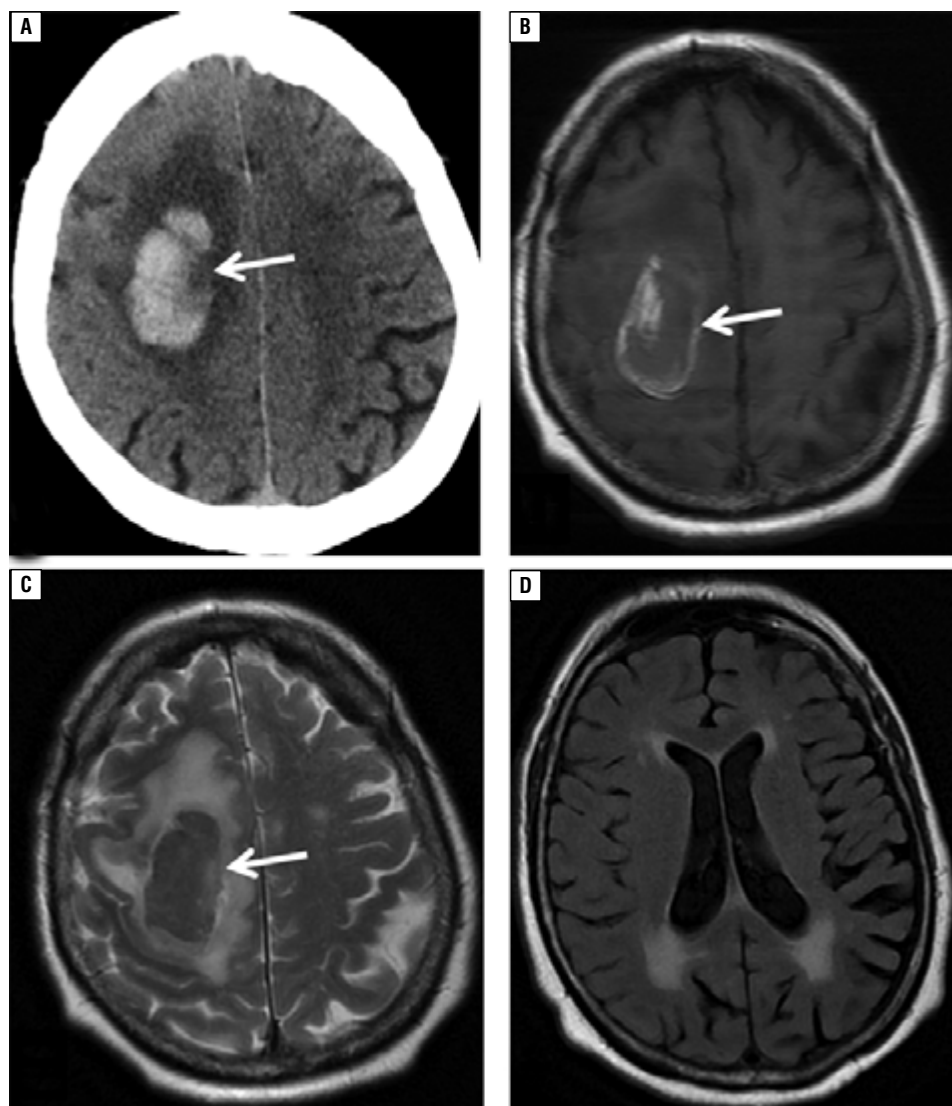
W 26. dobie hospitalizacji u chorej nastąpiło nagłe zatrzymanie oddechu i akcji serca. Pacjentka zmarła. Nie wykonano badania pośmiertnego. Prawdopodobną przyczyną zgonu było pogłębienie udaru krwotocznego mózgu, choć nie można wykluczyć zawału serca.

Omówienie

Mózgowa angiopatia amyloidowa występuje rocznie w 30–40 przypadkach na 100 000 osób populacji ogólnej, a częstość występowania zwiększa się wraz z wiekiem. Stanowi ona drugą pod względem częstości, po miażdżycy, strukturalną przyczynę nawracających, nieurazowych krwotoków mózgowych [2]. Jest przyczyną około 30% samoistnych krwawień mózgowych i 5–20% wszystkich krwotoków u starszych osób.

Wyróżnia się dwie postaci CAA: rodzinną, genetycznie uwarunkowaną oraz sporadyczną [1, 3]. Pierwsza z nich występuje zwykle u młodszych chorych i jest związana z mutacjami genowymi w genie kodującym prekursor β -amyloidu lub presenilinę, towarzyszy również zespołowi Downa [1]. Postać sporadyczna jest znacznie częstsza, występuje u ludzi starszych, w tym w sporadycznej postaci choroby Alzheimera oraz u osób z malformacjami naczyniowymi [1–3]. Odkładający się w ścianach naczyń w CAA amyloid jest taki sam jak β -amyloid w chorobie Alzheimera [1, 2, 4]. Mózgowa angiopatia amyloidowa współistnieje z chorobą Alzheimera w 70–100% przypadków. U pacjentów z mutacją *APOE4* CAA wiąże się z nasileniem zaburzeń funkcji poznawczych [6, 7]. W CAA z mutacją *APOE4* znamiennej częściej stwierdza się odczyn zapalny, złogi β -amyloidu wydają się więc czynnikiem prozapalnym. W CCA zapalenie może przybierać dwie formy: z infiltracją przestrzeni okołonaczyniowej komórkami wielojądrzastymi bez odczynu zapalnego ściany naczynia oraz z odczynem zapalnym ściany naczynia bez nacieków komórek wielojądrzastych [8]. Proces zapalny w CAA klinicznie wiąże się z wcześniejszym wiekiem zachorowania, podostym występowaniem zaburzeń poznawczych oraz z częstszymi napadami padaczkowymi [9].

Ze względu na rozmieszczenie β -amyloidu wyróżnia się dwa podtypy CAA — podtyp 1 ze złogami amyloidu w kapilarach korowych (z za-

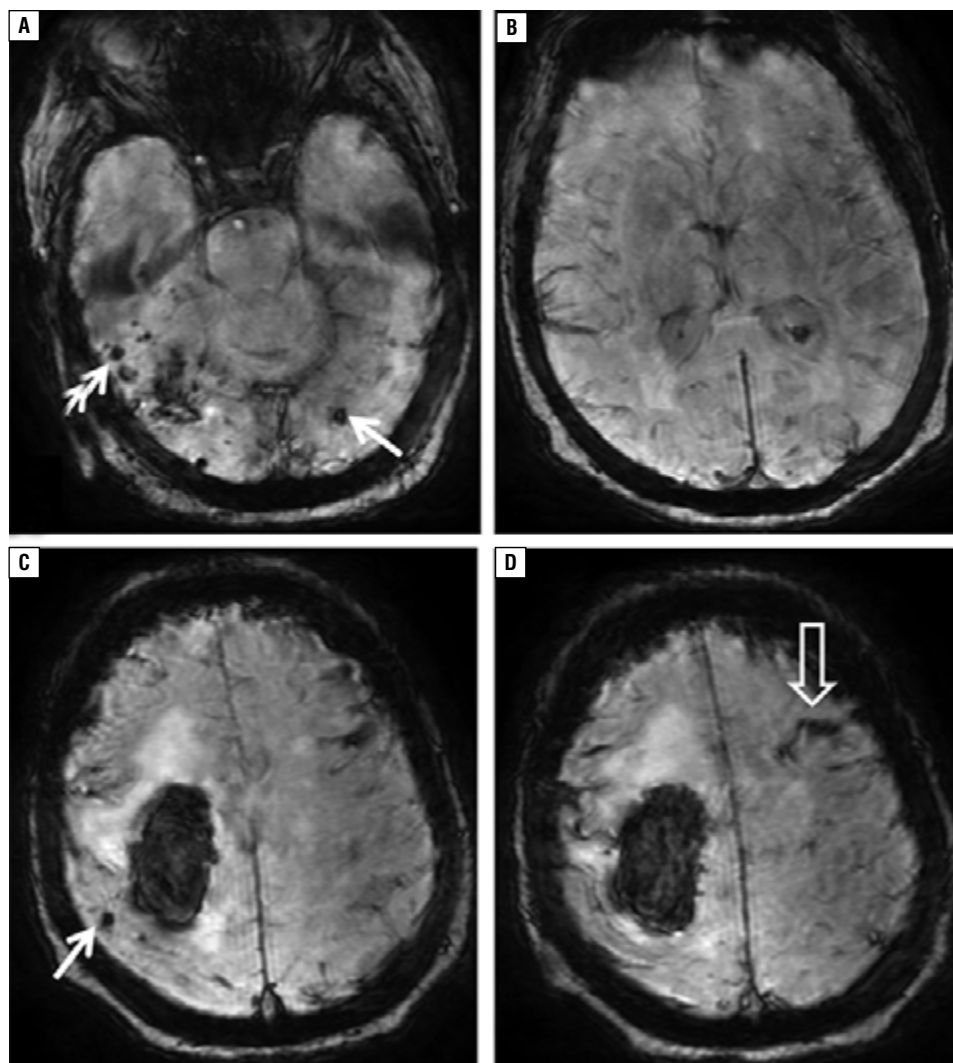


Rycina 5A–D. Przypadek 3 (kobieta, 87 lat): **A.** Badanie tomografii komputerowej głowy — w prawej okolicy czołowej na sklepiści widoczny hiperdensyjny krwiak mózgowy (zaznaczono strzałką), w fazie ostrej, otoczony strefą hipodensyjnego obrzęku istoty białej; **B–D.** Badanie rezonansu magnetycznego głowy wykonane 3 dni później — w obrazie T1-zależnym widoczny hiperintensyjny w części obwodowej (**B**, zaznaczono strzałką) oraz hipointensyjny w obrazie T2-zależnym krwiak śródmózgowy w fazie podostrej (methemoglobina wewnątrzkomórkowa) (**C**, zaznaczono strzałką), ponadto w sekwencji inwersji i powrotu (FLAIR, *fluid attenuated inversion recovery*) w istocie białej okołokomorowej dostrzegalne hiperintensywne strefy o charakterze leukoarajozji oraz drobne rozsiiane ogniska hiperintensywne odpowiadające przewlekłym zmianom naczyniopochodnym (**D**)

jęciem innych naczyń lub bez niego) oraz podtyp 2, w którym depozyty amyloidu są ograniczone do tętnic kory i opon mózgowych, a kapilary nie są zajęte. Allel ApoE $\epsilon 4$ jest silnie związany z typem 1 choroby, natomiast APOE $\epsilon 2$ z typem 2. Jak już wspomniano, APOE $\epsilon 4$ nasila odkładanie amyloidu w naczyniach jako możliwego czynnika prozapalnego [8], natomiast APOE $\epsilon 2$ sprzyja powstawaniu zmian ogniskowych w ścianach naczyń, które powodują, że są one podatne na pęknięcie i krwawienia [10]. Mózgowa angiopatia amyloidowa może długo pozostawać

bezobjawowa. Może być przyczyną krwotoków mózgowych i podpajęczynówkowych, zaburzeń funkcji poznawczych, otępienia, bólów głowy, encefalopatii, napadów padaczkowych, udarów niedokrwiennych mózgu czy przemijających napadów niedokrwiennych.

Rozprzestrzenianie się krwotoku mózgowego w kierunku korowym może uwidocznić się jako krwotok podpajęczynówkowy na sklepiści mózgu (cSAH, *cortical subarachnoid hemorrhage*). Charakteryzuje się on obecnością ogniska ograniczonego do kilku sąsiadujących ze sobą



Rycina 6A–D. Przypadek 3 (kobieta, 87 lat). Badanie rezonansu magnetycznego — obrazy w sekwencji podatności magnetycznej (SWI, *susceptibility weighting imaging*) wykazujące obecność drobnych niskosygnałowych depozytów hemosyderyny po przebytych mikrokrwawieniach zlokalizowanych w obrębie kory i podkorowej istoty białej prawego płata czołowego oraz obu płatów potylicznych (A, C), ale brak depozytów hemosyderyny w obrębie mózdzku, mostu i jąder podstawy (A, B). Ponadto obniżenie sygnału przemawiające za hemosyderozą po przebyłym krwawieniu podpajęczynówkowym dostrzegalne w obrębie opony miękkiej obu płatów czołowych (D, zaznaczono „pustą” strzałką). Owalny obszar niskiego sygnału widoczny również w krwiku mózgowym w prawym płacie czołowym

rowków, bez cech uogólnionego krwawienia do przestrzeni podpajęczynówkowej [1, 11–13]. Nawracające mikrokrwawienia mózgowe i cSAH mogą manifestować się przejściowymi, ogniskowymi objawami neurologicznymi (tzw. zauroczenia amyloidowe; *amyloid spells*), trwającymi 2–10 minut, związanymi z zajęciem kilku obszarów unaczynienia i zapowiadającymi wystąpienie krwotoku mózgowego. Mikrokrwawienia należy różnicować między innymi z encefalopatią nadciśnieniową, rozlanym uszkodzeniem aksonalnym po urazie głowy, przerzutami czerniaka złośliwego oraz artefaktami. Występują one w obrębie płatów mózgowych, częściej w tylnych regionach kory

mózgowej, szczególnie w płatach potylicznych. Lokalizacja mikrokrwawień w obrębie jąder podstawy, wzgórza lub pnia mózgu, typowa dla encefalopatii nadciśnieniowej, jest rzadka w angiopatii amyloidowej [4, 5, 14]. Następstwem nawrotowych i przewlekłych krwawień do przestrzeni podpajęczynówkowej jest żelazica powierzchniowa (hemosyderoza powierzchniowa kory mózgowej [CSS, *cortical superficial siderosis*]), powstająca w wyniku gromadzenia się hemosyderyny pod oponą miękką [1, 2, 13].

Niewłaściwa interpretacja objawów klinicznych i zastosowanie leczenia przeciwpłytkowego lub przeciwkrzepliwego mogą być bezpośrednią

Tabela 1. Bostońskie kryteria diagnostyczne mózgowej angiopatii amyloidowej (na podstawie [3, 5])

Pewna mózgowa angiopatia amyloidowa	W badaniu autopsyjnym: <ul style="list-style-type: none"> • krwotok o lokalizacji płatowej, korowej lub korowo-podkorowej • zaawansowana angiopatia amyloidowa • brak innych przyczyn uszkodzenia (krwotoku)
Prawdopodobna mózgowa angiopatia amyloidowa z potwierdzeniem w badaniu histopatologicznym	Dane kliniczne i wynik badania histopatologicznego (z biopsji kory mózgu lub krwiała): <ul style="list-style-type: none"> • krwotok o lokalizacji płatowej, korowej lub korowo-podkorowej • obecność angiopatii amyloidowej w próbce • brak innych przyczyn uszkodzenia (krwotoku)
Prawdopodobna mózgowa angiopatia amyloidowa (rozpoznanie kliniczne)	Dane kliniczne i wynik badania MRI lub CT: <ul style="list-style-type: none"> • rozsiane krwotoki ograniczone do płatów, kory lub obszarów korowo-podkorowych • wiek chorego > 55. rż. • brak innych przyczyn krwotoku*
Możliwa mózgowa angiopatia amyloidowa (rozpoznanie kliniczne)	Dane kliniczne i wynik badania MRI lub CT: <ul style="list-style-type: none"> • pojedynczy krwotok płatowy, korowy lub korowo-podkorowy • wiek chorego > 55 lat • brak innych przyczyn krwotoku*

*Inne przyczyny krwotoków śródmózgowych: nadmierna dawka warfaryny z międzynarodowym wskaźnikiem znormalizowanym (INR, *international normalized ratio*) > 3, poprzedzający uraz głowy lub udar niedokrwienny mózgu, guz ośrodkowego układu nerwowego, malformacja naczyniowa, zapalenie naczyń mózgu, dyskracja układu krwiotwórczego, koagulopatia; MRI (*magnetic resonance imaging*) — rezonans magnetyczny; CT (*computed tomography*) — tomografia komputerowa

przyczyną krwawienia mózgowego u chorych z CAA [1, 3, 4]. Opisywane są także przypadki CAA z klinicznym obrazem guza mózgu (*amyloidoma*), rzekomego guza mózgu, odwracalnej leukoencefalopatii tylnej (PRES, *posterior reversible encephalopathy syndrome*), ostrej ogniskowej lub rozlanej leukoencefalopatii czy przemijających epizodów depresyjnych. U niektórych chorych z CAA występują objawy związane z zapaleniem naczyń mózgowych, z obecnością nacieku ściany naczyń przez limfocyty, makrofagi i wielojądrowe komórki olbrzymie. W 1995 roku opracowano bostońskie kryteria diagnostyczne rozpoznania CAA (tab. 1).

Podstawowe znaczenie w diagnostyce CAA mają badania neuroobrazowe. Ich celem jest uwidocznienie mikrokrwawień, co możliwe jest przy użyciu różnych technik MRI, przede wszystkim obrazów gradientowych T2-zależnych (T2*) oraz obrazów sekwencji podatności magnetycznej (*susceptibility weighted imaging*). Zmiany widoczne są jako punktowe obszary o średnicy 2–5 mm, bez sygnału, odpowiadające złogom hemosyderyny [15]. Pewne rozpoznanie CAA ustala się na podstawie badania neuropatologicznego, pośmiertnego lub przyżyciowego po wykonaniu biopsji mózgu. Biopsja mózgu nie jest badaniem rutynowym ze względu na duże ryzyko krwawienia i wykonywana jest tylko podczas neurochirurgicznego leczenia zmian krwotocznych. Wynik badania neuropatologicznego może być fałszywie ujemny ze względu na mozaikowe rozmieszczenie

zmian, to znaczy dojrzałe złogi amyloidu mogą sąsiadować z obszarami o łagodnym i średnim stopniu zaawansowania lub obszarami prawidłowymi. Pomocnicze znaczenie w diagnostyce ma wykazanie obecności korowej, powierzchniowej hemosyderozy i okołonaczyniowych przestrzeni w centrum *semiovale* (CSO-PVS, *centrum semiovale perivascular spaces*) [16, 17]. Najczęściej zmiany lokalizują się w płacie potylicznym, następnie kolejno w płacie czołowym, skroniowym i ciemieniowym, najrzadziej dochodzi do zajęcia móżdżku, praktycznie zmiany nie występują w jądrach podkorowych, wzgórzu, istocie białej i pniu mózgu [1, 2, 4, 5]. Technika umożliwiającą przyżyciowe obrazowanie amyloidu w mózgowiu jest pozytronowa tomografia emisyjna (PET, *positron emission tomography*) z użyciem znaczników wykazujących powinowactwo do złogów amyloidu [1, 5, 11].

W badaniu płynu mózgowo-rdzeniowego u chorych z CAA można wykazać obniżenie stężenia β -amyloidu 40 i 42, apolipoproteiny E oraz podwyższone stężenie całkowitego i fosforylowanego białka *tau*. W angiografii fluorosceinowej charakterystyczne są mnogie mikrotętniaki oraz przebyte mikrokrwotoki widoczne na dnie oka.

Obecnie nie opracowano skutecznego leczenia CAA. Stosuje się wyłącznie postępowanie objawowe. Leczenie operacyjne może być rozważone w przypadku dużych ognisk krwotocznych w tylnej jamie, zwłaszcza z zagrażającym wodogłowiem. Rokowanie w przypadku krwotoków

w CAA jest niepewne, a najczęstszą przyczyną zgonu są powikłania krwotoku mózgowego [1, 2, 11, 17]. Nie ma opracowanych wytycznych dotyczących leczenia kolejnych krwotoków mózgowych. Niejednoznaczne są także opisy dotyczące stosowania leków przeciwzakrzepowych u chorych z CAA. W zaleceniach wskazuje się zwykle na konieczność unikania leków przeciwzakrzepowych u pacjentów z prawdopodobną CAA, chyba że istnieje istotne ryzyko zatorowości [17]. Równocześnie wykazano, że podawanie leków przeciwzakrzepowych nie wpływa istotnie na wskaźnik przeżycia w nawrotowym krwawieniu mózgowym w CAA z wyjątkiem grupy pacjentów z licznymi CSO-PVS. Dlatego też ocena CSO-PVS może być pomocna w podjęciu ostatecznej decyzji o zastosowaniu leków przeciwzakrzepowych [16].

Ze względu na udział procesu zapalnego w patogenezie CAA jako leczenie przyczynowe można traktować okresowe podawanie prednizolonu, deksametazonu lub cyklofosfamidu [8]. Podawanie inhibitorów acetylocholinoesterazy w przypadku współwystępowania choroby Alzheimera i CAA może z kolei być wykorzystane jako wspomagające terapię objawową [18].

Podsumowanie

Autorzy przedstawili troje chorych w podeszłym wieku, u których główną manifestacją samoistnej prawdopodobnej CAA był ostry krwotok mózgowy. U jednej chorej w okresie poprzedzającym krwotok mózgowy rozpoznano także otępienie alzheimerowskie, które jest również związane z patologią beta-amyloidu. Obserwowana w opisanych przypadkach powierzchniowa lokalizacja krwaka, która nie jest typowa dla krwotoków samoistnych będących zwykle następstwem nadciśnienia tętniczego, wymagała poszerzenia diagnostyki obrazowej. U wszystkich pacjentów za pomocą badania angio-CT wykluczono obecność malformacji naczyniowej. Dzięki zastosowaniu odpowiednich technik MRI, przede wszystkim obrazowania SWI, które pozwoliło uwidocznic

liczne okołonaczyniowe złogi hemosyderyny po przebytych krwawieniach, ustalono kliniczne rozpoznanie prawdopodobnej CAA. Zastosowano leczenie objawowe, u dwojga chorych zakończono uzyskaniem poprawy stanu neurologicznego, jedna chora zmarła z powodu znacznej progresji ogniska krwotocznego.

PIŚMIENNICTWO

1. Mendel T. Sporadyczna mózgowia angiopatia amyloidowa — patofizjologia, objawy, diagnostyka i leczenie. *Pol. Przegl. Neurol.* 2015; 11: 163–172.
2. Mendel T. The development of cerebral amyloid angiopathy in cerebral vessels. A review with illustrations based upon own investigated post mortem cases. *Pol. J. Pathol.* 2013; 64: 260–267.
3. Biffi A., Greenberg S. Cerebral amyloid angiopathy: a systematic review. *J. Clin. Neurol.* 2011; 7: 1–9.
4. Greenberg S., Verooij M., Cordonnier C. i wsp. Cerebral microbleeds: a guide to detection and interpretation. *Lancet* 2009; 8: 165–174.
5. Charidimou A., Gang Q., Werring D.J. i wsp. Sporadic cerebral amyloid angiopathy revisited: recent insights into pathophysiology and clinical spectrum. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2012; 83: 124e137.
6. Brenowitz W., Nelson P. Cerebral amyloid angiopathy and its co-occurrence with Alzheimer's disease and other cerebrovascular neuropathologic changes. *Neurobiol. Aging* 2015; 36: 2702–2708.
7. Reijmer Y.D., van Veluw S. Ischemic brain injury in cerebral amyloid angiopathy. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2016; 36: 40–54.
8. Prashant R., Looby S. Cerebral amyloid angiopathy-related inflammation: a potentially reversible cause of dementia with characteristic imaging findings. *J. Neuroradiol.* 2016; 43: 11–17.
9. Tolchin B., Fantaneanu T. Status epilepticus caused by cerebral amyloid angiopathy-related inflammation. *Epi. Beh. Case Rep.* 2016; 6: 19–22.
10. Charidimou A., Jäger H. Developing biomarkers for cerebral amyloid angiopathy trials: do potential disease phenotypes hold promise? *Lancet* 2014; 13: 538–540.
11. Yamada M. Cerebral amyloid angiopathy: emerging concepts. *J. Stroke* 2015; 17: 17–30.
12. Illsley A., Ramadan H. Cerebral amyloid angiopathy: a transient ischaemic attack mimic. *Clin. Med.* 2014; 14: 255–259.
13. Calviere L., Cuvinciuc V., Raposo N. i wsp. Acute convexity subarachnoid hemorrhage related to cerebral amyloid angiopathy: clinicoradiological features and outcome. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2016; 25: 1009–1016.
14. Doden T., Sado H. Clinico-radiological characteristics and pathological diagnosis of cerebral amyloid angiopathy-related intracerebral hemorrhage. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2016; 25: 1736–1745.
15. Osborn A.G. *Diagnostic imaging. Brain.* W: Hamilton B.E. Cerebral amyloid disease. I/4. Amirsys, Canada. 2010: 72–75.
16. Koo H., Jo K. Clinical features of high-degree centrum semiovale-perivascular spaces in cerebral amyloid angiopathy. *J. Neurol. Sci.* 2016; 367: 89–94.
17. Charidimou A., Boulouis G. Intracerebral haemorrhage recurrence in cerebral amyloid angiopathy: time to look beyond microbleeds? *J. Neurol. Sci.* 2016; 367: 213–214.
18. Paterson R., Abdi Z. Significant cognitive improvement with cholinesterase inhibition in AD with cerebral amyloid angiopathy. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2016; 144: 64–66.