

## NEUROLOGIE REVISTA LITERATURII

### ACTUALITĂȚI ÎN ANGIOPATIA AMILOIDĂ CEREBRALĂ

Mihail, Gavriliuc<sup>1</sup>, Ronen Leker<sup>2</sup>, Pavel Gavriliuc<sup>3</sup>,

<sup>1</sup>Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău,

<sup>2</sup>Departamentul de Neurologie, Centrul Medical Hadassah,  
Universitatea Ebraică, Ierusalim, Israel,

<sup>3</sup>Institutul de Neurologie și Neurochirurgie, Chișinău

#### Rezumat

Angiopatia amiloidă cerebrală (AAC) este caracterizată prin depozitarea de amiloid beta în vasele de calibru mare și mediu ale creierului și leptomeningelui. Deși, deseori asimptomatică, AAC este o cauză importantă a hemoragiei intracerebrale lobare primare la pacienții vârstnici. Poate apărea sporadic, alteori în asociere cu boala Alzheimer, sau un alt sindrom familial. Pe lângă hemoragia intracerebrală, AAC se mai poate manifesta cu simptome neurologice tranzitorii, leucoencefalită inflamatorie, poate contribui la dezvoltarea dereglărilor cognitive, sau la depistarea incidentală a microhemoragiilor și hemosiderozei la examinare prin rezonanță magnetică. Managementul hemoragiilor cauzate de AAC este similar cu cel din alte hemoragii intracerebrale spontane. Hemoragiile intracerebrale în amiloidoza cerebrală au o tendință mai mare de recurență. Din motiv că antiagregantele și anticoagulatele cresc frecvența și severitatea hemoragiilor, utilizarea acestor grupuri de medicamente este limitată la pacienții cu angiopatie amiloidă cerebrală.

**Cuvinte-cheie:** amiloid, angiopatie, hemoragie, lobară, microhemoragii, demență, AAC

#### Summary. Update on Amyloid angiopathy

Cerebral amyloid angiopathy (CAA) is characterized by deposition of amyloid beta in large vessels and medium sized vessels of the brain and leptomeninges. Although, often asymptomatic, CAA is an important cause of primary lobar intracerebral hemorrhage in elderly patients. It may occur sporadically, sometimes in association with Alzheimer's disease, or another familial syndrome. In addition to intracerebral haemorrhage, CAA may exhibit transient neurological symptoms, inflammatory leucoencephalitis, may contribute to the development of cognitive disturbances, or incidental detection of microbleedings and hemosiderosis in magnetic resonance imaging. Management of bleeding caused by CAA is similar to that of other spontaneous intracerebral hemorrhages. Intracerebral bleeding in cerebral amyloidosis has a higher tendency for recurrence. Due to the fact that antiaggregants and anticoagulants increase the frequency and severity of haemorrhages, the use of these drug groups is limited to patients with cerebral amyloid angiopathy.

**Key words:** amyloid, angiopathy, cerebral, hemorrhage, microbleeds, dementia, CAA

#### Резюме. Актуальность церебральной амилоидной ангиопатии

Амилоидная ангиопатия головного мозга (ААГМ) характеризующаяся внеклеточным отложением аморфных интенсивно-эозинофильных веществ в стенках мелких и средних артерий головного мозга, с высоким риском разрыва сосудов и, как следствие, внутримозговых кровоизлияний. Хотя, часто бессимптомно, ВСА является важной причиной первичного лобарного внутримозгового кровоизлияния у пожилых пациентов. Особенно часто выявляется у пожилых лиц, страдающих болезнью Альцгеймера. В дополнение к внутримозговому кровоизлиянию ААГМ может проявлять кратковременные неврологические симптомы, воспалительным лейкоэнцефалитом, может способствовать развитию когнитивных нарушений или случайного обнаружения микрогеморрагии и гемосидероза при магнитно-резонансной томографии. В связи с тем, что антиагреганты и антикоагулянты увеличивают частоту и тяжесть кровоизлияний, использование этих групп препаратов ограничено у пациентов с церебральной амилоидной ангиопатией.

**Ключевые слова:** амилоид, ангиопатия, кровоизлияние, микрогеморрагии, слабоумие, ААГМ

Angiopatia amiloidă cerebrală (AAC) reprezintă o patologie caracterizată prin depozite de peptid amiloid beta în vasele de calibru mic și mijlociu ale creierului și leptomeningelui. Deși AAC este de obicei asimptomatică, este o cauză importantă a hemoragiei primare lobare intracerebrale la vârstnici [1,2].

Poate apărea sporadic, uneori în asociere cu boala Alzheimer (AD) sau în cadrul unui sindrom familial. În plus, față de hemoragia intracerebrală, AAC poate prezenta simptome neurologice tranzitorii, sau leucoencefalopatie inflamatorie și, poate să contribuie la apariția tulburărilor cognitive, fiind principala cauză

a microhemoragiilor incidentale și hemosiderozei la examinare prin RMN.

Incidența angiopatiei amiloide cerebrale este dependentă de vârstă. În baza unei serii de 784 de cazuri de autopsie, s-a estimat prevalența AAC de la moderată până la severă ca fiind 2,3% pentru pacienții cu vârste cuprinse între 65 și 74 de ani, 8,0% între vârsta de 75 și 84 de ani și 12,1% peste vârsta de 85 de ani [3]. Deși hemoragiile asociate AAC sunt mai puțin frecvente la vârstele mai mici de 60 până la 65 de ani, acestea pot afecta mai rar persoanele și mai tinere de 50 de ani. Nu există o predilecție pentru gen. Deși asocierea AAC cu hipertensiunea arterială este contradictorie, mulți pacienți cu hemoragie legată de AAC sunt normotensivi [4-6].

Din punct de vedere patogenetic, depunerile de amiloid în angiopatia cerebrală amiloidă sporadică sunt similare biochimic cu materialul ce se conține în plăcile senile din boala Alzheimer (AD) [1]. Constituentul primar al fiecăruia este amiloidul beta, un fragment de 39 până la 43 de aminoacizi din proteina precursor de amiloid. Nu există suprapunere clinică între AAC și amiloidoză sistemică, cum ar fi amiloidoza primară (amiloid AL) și amiloidoza secundară (amiloid AA). Mutațiile din gena care codifică proteina precursor de amiloid (APP) sunt responsabile pentru unele cazuri de AAC „presenilă”. Deși majoritatea acestor mutații sunt, de asemenea, asociate cu trăsăturile ale AD, cel puțin o mutație APP (Leu-34Val) a fost raportată responsabilă de AAC autosomal dominant, fără plăci de amiloid parenchimos sau semne de degenerescență neurofibrilară [7].

Există dovezi *in vitro* că mutațiile olandeze (Dutch), Iowa, italiană și arctică în APP pot crește toxicitatea peptidei față de componentele peretelui vasului [7,8]. Un alt efect potențial patogen al acestor mutații este scăderea sensibilității peptidului amiloid beta la proteoliză [9] sau *clearance*-ul din sistemul nervos central [10]. Cel mai bine studiată a fost relația dintre AAC și alelele apolipoproteinei E (APOE). Pacienții care poartă alele APOE epsilon 2 ( $\epsilon 2$ ) sau epsilon 4 ( $\epsilon 4$ ) par să prezinte un risc mai mare pentru hemoragia asociată cu AAC decât cei care au doar alela APOE epsilon 3 ( $\epsilon 3$ ) [11]. O revizuire sistematică a constatat că există dovezi convingătoare pentru o asociere dependentă de doză între APOE  $\epsilon 4$  și AAC sporadică [16]. Datele dintr-o cohortă prospectivă indică faptul că una sau ambele alele sunt prezente în aproximativ două treimi din pacienții cu AAC, comparativ cu doar aproximativ un sfert din persoane control fără hemoragie. Aceste alele sunt asociate cu o probabilitate crescută de a avea o hemoragie legată de AAC [12,13], debut mai precoce al bolii (vârsta medie a primei hemoragii 75 față de 82 de ani la pa-

ciienții care nu sunt purtători ai APOE  $\epsilon 2$  sau  $\epsilon 4$ ) și un risc mai mare de recurență a hemoragiilor (rata de recurență cumulativă la doi ani de 28% în purtătorii  $\epsilon 2$  sau  $\epsilon 4$  față de 10% pentru genotipul APOE  $\epsilon 3 / \epsilon 3$ ) [17]. Pacienții cu AAC care au ambele alele APOE  $\epsilon 2$  și  $\epsilon 4$  par să aibă un debut timpuriu al bolii și un risc ridicat de recurență [13,17]. Purtătorii alelei APOE  $\epsilon 2$  au, de asemenea, volume mai mari de hemoragie intracerebrală, mortalitate crescută și rezultate funcționale mai slabe comparativ cu non-purtătorii, în timp ce aceste asociații nu sunt observate pentru purtătorii alelei ale APOE  $\epsilon 4$  [18]. Alți factori care interacționează cu genotipul  $\epsilon 2$  pot favoriza hemoragia cerebrală. Medicamentele antiplachetare sau anticoagulante, hipertensiunea arterială sau traumatismele minore ale capului se pot solda cu hemoragii intracerebrale mai frecvent în rândul purtătorilor  $\epsilon 2$  decât în cazul non- $\epsilon 2$  (81% față de 35%) [19]. Autorii acestui studiu au emis ipoteza că acest fenomen poate rezulta dintr-un efect specific al izoformei APOE asupra vaselor de sânge încărcate cu amiloid, făcând vasele să fie mai predispuse la rupere în prezența altor factori predispozanți. S-a sugerat ideea că alelele  $\epsilon 2$  și  $\epsilon 4$  acționează prin mecanisme separate:  $\epsilon 4$  sporește depunerea beta-amiloidului [20], iar  $\epsilon 2$  determină vasele încărcate cu amiloid să sufere modificări cum ar fi fisurarea și necroza peretelui vascular care la rândul său predispun la ruperea vasului [13,21]. APOE  $\epsilon 4$  alelă promovează de asemenea depunerea beta-peptidului amiloid în AD [20].

Manifestarea clinică principală a angiopatiei amiloide cerebrale este hemoragia spontană lobară [22]. Termenul lobar se referă la localizarea în cortex și materia albă subcorticală. Această localizare este în contrast cu leziunile profunde caracteristice pentru hemoragia hipertensivă, care are loc de regulă în putamen, tuberculul optic, și puntea. Localizarea lobară a hemoragiilor corespunde distribuției depozitelor de amiloid, care se acumulează cu predilecție în vasele corticale, substanța cenușie și trunchiul cerebral. Un studiu ce a analizat distribuția spațială a hemoragiilor în AAC, a arătat că hemoragiile au fost mult mai frecvente în zona temporală și occipitală decât în lobi frontal și parietali [24]. Explicația localizării mai frecvente a hemoragiilor AAC în regiunile posterioare ale creierului este necunoscută, dar poate fi legată de caracteristicile încă necunoscute ale vaselor care influențează eliminarea peptidului beta amiloid sau de creșterea vulnerabilității acestor regiuni la traume minore [24,25]. Hemoragiile lobare mai mici pot cauza deficite focale limitate, convulsii sau cefalee. Hemoragiile mici asimptomatice par a fi frecvente [27]. În plus față de rolul său în hemoragia spontană, AAC este asociată frecvent cu hemoragiile legate de agenții

trombolitici sau anticoagulanți. Studiul TIMI II, care a evaluat utilizarea activatorului de plasminogen tisular pentru infarctul miocardic acut, a identificat AAC sever la examinarea postmortem la doi din cinci pacienți cu hemoragie intracerebrală. Deși tabloul clinic al pacienților acuți poate fi mai bun în cazul hemoragiilor asociate cu AAC, decât în cazul hemoragiei hipertensive, AAC are un risc substanțial mai mare de recurență a hemoragiilor [17].

Examinările neuroimagistice sugerează că hemoragiile subclinice mici, numite microhemoragii cerebrale sunt relativ frecvente în AAC. Gradient Echo sau IRM T2\* poate detecta aceste zone de hemoragie cu depunere de hemosiderină cu dimensiunile de 2-10 mm.

În studiile populaționale, microhemoragiile cerebrale sunt detectate de la 5 până la 23% din vârstnici. Microhemoragiile, în general, nu sunt specifice AAC, însă distribuția care implică în primul rând cortexul cerebral sugerează AAC, în timp ce cele care apar în principal la nivelul ganglionilor bazali, talamus sau punte sunt considerate mai probabil ca urmare a microangiopatiei hipertensive [49]. Asocierea dintre microhemoragiile lobare și APOE ε4 din studiul Rotterdam și alte studii susțin ipoteza că aceste leziuni provin din AAC [15,31,32].

În cohorta de la Rotterdam, microhemoragiile au fost mai frecvente în rândul pacienților care utilizează agenți antiagreganți [34].

Hemoragia superficială în șanțurile corticale (denumită hemosideroză sau sideroză superficială cronică) poate reprezenta, de asemenea, un focar de sângerare legat de AAC. Ca exemple, două studii retrospective au constatat că sideroza superficială a fost frecvent întâlnită la pacienții cu AAC (40 până la 60%), dar nu a fost proprie pacienților cu HIC de altă cauză (de la 0 la 4%) [35,36]. În ultimul studiu, s-a determinat că sideroza superficială apare la pacienții cu sau fără HIC lobar, dar pare a fi asociată cu simptomele neurologice tranzitorii.

Sideroza superficială poate avea și o serie de alte cauze, de exemplu, traumatisme anterioare, malformații vasculare.

O manifestare mai puțin frecventă, dar clinic importantă a AAC sunt simptomele neurologice tranzitorii. Într-un studiu, simptomele neurologice tranzitorii au apărut la 14% dintre pacienții cu AAC, iar simptomele pozitive (aura vizuală pozitivă, contracția membrelor) au fost la fel de frecvente ca și simptomele negative (pierderea vederii, slăbiciunea în membre, disfazia) [37]. Aceste episoade pot reflecta activitatea anormală (fie convulsii focale, fie depresie corticală) a cortexului înconjurător ca răspuns la hemoragiile mici. Observarea că agenții anticonvulsivanții pot

opri atacurile este în concordanță cu această ipoteză.

Inflamația în AAC pare să reprezinte un subgrup distinct al AAC [38,39]. Prezentarea clinică este cea a declinului cognitiv acut sau subacut, mai degrabă decât hemoragia intracerebrală [40,41]. Convulsiile, durerile de cap și semnele neurologice focale sunt frecvente.

Mecanismul exact prin care AAC avansată contribuie la apariția tulburărilor cognitive rămâne necunoscut. Unele observări indică posibilitatea unui mecanism vascular. Pacienții cu AAC extensivă și demență progresivă, de asemenea au modificări ischemice ale substanței albe similare cu cele din cadrul vasculopatiei hipertensive și demenței vasculare subcorticale [45-46]. Alte studii au corelat prezența și numărul hemoragiilor cu tulburările cognitive și demență, aducând argumente în favoarea contribuției acestor leziuni la disfuncția neurologică [47,48, 49]. Un alt mecanism potențial pentru disfuncția cognitivă asociată cu AAC este infarctul cerebral. Un studiu RMN a demonstrat o prevalență relativ ridicată (15%) de infarcte cerebrale subacute clinic silențioase la pacienții cu AAC. AAC este, de asemenea, asociată cu AD. Într-un studiu de autopsie a pacienților cu forme moderate și severe ale AD, 30 din 117 (26%) pacienți studiați prezentau semne ale AAC. AAC cu hemoragie s-a determinat în șase cazuri (5,1%) [43]. Un alt studiu de autopsie a constatat că pacienții atât AAC, cât și AD aveau insuficiență cognitivă mai severă decât pacienții doar cu AD. În mod similar, un studiu RMN la pacienții cu AD a constatat că prezența microhemoragiilor multiple a fost asociată cu performanțe cognitive mai slabe.

**Criterii de diagnostic.** Prezența AAC trebuie suspectată la pacienții cu vârsta peste 60 de ani care prezintă hemoragii lobare multiple în absența unei cauze evidente. Conform criteriilor de diagnostic propuse pentru AAC (*tab. 1*), boala poate fi diagnosticată definitiv numai prin examinarea completă postmortem a creierului.

Includerea microhemoragiilor (sau hemosiderozei) în criteriile RMN pentru AAC crește sensibilitatea criteriilor. Cu toate acestea, este important de reținut, că acceptarea doar a unei singure microhemoragii ca indicație a AAC poate conduce la interpretarea eronată a microhemoragiilor non-amiloide drept AAC. Microhemoragiile pot apărea, de asemenea, în microangiopatia hipertensivă și endocardita infecțioasă, deși au tendința de a avea o distribuție anatomică oarecum diferită în aceste condiții. În plus față de rolul său în diagnosticul AAC, depistarea microhemoragiilor multiple prin RMN gradient-echo poate furniza informații de prognostic. Într-un studiu cu 94 de supraviețuitori cu hemoragie primară lobară, riscul

Tabelul 1

	<b>Criteriile Boston</b>
AAC definitivă	Examinare postmortem ce demonstrează: - Hemoragii corticale, subcorticale, sau cortico/subcorticale; - AAC severă cu vasculopatie; - Absența altor leziuni.
AAC probabilă cu criterii suportive	- Hemoragii corticale, subcorticale, sau corticosubcorticale; - Un anumit grad de încărcare cu amiloid în specimenul biopsat; - Absența altor leziuni.
AAC probabilă	- Multiple hemoragii lobare, corticale, sau cortico/subcorticale (sunt posibile hemoragii cerebeloase); - Vârsta $\geq 55$ de ani; - Nu există alte cauze pentru hemoragii.
AAC posibilă	- Hemoragie unică lobară, corticală, sau cortico-subcorticală; - Vârsta $\geq 55$ ani; - Nu există alte cauze pentru hemoragii.

cumulativ de hemoragie recurentă la trei ani pentru pacienții cu una, două, două-trei, cinci, șase sau mai multe microhemoragii la RMN gradient-echo inițial a fost de 14, 17, 38 și 51% respectiv. Un număr mai mare de hemoragii au prezis, de asemenea, un risc mai mare pentru tulburări cognitive viitoare, pierderea independenței funcționale și deces. Un alt studiu a constatat că depistarea incidentală a microhemoragiilor lobare multiple la un adult în vârstă a fost asociată cu un risc de șapte ori mai mare de deces asociat cu accident vascular cerebral comparativ cu indivizii fără microhemoragii lobare.

Biopsiile cerebrale se fac rar pentru diagnosticul AAC, cu excepția cazului în care se urmărește depistarea inflamației AAC [41]. Hematoamele evacuate și țesutul leptomeningeal sau parenchimatous trebuie examinate cu *roșu Congo* pentru AAC. Pe baza datelor dintr-un model postmortem, aproape toate speciamentele de țesuturi din creierul cu hemoragie asociată cu AAC demonstrează un anumit grad de AAC [3], adesea cu dovezi ale bolii avansate, cum ar fi înlocuirea completă cu amiloid a stratului de mușchi nedetruși sau distrucția vasculară. Semne avansate ale bolii sunt rare în specimente de țesut de la creierul vârstnicilor asimptomatici. Astfel, prezența lor indică un grad de AAC suficient de sever pentru a provoca o hemoragie.

**Alte teste.** Deoarece o altă eventuală predispoziție spre sângerare poate provoca sau contribui la sângerarea inițiată de AAC. Evaluarea unei tulburări de coagulare (numărul de trombocite, timpul de protrombină și timpul de tromboplastină parțială activată) este necesar a fi efectuată la fiecare pacient cu HIC.

Nivelurile scăzute ale amiloidului  $\beta 42$  și ale  $\beta 40$  în lichidul cefalorahidian (LCR) sunt indici de laborator caracteristici pentru boala Alzheimer. Un studiu a constatat că aceste niveluri au scăzut într-o măsură mult mai mare la pacienții cu AAC. În combinație cu constatarea creșterii nivelurilor totale de *tau*, analiza

LCR oferă posibilități de distingere a pacienților cu AAC comparativ de controalele normale.

Tomografia cu emisie de pozitroni utilizând  $^{11}C$ -Pittsburgh B (PIB), un ligand care se leagă de beta-amiloid, demonstrează creșterea absorbției la pacienții cu hemoragie asociată cu AAC, comparativ cu controalele normale. În comparație cu pacienții cu boala Alzheimer, legătura PIB este mai redusă în AAC și poate avea distribuție diferită. Leziunile hemoragice actuale și viitoare la pacienții cu AAC par să apară preferențial în regiunile cu cocentrație crescută de PIB [29,33].

Încă nu există un rol clinic clar definit al testării genetice în AAC. În special, genotipul APOE nu este nici sensibil, nici specific pentru diagnosticul AAC, deoarece alelele  $\epsilon 2$  și  $\epsilon 4$  sunt prezente doar la un subset de pacienți [12,13]. Deși, după cum s-a menționat mai sus, AD este relativ obișnuit în AAC, doar aproximativ 25% dintre pacienții AAC par să aibă istoric clinic de demență înainte de prima lor hemoragie [11]. Astfel, demența nu este inclusă în criteriile de diagnosticare pentru AAC.

Alte cauze relativ comune ale hemoragiei lobare netraumatice includ: Extensia lobară a unei hemoragii hipertensive putaminale, Transformarea hemoragică a unui accident vascular cerebral ischemic, Malformația arteriovenoasă (MAV), Tumorile cu hemoragie.

Diferențierea AAC de aceste condiții depinde de clinică (de exemplu, cele mai multe dintre primele hemoragii legate de MAV apar înainte de vârsta de 35-40 de ani) și aspectul radiografic. Gradient-echo RMN poate fi utilă în acest sens prin stabilirea prezenței și distribuția hemoragiilor anterioare. Un alt studiu util este RMN efectuat la două-trei luni după hemoragia primară pentru a exclude malformația vasculară sau tumora.

#### **Tratamentul AAC**

Hemoragie intracerebrală acută – Hemoragia acută AAC este tratată ca alte hemoragii acute intracere-

brale, atrăgându-se atenție la presiunea intracraniană și controlul tensiunii arteriale. Rezecția chirurgicală a hematomului pare să prezinte un risc mic în AAC în comparație cu alte tipuri de hemoragie intracerebrală și poate fi efectuată atunci când este indicată. Vârsta  $\geq 75$  și hemoragia intraventriculară au fost asociate cu un prognostic mai rău.

Regula generală pentru pacienții cu AAC diagnosticat este de a evita agenții anticoagulanți și antiagreganți, din cauza ratei înalte de recurență. Warfarina crește atât frecvența (de aproximativ 7 până la 10 ori) cât și severitatea (aproximativ 60% mortalitate) a hemoragiei cerebrale [28] și ar trebui evitată, dacă este posibil, la pacienții cu AAC. Aspirina în doze obișnuite crește riscul de hemoragie într-o măsură mai mică. Într-o cohortă prospectivă a pacienților cu HIC lobar primar, aspirina a fost asociată cu un risc crescut de recurență HIC (HR = 3,95; CI 95%: 1,6 până la 8,3) [30]. Se recomandă o precauție similară la utilizarea medicamentelor antiinflamatoare nesteroidiene.

Deși patologia vasculară din AAC nu pare să fie legată patogenic de hipertensiune arterială, menținerea tensiunii arteriale în limitele normale este totuși recomandată.

Utilizarea statinelor. Nu există date suficiente pentru a recomanda restricții generale privind utilizarea agenților statinici.

Imunosupresia. Pe motiv că datele literaturii de specialitate sunt limitate, dovezile disponibile sugerează că formele inflamatorii rare de AAC (uneori numite angiită asociată cu A-beta) pot fi receptive la terapia imunosupresoare.

#### Bibliografie

1. Viswanathan A, Greenberg SM. Cerebral amyloid angiopathy in the elderly. *Ann Neurol* 2011; 70:871.
2. Charidimou A, Gang Q, Werring DJ. Sporadic cerebral amyloid angiopathy revisited: recent insights into pathophysiology and clinical spectrum. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012; 83:124.
3. Greenberg SM, Vonsattel JP. Diagnosis of cerebral amyloid angiopathy. Sensitivity and specificity of cortical biopsy. *Stroke* 1997; 28:1418.
4. Ferreira JA, Ansbacher LE, Vinters HV. Stroke related to cerebral amyloid angiopathy: the significance of systemic vascular disease. *J Neurol* 1989; 236:267.
5. Broderick J, Brott T, Tomsick T, Leach A. Lobar hemorrhage in the elderly. The undiminishing importance of hypertension. *Stroke* 1993; 24:49.
6. Arima H, Tzourio C, Anderson C, et al. Effects of perindopril-based lowering of blood pressure on intracerebral hemorrhage related to amyloid angiopathy: the PROGRESS trial. *Stroke* 2010; 41:394.
7. Obici L, Demarchi A, de Rosa G, et al. A novel AbetaPP mutation exclusively associated with cerebral amyloid angiopathy. *Ann Neurol* 2005; 58:639.
8. Melchor JP, McVoy L, Van Nostrand WE. Charge alterations of E22 enhance the pathogenic properties of the amyloid beta-protein. *J Neurochem* 2000; 74:2209.
9. Tsubuki S, Takaki Y, Saido TC. Dutch, Flemish, Italian, and Arctic mutations of APP and resistance of Abeta to physiologically relevant proteolytic degradation. *Lancet* 2003; 361:1957.
10. Davis J, Xu F, Deane R, et al. Early-onset and robust cerebral microvascular accumulation of amyloid beta-protein in transgenic mice expressing low levels of a vasculotropic Dutch/Iowa mutant form of amyloid beta-protein precursor. *J Biol Chem* 2004; 279:20296.
11. Greenberg SM, Briggs ME, Hyman BT, et al. Apolipoprotein E epsilon 4 is associated with the presence and earlier onset of hemorrhage in cerebral amyloid angiopathy. *Stroke* 1996; 27:1333.
12. Nicoll JA, Burnett C, Love S, et al. High frequency of apolipoprotein E epsilon 2 allele in hemorrhage due to cerebral amyloid angiopathy. *Ann Neurol* 1997; 41:716.
13. Greenberg SM, Vonsattel JP, Segal AZ, et al. Association of apolipoprotein E epsilon2 and vasculopathy in cerebral amyloid angiopathy. *Neurology* 1998; 50:961.
14. Greenberg SM, Rebeck GW, Vonsattel JP, et al. Apolipoprotein E epsilon 4 and cerebral hemorrhage associated with amyloid angiopathy. *Ann Neurol* 1995; 38:254.
15. Maxwell SS, Jackson CA, Paternoster L, et al. Genetic associations with brain microbleeds: Systematic review and meta-analyses. *Neurology* 2011; 77:158.
16. Rannikmäe K, Samarasekera N, Martínez-González NA, et al. Genetics of cerebral amyloid angiopathy: systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013; 84:901.
17. O'Donnell HC, Rosand J, Knudsen KA, et al. Apolipoprotein E genotype and the risk of recurrent lobar intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med* 2000; 342:240.
18. Biffi A, Anderson CD, Jagiella JM, et al. APOE genotype and extent of bleeding and outcome in lobar intracerebral haemorrhage: a genetic association study. *Lancet Neurol* 2011; 10:702.
19. McCarron MO, Nicoll JA, Ironside JW, et al. Cerebral amyloid angiopathy-related hemorrhage. Interaction of APOE epsilon2 with putative clinical risk factors. *Stroke* 1999; 30:1643.
20. Schmechel DE, Saunders AM, Strittmatter WJ, et al. Increased amyloid beta-peptide deposition in cerebral cortex as a consequence of apolipoprotein E genotype in late-onset Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993; 90:9649.
21. McCarron MO, Nicoll JA, Stewart J, et al. The apolipoprotein E epsilon2 allele and the pathological features in cerebral amyloid angiopathy-related hemorrhage. *J Neuropathol Exp Neurol* 1999; 58:711.
22. Samarasekera N, Smith C, Al-Shahi Salman R. The association between cerebral amyloid angiopathy and intracerebral haemorrhage: systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012; 83:275.
23. Itoh Y, Yamada M, Hayakawa M, et al. Cerebral amyloid angiopathy: a significant cause of cerebellar as well as lobar cerebral hemorrhage in the elderly. *J Neurol Sci* 1993; 116:135.

24. Rosand J, Muzikansky A, Kumar A, et al. Spatial clustering of hemorrhages in probable cerebral amyloid angiopathy. *Ann Neurol* 2005; 58:459.
25. Weller RO, Nicoll JA. Cerebral amyloid angiopathy: both viper and maggot in the brain. *Ann Neurol* 2005; 58:348.
26. Yamada M, Itoh Y, Otomo E, et al. Subarachnoid haemorrhage in the elderly: a necropsy study of the association with cerebral amyloid angiopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993; 56:543.
27. Greenberg SM, Finklestein SP, Schaefer PW. Pecthial hemorrhages accompanying lobar hemorrhage: detection by gradient-echo MRI. *Neurology* 1996; 46:1751.
28. Rosand J, Hylek EM, O'Donnell HC, Greenberg SM. Warfarin-associated hemorrhage and cerebral amyloid angiopathy: a genetic and pathologic study. *Neurology* 2000; 55:947.
29. Gurol ME, Dierksen G, Betensky R, et al. Predicting sites of new hemorrhage with amyloid imaging in cerebral amyloid angiopathy. *Neurology* 2012; 79:320.
30. Biffi A, Halpin A, Towfighi A, et al. Aspirin and recurrent intracerebral hemorrhage in cerebral amyloid angiopathy. *Neurology* 2010; 75:693.
31. Poels MM, Ikram MA, van der Lugt A, et al. Incidence of cerebral microbleeds in the general population: the Rotterdam Scan Study. *Stroke* 2011; 42:656.
32. Goos JD, Henneman WJ, Sluimer JD, et al. Incidence of cerebral microbleeds: a longitudinal study in a memory clinic population. *Neurology* 2010; 74:1954.
33. Dierksen GA, Skehan ME, Khan MA, et al. Spatial relation between microbleeds and amyloid deposits in amyloid angiopathy. *Ann Neurol* 2010; 68:545.
34. Vernooij MW, Haag MD, van der Lugt A, et al. Use of antithrombotic drugs and the presence of cerebral microbleeds: the Rotterdam Scan Study. *Arch Neurol* 2009; 66:714.
35. Linn J, Halpin A, Demaerel P, et al. Prevalence of superficial siderosis in patients with cerebral amyloid angiopathy. *Neurology* 2010; 74:1346.
36. Charidimou A, Jäger RH, Fox Z, et al. Prevalence and mechanisms of cortical superficial siderosis in cerebral amyloid angiopathy. *Neurology* 2013; 81:626.
37. Charidimou A, Peeters A, Fox Z, et al. Spectrum of transient focal neurological episodes in cerebral amyloid angiopathy: multicentre magnetic resonance imaging cohort study and meta-analysis. *Stroke* 2012; 43:2324.
38. Eng JA, Frosch MP, Choi K, et al. Clinical manifestations of cerebral amyloid angiopathy-related inflammation. *Ann Neurol* 2004; 55:250.
39. Kinnecom C, Lev MH, Wendell L, et al. Course of cerebral amyloid angiopathy-related inflammation. *Neurology* 2007; 68:1411.
40. Greenberg SM, Rapalino O, Frosch MP. Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 22-2010. An 87-year-old woman with dementia and a seizure. *N Engl J Med* 2010; 363:373.
41. Chung KK, Anderson NE, Hutchinson D, et al. Cerebral amyloid angiopathy related inflammation: three case reports and a review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011; 82:20.
42. Wengert O, Harms L, Siebert E. Cerebral amyloid angiopathy-related inflammation: a treatable cause of rapidly-progressive dementia. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2012; 24:E1.
43. Arvanitakis Z, Leurgans SE, Wang Z, et al. Cerebral amyloid angiopathy pathology and cognitive domains in older persons. *Ann Neurol* 2011; 69:320.
44. Auriel E, Greenberg SM. The pathophysiology and clinical presentation of cerebral amyloid angiopathy. *Curr Atheroscler Rep* 2012; 14:343.
45. Smith EE, Nandigam KR, Chen YW, et al. MRI markers of small vessel disease in lobar and deep hemispheric intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2010; 41:1933.
46. Gurol ME, Viswanathan A, Gidicsin C, et al. Cerebral amyloid angiopathy burden associated with leukoaraiosis: a positron emission tomography/magnetic resonance imaging study. *Ann Neurol* 2013; 73:529.
47. Poels MM, Ikram MA, van der Lugt A, et al. Cerebral microbleeds are associated with worse cognitive function: the Rotterdam Scan Study. *Neurology* 2012; 78:326.
48. van Norden AG, van den Berg HA, de Laat KF, et al. Frontal and temporal microbleeds are related to cognitive function: the Radboud University Nijmegen Diffusion Tensor and Magnetic Resonance Cohort (RUN DMC) Study. *Stroke* 2011; 42:3382.
49. Gregoire SM, Scheffler G, Jäger HR, et al. Strictly lobar microbleeds are associated with executive impairment in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack. *Stroke* 2013; 44:1267.