

Cerebrálna amyloidná angiopatia

MUDr. Pavel Šiarnik, MUDr. Zuzana Čarnická, MUDr. Lucia Krížová, MUDr. Stanislav Šutovský, PhD.,
MUDr. Veronika Vestenická, PhD., doc. MUDr. Branislav Kollár, PhD.

I. neurologická klinika LF UK a UNB, Bratislava

Cerebrálna amyloidná angiopatia je charakterizovaná depozíciou beta-amyloidu v stene kortikálnych a leptomeningeálnych artérií a arteriol. Ochorenie sa najčastejšie vyskytuje v sporadickej forme, ktorej incidencia stúpa s vekom. Zriedkavejšia je hereditárna forma so skorším nástupom klinickej symptomatiky. Najvýznamnejšími dôsledkami ochorenia sú rekurentné lobárne intracerebrálne hemorágie, u časti pacientov je taktiež možné pozorovať prehĺbujúci sa kognitívny deficit až dementný syndróm. Autori na kazuistike 76-ročného pacienta s rekurentnými intracerebrálnymi hemorágiami a dementným syndrómom demonštrujú súčasné možnosti diagnostiky, prevencie a liečby amyloidnej cerebrálnej angiopatie.

Kľúčové slová: cerebrálna amyloidná angiopatia, rekurentné intracerebrálne hemorágie, kognitívny deficit.

Cerebral amyloid angiopathy

Cerebral amyloid angiopathy is characterized by amyloid deposition in the walls of cortical and leptomeningeal arteries and arterioles. Disorder occurs most frequently as a sporadic form in the elderly. Incidence of sporadic form increases with advancing age. Hereditary forms are earlier in onset. The most important clinical consequence of the disease are recurrent lobar intracerebral hemorrhages. Progressive cognitive impairment and dementia can also be present. In a case report of 76-year-old patient with recurrent intracerebral hemorrhage and dementia authors present current options of diagnostics, prevention and treatment of cerebral amyloid angiopathy.

Key words: cerebral amyloid angiopathy, recurrent intracerebral hemorrhages, cognitive impairment.

Neurol. praxi 2015; 16(3): 159–162

Úvod

Pojmom cerebrálna amyloidná angiopatia (CAA) je označovaná heterogénna skupina postihnutej centrálneho nervového systému (CNS) s charakteristickým morfológickým a patologickým nálezom. Typickým nálezom je depozícia fibril amyloidu v cievnej stene cerebrálnych artérií s malým priemerom. Ochorenie sa najčastejšie vyskytuje v sporadickej forme u starších pacientov. Familiárna forma je pomerne zriedkavá. Manifestuje sa v mladšom veku a spravidla máva závažnejšie klinické následky (Biffi et Greenberg, 2011). Sporadická forma vzniká hlavne v dôsledku depozície amyloidu β (A β). Výskyt cerebrovaskulárnej depozície amyloidu sa udáva u 10–40 % staršej populácie (Jellinger, 2002). Prevalencia ochorenia stúpa s vekom. Na základe autopsických štúdií dosahuje celkový výskyt CAA 21 % v kategórii 61–70 rokov, 42,2 % v kategórii 71–80 rokov, 56,8 % v kategórii 81–90 rokov a 68,5 % v kategórii 91–100 rokov (Attems et Lauda, 2008). V populácii so súčasným výskytom Alzheimerovej choroby bol autopsický nález amyloidu prítomný až v 80 % (Jellinger, 2002). Depozícia amyloidu v cerebrálnych cievach vedie k zvýšeniu ich fragility. Následkom môžu byť jednak asymptomatické mikrokrvácania („microbleeds“), no taktiež rozsiahle lobárne krvácania. Depozícia amyloidu spôsobuje taktiež obliteráciu cerebrálnych ciev vedúcu k pro-

gredujúcej ischemizácii. Jej následkom môže dochádzať k fokálnemu neurologickému deficitu, progredujúceho kognitívneho deficitu a v závažných prípadoch až k smrti (Mohr et al., 2004).

Genetické pozadie CAA

Hereditárne formy ochorenia sú zriedkavé a v postihnutých rodinách sa prenášajú autodomínantne dominantným typom dedičnosti. Gén APP je lokalizovaný na dlhom ramienku chromozómu 21 (21q21.3). Mutácie v tomto géne súvisia so vznikom prevažnej väčšiny hereditárnych foriem CAA. Okrem extrémne zriedkavých foriem sa zatiaľ všetky opísané mutácie nachádzajú v 16. a 17. exóne daného génu. Produktom génu je amyloidný prekursorový proteín (APP), vyskytujúci sa ako transmembránový glykoproteín. Pripisuje sa mu funkcia pri bunkovej adhezii, neurálnej trofickej a proliferatívnej aktivite, ako aj pri axonálnom transporte a vnútrobunkovej komunikácii. APP podlieha proteolytickému štiepeniu β -sekretázou a γ -sekretázou za vzniku A β s dĺžkou 40 alebo 42 aminokyselín. Mutácie génu APP bývajú lokalizované v blízkosti štiepných miest pre sekretázy. Ovlivňujú tak správne štiepenie APP a podmieniajú vznik amyloidogénnych A β (Rannikmäe et al., 2013). Predpokladá sa, že konformačné zmeny natívnych rozpustných molekúl amyloidu vedú pri sporadickej CAA k vzniku molekúl vo forme β -listu. Tým vedú

k vzniku menej rozpustných depozitov. Depozity následne spúšťajú kaskádu procesov, akými sú aktivácia komplementu, oxidačný stres či zmena permeability hematoencefalickej bariéry. Tieto procesy v konečnom dôsledku pôsobia cytotoxicky. U pacientov so sporadickou CAA nebola štúdiami potvrdená zvýšená produkcia A β . Z toho dôvodu sa za možný kľúčový mechanizmus tvorby depozitov amyloidu považuje nerovnováha medzi jeho produkciou a odstraňovaním (Biffi et Greenberg, 2011). Na danom procese sa môže podieľať aj apolipoproteín E (ApoE), ktorý interaguje s rozpustným aj agregovaným A β in vitro aj in vivo, čím sa môže podieľať na vzniku parenchýmovej aj vaskulárnej amyloidózy. Alela ApoE ϵ 4 predstavuje v súčasnosti jediný genetický marker signifikantne asociovaný so vznikom sporadickej A β -CAA (Sudlow et al., 2006).

Diagnostika, liečba

Definitívna diagnóza CAA môže byť stanovená jedine post-mortem na základe histologického vyšetrenia postihnutého mozgu. Diagnostika CAA vychádza z Bostonských diagnostických kritérií uvedených v tabuľke 1 (Knudsen et al., 2001). Nové zobrazovacie metódy predstavujú cenný doplnok k štandardnej diagnostike. Zobrazenie mikrokrvácaní prispieva k spresneniu diagnostiky CAA počas života pacienta (Haacke et al., 2007). Ďalší do-

Tabuľka 1. Bostonské diagnostické kritériá pre cerebrálnu amyloidnú angiopatiu (Knudsen et al., 2001; Chao et al., 2006)

Definitívna CAA:

post-mortem nález lobárnej/kortikálnej alebo kortikosubkortikálnej hemorágie a patologický nález závažnej CAA s vaskulopatiou

Pravdepodobná CAA podporená patologickým nálezom:

klinický nález svedčiaci pre lobárnu/kortikálnu alebo kortikosubkortikálnu hemorágiu a patologický nález CAA alebo vaskulárnej depozície amyloidu v bioptickej vzorke (napríklad evakuovaný hematóm, kortikálna biopsia)

Pravdepodobná CAA:

lobárna/kortikálna/kortikosubkortikálna hemorágia

vylúčený iný zdroj krvácania

viaceré hemorágie v CT/MR obraze

vek ≥ 55 rokov

Možná CAA:

lobárna/kortikálna/kortikosubkortikálna hemorágia

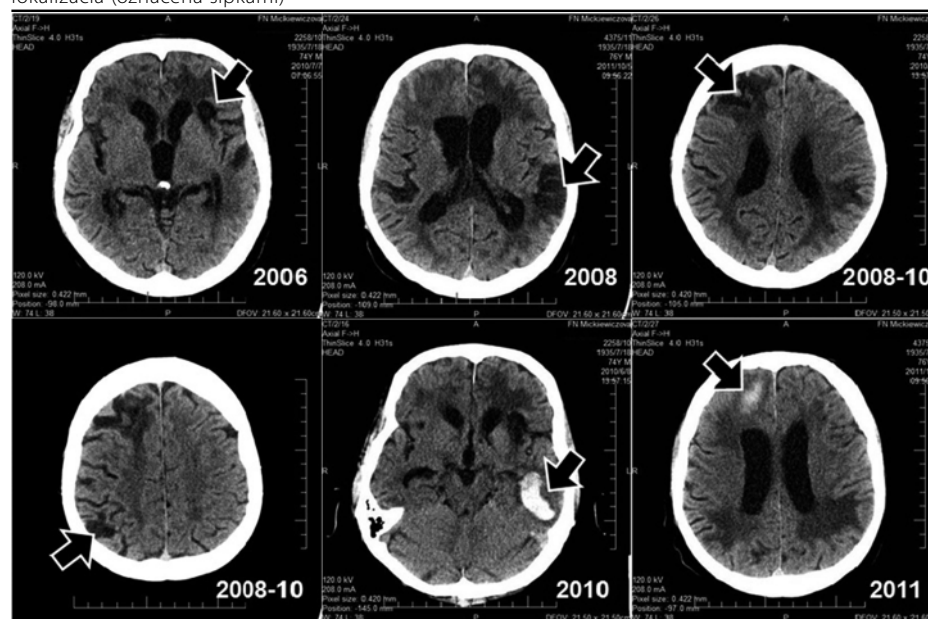
vylúčený iný zdroj krvácania

solitárna hemorágia v CT/MR obraze

vek ≥ 55 rokov

CAA – cerebrálna amyloidná angiopatia; CT – počítačová tomografia; MR – magnetická rezonancia

Obrázok 1. Predpokladaný časový priebeh vzniku rekurentných intracerebrálnych hemorágií a ich lokalizácia (označená šípkami)



plnok k štandardnej diagnostike predstavuje zohľadnenie superficiálnej cerebrálnej siderózy ako jedného z markerov CAA (Linn et al., 2010). Terapeutické možnosti sú pri CAA značne limitované. Terapeuticko-preventívne opatrenia sú zamerané na zníženie mortality a zmiernenie neurologického deficitu spôsobeného ochorením (Arima et Chalmers, 2011).

Kazuistika

Ide o 76-ročného pacienta s anamnézou rekurentných atypických intracerebrálnych krvácaní frontálne a temporo-parietálne vľavo v minulosti. V čase prvého intracerebrálneho krvácania mal pacient 71 rokov. Napriek opako-

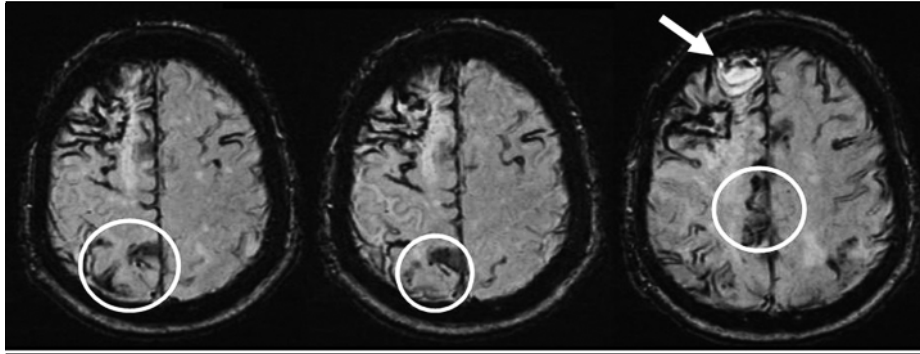
vaným vyšetreniam mozgu počítačovou tomografiou (CT), magnetickou rezonanciou (MR), CT a MR angiografiám, ako aj panangiografií, sa v minulosti príčinu krvácaní nepodarilo spoľahlivo objasniť. Predpokladaný časový priebeh vzniku rekurentných intracerebrálnych hemorágií a ich lokalizácia je zobrazená na obrázku 1. Osobná anamnéza bez údajov o známych interných ochoreniach, poruche hemokoagulácie, arteriálnej hypertenzii, diabetes mellitus či ischemickej chorobe srdca. Pacient neužíval žiadnu dlhodobú medikáciu. Na I. neurologickú kliniku bol prijatý pre anamnestický údaj o zmene správania (znížená komunikatívnosť, strata predchádzajúcich záujmov, bol

vulgárny, mal zvýšený sexuálny apetít) a zmene stravovacích návykov (veľa jedol). Objektívne pri prijatí bola prítomná zmiešaná afázia, reziduálna centrálna lézia nervus facialis vpravo, frustná ľavostranná centrálna hemiparéza. Realizované CT vyšetrenie mozgu zobrazilo nové hemoragické ložisko v štádiu resorpcie frontálne vpravo. Pacient spĺňal Bostonské diagnostické kritériá pravdepodobnej cerebrálnej amyloidnej angiopatie. Kontrolné MR vyšetrenie mozgu zobrazilo viacpočetné intracerebrálne postmalatické ložiská supratentoriálne bihemisferálne. Ložisko frontálne vpravo bolo charakteru neskorej subakútnej hemorágie. SWI (susceptibility weighted imaging) sekvencie MR poukázali na rozsiahlejšiu kortikálnu siderózu a mikrokrvácania bilaterálne (obrázok 2), čím podporili diagnózu cerebrálnej amyloidnej angiopatie. MR angiogram bol bez dôkazu cievnych malformácií na zobrazenom artériograme intrakránia. Na základe kognitívnych testov bol pri prijatí prítomný kognitívny deficit stredne ťažkého stupňa (Montreal cognitive assessment – MOCA: 17 bodov, Mini-mental state examination – MMSE: 18 bodov). Pacientovi boli zrealizované kompletné laboratórne odbery, ktoré nesvedčili o poruche hemokoagulácie. Doplnené genetické vyšetrenie nepotvrdilo mutáciu génu pre amyloidný prekursorový proteín (APP). Vyšetrením bol zistený genotyp apolipoprotein E (ApoE) $\epsilon 3/\epsilon 4$. U pacienta nebol, vzhľadom na subakútny charakter ložiska, indikovaný neurochirurgický zákrok. Po antiedémovnej infúznej liečbe, logopedickej a rehabilitačnej starostlivosti došlo k čiastočnému zlepšeniu jeho celkového stavu. Vzhľadom na normálne hodnoty tlaku krvi nebola potrebná ordinácia antihypertenznej liečby. Po prepustení je pacient naďalej dispenzarizovaný na našom pracovisku. Jeho rodina bola poučená o riziku rekurencie intracerebrálneho krvácania a riziku progresie kognitívneho deficitu. V priebehu 12 mesiacov od prepustenia bol opakovane klinicky vyšetrený a bolo u neho zrealizované kontrolné CT vyšetrenie mozgu. Za dané obdobie u neho nebola zaznamenaná rekurencia intracerebrálneho krvácania, napriek tomu však u neho došlo k progredujúcej deteriorácii kognitívnych funkcií a stav pacienta si začal vyžadovať 24-hodinovú starostlivosť.

Diskusia

Na základe anamnézy, klinického vyšetrenia, nálezu realizovaných pomocných vyšetrovacích metód (vrátane zobrazovacích metód a laboratórnej diagnostiky) sme na základe Bostonských

Obrázok 2. Depozity hemosiderínu a ložiská charakteru mikrokrvácaní v SWI sekvencii MR (označené kruhom). Ložisko subakútnej hemorágie označené šípku



diagnostických kritérií u pacienta dospeli k diagnóze pravdepodobná CAA.

Definitívna diagnóza CAA môže byť stanovená jedine histologickým vyšetrením postihnuteľného mozgového tkaniva získaného pitvou alebo biopsiou. V prípade neurochirurgického zákroku a odberu biopsie vzorky hematómu by diagnostický predpoklad mohol byť doplnený patologicko-anatomickým nálezom. Neurochirurgický zákrok však nebol u nášho pacienta z terapeutického hľadiska indikovaný. Cieľná biopsia len z diagnostického hľadiska by mala prinajmenšom sporný prínos vzhľadom na vysoké riziko a potenciálne malý prínos spresnenia diagnózy na ďalšiu starostlivosť o pacienta. Práve z toho dôvodu je v ostatných rokoch vyvíjaná snaha o zdokonalenie a štandardizáciu neinvazívnej diagnostiky CAA počas života pacienta (Smith et al., 2003). Veľké lobárne krvácania patria k typickému klinickému obrazu CAA, pri ochorení však môže dochádzať aj k malým asymptomatickým krvácaniam, v literatúre označovaným ako mikrokrvácania („microbleed“) (Greenberg et al., 2009). Najväčšiu citlivosť pre zobrazenie mikrokrvácaní majú SWI sekvencie MR (Haacke et al., 2007). K zdokonaleniu neinvazívnej diagnostiky prispieva aj zaradenie superficiálnej siderózy v MR obraze medzi diagnostické markery CAA (Linn et al., 2010). Mikrokrvácania aj povrchová sideróza boli prítomné pri MR vyšetrení mozgu u nášho pacienta.

Na základe rodinnej anamnézy a genetického vyšetrenia sa prikláňame k sporadickej forme ochorenia. Genetické vyšetrenie u nášho pacienta nepotvrdilo mutáciu 16. a 17. exónu génu APP, ale potvrdilo genotyp ApoE ε3/ε4.

Je nepochybné, že ďalší výskum pomôže objasniť presnejšie mechanizmy zodpovedné za asociáciu sporadickej CAA a ApoE (Rannikmäe et al., 2013). Predpokladá sa, že podobné patologické mechanizmy sa podieľajú aj na vzniku iných amyloidopatií. V literatúre je dobre známy vý-

skyt cerebrovaskulárnej depozície amyloidu pri Alzheimerovej chorobe. Kým u pacientov s Alzheimerovou chorobou bola cerebrovaskulárna amyloidóza prítomná až v 80% autopsických vzoriek, v kontrolnej populácii bola prítomná v 10–40% (Jellinger, 2002).

Napriek neustále sa zdokonaľujúcim možnostiam diagnostiky CAA sú možnosti liečby a prevencie značne limitované. Aktuálne odporúčenia AHA/ASA (American Heart Association/American Stroke Association) necharakterizujú krvácania viazané na CAA za samostatnú entitu. Z toho dôvodu nie je odporúčaný ani špecifický terapeutický prístup v porovnaní s krvácami inej etiológie (Morgenstern et al., 2010). Kazuistiky a štúdie s malým počtom pacientov skúmali efekt kortikoidov a iných imunosupresív. Ich efekt však nebol jednoznačne preukázaný (Weller et al., 2009). Za „zlatý štandard“ prevencie rekurentných krvácaní sa považuje dôsledná kontrola hodnot tlaku krvi. Výsledky štúdie PROGRESS naznačujú efekt antihypertenznej terapie perindoprilom na zníženie rizika rekurencie intracerebrálnych krvácaní viazaných na CAA (Arima et al., 2011). Preventívne podanie u normotenzných pacientov je však prinajmenšom diskutabilné. Holterov monitoring tlaku krvi u nášho pacienta zaznamenal hodnoty tlaku v normotenznej oblasti. Ordinácia antihypertenzív nebola preto potrebná. V rámci prevencie sa odporúča taktiež ostražitosť pri ordinácii trombolitickej, antiagregačnej, antikoagulačnej a dokonca aj hypolipemickej liečby, ktoré boli v štúdiách asociované so zvýšenou rekurenciou krvácania (Athyros et al., 2010). Napriek faktu, že rekurencia intracerebrálneho krvácania predstavuje u pacientov s CAA najväčšie riziko, v súčasnosti nie je k dispozícii validný nástroj na jeho predikciu a stratifikáciu. Výskumy naznačujú, že počet mikrokrvácaní koreluje s rizikom intracerebrálneho krvácania, rizikom progresie kognitívneho deficitu aj celkovým klinickým stavom pacienta. Z toho dôvodu môže slúžiť

ako potenciálny prognostický marker ochorenia. Zobrazenie intracerebrálnych mikrokrvácaní SWI sekvenciami MR zohráva taktiež významnú úlohu v diferenciálnej diagnostike u pacientov s rýchlo progredujúcim demenčným syndrómom a nálezom cerebrálnej leukoaraiózy pri tradičných zobrazovacích vyšetreniach mozgu (Pantoni, 2010).

CAA je časté ochorenie, ktorého incidencia a závažnosť vekom stúpa. K spresneniu jeho diagnostiky počas života jedinca prispela možnosť zobrazenia cerebrálnych mikrokrvácaní pomocou SWI sekvencie MR. Daný parameter môže taktiež v budúcnosti slúžiť ako potenciálny prognostický marker ochorenia. Genetické markery CAA predstavujú v súčasnosti menej využívané, no perspektívny doplnok diagnostiky. Napriek neustále sa zdokonaľujúcim možnostiam diagnostiky CAA sú možnosti jej liečby a prevencie značne limitované a predstavujú výzvu pre ďalší výskum.

Literatúra

1. Arima H, Chalmers J. PROGRESS: prevention of recurrent stroke. *J Clin Hypertens*. 2011; 13: 693–702.
2. Athyros VG, Tziomalos K, Karagiannis A, Wierzbicki AS, Mikhailidis DP. Aggressive statin treatment, very low serum cholesterol levels and haemorrhagic stroke: is there an association? *Curr Opin Cardiol*. 2010; 25: 406–410.
3. Attems J, Lauda F. Unexpectedly low prevalence of intracerebral hemorrhages in sporadic cerebral amyloid angiopathy. *J Neurol*. 2008; 255: 70–76.
4. Biffi A, Greenberg SM. Cerebral amyloid angiopathy: a systematic review. *J Clin Neurol*. 2011; 7: 1–9.
5. Greenberg SM, Vernooij MW, Cordonnier C, Viswanathan A, Al-Shahi Salman R, Warach S, Launer LJ, Van Buchem MA, Breteler M. Cerebral microbleeds: a guide to detection and interpretation. *Lancet Neurol*. 2009; 8: 165–174.
6. Haacke E, Delproposto Z, Chaturvedi S, Sehgal V, Tenzer M, Neelavalli J, Kido D. Imaging cerebral amyloid angiopathy with susceptibility-weighted imaging. *Am J Neuroradiol*. 2007; 28: 316–317.
7. Chao CP, Kotsenas AL, Broderick DF. Cerebral Amyloid Angiopathy: CT and MR Imaging Findings. *Radiographics*. 2006; 26: 1517–1531.
8. Jellinger K. Alzheimer disease and cerebrovascular pathology: an update. *J Neural Transm*. 2002; 109: 813–836.
9. Knudsen KA, Rosand J, Karluk D, Greenberg SM. Clinical diagnosis of cerebral amyloid angiopathy: validation of the Boston criteria. *Neurology*. 2001; 56: 537–539.
10. Linn J, Halpin A, Demaerel P, Ruhland J, Giese A, Dichgans M, Van Buchem M, Bruckmann H, Greenberg S. Prevalence of superficial siderosis in patients with cerebral amyloid angiopathy. *Neurology*. 2010; 74: 1346–1350.
11. Mohr JP, Choi DW, Grotta JC, Weir B, Wolf PA. Stroke: Pathophysiology, diagnosis, and management. New York: Churchill Livingstone; 2004: 1616.
12. Morgenstern LB, Hemphill JC, Anderson C, Becker K, Broderick JP, Connolly ES, Greenberg SM, Huang JN, Macdonald RL, Messé SR. Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2010; 41: 2108–2129.
13. Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. *Lancet Neurol*. 2010; 9: 689–701.

14. Rannikmäe K, Samarasekera N, Martínez-González NA, Salman RS, Sudlow CL. Genetics of cerebral amyloid angiopathy: systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013; 84: 901–908.

15. Smith EE, Greenberg SM. Clinical diagnosis of cerebral amyloid angiopathy: validation of the Boston criteria. *Curr Atheroscler Rep*. 2003; 5: 260–266.

16. Sudlow C, González NA, Kim J, Clark C. Does apolipoprotein E genotype influence the risk of ischemic stroke, intracerebral hemorrhage, or subarachnoid hemorrhage? Systematic review and meta-analyses of 31 studies among 5961 cases and 17 965 controls. *Stroke*. 2006; 37: 364–370.

17. Weller RO, Boche D, Nicoll JA. Microvasculature changes and cerebral amyloid angiopathy in Alzheimer's disease and their potential impact on therapy. *Acta neuropathol*. 2009; 118: 87–102.

Článek doručen redakci: 24. 10. 2013

Článek přijat k publikaci: 17. 1. 2014

MUDr. Pavel Šiarnik

*I. neurologická klinika LF UK a UN Bratislava
Mickiewiczova 13, 813 69 Bratislava
palo.siarnik@gmail.com*
