

Definicja

Mózgowa angiopatia amyloidowa (CAA, *Cerebral Amyloid Angiopathy*) jest pojęciem patomorfologicznym określającym zmiany patologiczne zachodzące w naczyniach mózgowych, spowodowane odkładaniem się białka – amyloidu. Wyróżnia się sporadyczne i rodzinne postaci CAA. Jako pierwszy opisał CAA u osób starszych Scholz (1938).

Patomorfologia

Odkładanie się złogów amyloidu ma charakter segmentarny i dotyczy przede wszystkim tętnic korowych i oponowych. Zmiany najczęściej lokalizują się w tętnicach średniego kalibru oraz tętniczkach i kapilarach, rzadziej zajęte są żyły. Amyloid odkłada się początkowo w obrębie błony podstawnej otaczającej mięśnie gładkie naczyń, a następnie w błonie środkowej (*media*) i przydanie. Odkładaniu się amyloidu towarzyszy zanik mięśni gładkich. Ostatecznie dochodzi do zmiany architektury naczyń – powstają naczynia o podwójnym świetle (*double barrel*) i mikrotętniaki, ściana naczyń ulega martwicy włókninowej, zwiększa się przepuszczalność naczyń i dochodzi do przesiąkania. Na ogół zachowany jest prawidłowy śródbłonek. Złogi amyloidu mogą przechodzić na sąsiadujący neuropil. Wokół naczyń z angiopatią amyloidową stwierdza się często krwotoki. W porównaniu z osobami zdrowymi u osób z angiopatią amyloidową (z towarzyszącą chorobą Alzheimera lub bez) stwierdza się też znacznie częściej ogniska niedokrwienia (zawały mózgu) oraz zmiany w istocie białej. Angiopatii amyloidowej może towarzyszyć również zapalenie naczyń (*vasculitis*) z naciekiem ściany naczyń przez limfocyty, makrofagi i wielojądrowe komórki ołbrzymie.

W barwieniu hematoksyliną i eozyną angiopatia amyloidowa może być rozpoznana jako bezkomórkowe

pogrubienie ściany naczyń. Amyloid można uwidocznic za pomocą barwienia czerwienią Kongo lub tioflawiną oraz za pomocą przeciwciał monoklonalnych rozpoznających określone fragmenty amyloidu.

W badaniach patomorfologicznych częstość CAA amyloidowej wynosi ok. 2,3% u osób w wieku 65–74 lata i prawie 100% u osób powyżej 80. r.ż. Choroby tej praktycznie nie stwierdza się u osób przed 50. r.ż. (postać sporadyczna). U pacjentów z chorobą Alzheimera częstość CAA wynosi 70–100%. Zlokalizowana jest najczęściej w płacie potylicznym, a następnie w płatach czołowym, skroniowym i ciemieniowym, chociaż niektórzy autorzy opisywali najczęstszą lokalizację CAA w płacie czołowym. Angiopatia amyloidowa rzadko jest widoczna w obrębie jąder podstawy, wzgórza, mózdzku, pnia mózgu oraz w istocie białej mózgu (Attems, 2005; Revesz i wsp., 2003).

Etiopatogeneza

Nie jest znana przyczyna powstawania CAA (Rensink, 2003). Nie jest też jasne, skąd pochodzi odkładający się w naczyniach amyloid. W sporadycznej postaci CAA amyloid może pochodzić z krwi i być transportowany do ośrodkowego układu nerwowego poprzez barierę krew–mózg za pomocą białek receptorowych. Inna hipoteza zakłada, że źródłem amyloidu są mięśnie gładkie naczyń lub perycyty. Według jeszcze innej hipotezy, odkładający się amyloid jest pochodzenia neuronalnego i transportowany jest z płynu śródmiąższowego mózgu do krwi wzdłuż przestrzeni płynowych, zlokalizowanych wokół tętnic korowych i oponowych.

W postaci sporadycznej choroby w naczyniach odkłada się przede wszystkim β -amyloid 1-40, chociaż proces amyloidogenezy jest zwykle inicjowany przez β -amyloid 1-42. W postaciach rodzinnych za odkładanie się amyloidu odpowiedzialna jest mutacja genu dla białka prekursorowego β -amyloidu (dziedziczne krwotoki móz-

gowe z amyloidozą typu holenderskiego – HCHWA-D; rodzinna postać choroby Alzheimera – FAD), cystatyny (dziedziczne krwotoki mózgowie z amyloidozą typu islandzkiego – HCHWA-I), transtyretyny (rodzinna polineuropatia amyloidowa lub amyloidoza oponowo-naczyniowa – FAP/MVA), gelsoliny (rodzinna amyloidoza typu fińskiego – FAF), białka prionowego (choroba prionowa z mózgową angiopatią amyloidową – PrP-CAA) lub inne mutacje (tab. 1).

Nosicielstwo allelu $\epsilon 4$ genu *APOE* dla apolipoproteiny E związane jest z podwyższonym ryzykiem choroby Alzheimera oraz angiopatii amyloidowej. Obecność tego allelu sprzyja odkładaniu się β -amyloidu w mózgu. Z kolei obecność allelu $\epsilon 2$ genu *APOE* sprzyja powstawaniu krwotoków w przebiegu angiopatii amyloidowej.

Obraz kliniczny i diagnostyka

Najczęstszą prezentacją kliniczną sporadycznej angiopatii amyloidowej są spontaniczne, często nawracające i mnogie krwotoki śródmiąższowe. Krwotoki te występują u osób starszych (średnia wieku ok. 70 lat) i są zlokalizowane przede wszystkim w korze mózgu, na styku istoty szarej i białej mózgu oraz w istocie białej podkorowej (krwotoki „płatowe”). Krwotoki te mogą być duże, objawowe lub niewielkie, zwykle asymptomatyczne, tzw. mikrokrwotoki (*microbleeds*). Szacuje się, że CAA jest odpowiedzialna za ok. 10–20% krwotoków śródmiąższowych u osób starszych oraz za ok. 30% krwotoków płatowych (Itoh i wsp., 1993). Badania eksperymentalne

Tabela 1. Biochemiczne i genetyczne podłoże angiopatii amyloidowej (Revesz i wsp., 2002)

	Gen	Chromosom	Białko prekursorowe	Białko (amyloid)
Sporadyczna angiopatia amyloidowa	<i>AβPP</i> (białko prekursorowe β -amyloidu)	21	A β PP (białko prekursorowe β -amyloidu)	A β (β -amyloid)
Sporadyczna choroba Alzheimera	<i>AβPP</i>	21	A β PP	A β
Rodzinna choroba Alzheimera (FAD)	<i>AβPP</i> , <i>PS1</i> (presenilina 1), <i>PS2</i> (presenilina 2)	21, 14, 1	A β PP	A β
Dziedziczne krwotoki mózgowie z amyloidozą typu holenderskiego (HCHWA-D)	<i>AβPP</i>	21	A β PP	A β
Dziedziczne krwotoki mózgowie z amyloidozą typu islandzkiego (HCHWA-I)	<i>CYST C</i> (cystatyna C)	20	Cyst C	ACys (amyloid-cystatyna C)
Rodzinna polineuropatia amyloidowa/Amyloidoza oponowo-naczyniowa (FAP/MVA)	<i>TTR</i> (transtyretyna)	18	TTR	ATTR (amyloid-transtyretyna)
Rodzinna amyloidoza typu fińskiego (FAF)	<i>GEL</i> (gelsolina)	9	Gel	AGel (amyloid-gelsolina)
Choroba prionowa z mózgową angiopatią amyloidową (PrP-CAA)	<i>PRNP</i> (gen białka prionowego)	20	PrP (białko prionowe)	APrP (amyloid-białko prionowe)
Rodzinne otępienie typu brytyjskiego (FBD)	<i>BRI2</i>	13	ABriPP (białko prekursorowe ABri)	ABri (amyloid-Bri)
Rodzinne otępienie typu duńskiego (FDD)	<i>BRI2</i>	13	ADan (białko prekursorowe ADan)	ADan (amyloid-Dan)

(Winkler i wsp., 2002) i pojedyncze doniesienia kliniczne sugerują zwiększone ryzyko krwotoku śródmózgowego u pacjentów z angiopatią amyloidową leczonych lekami przeciwzakrzepowymi lub przeciwplatekcyjnymi.

Zaburzenia funkcji poznawczych są często spotykane u pacjentów z CAA. Dwa prospektywne badania populacyjne wykazały związek między angiopatią amyloidową a otępieniem. W badaniu finansowanym przez Medical Research Council stwierdzono, że obecność nasilonej CAA, wykrytej w badaniu pośmiertnym, wiązała się ze zwiększonym ryzykiem otępienia (OR = 7,7 95% CI: 2,7–41,0; analiza jednoczynnikowa) niezależnie od wieku, obecności zmian typowych dla choroby Alzheimera (złogi amyloidu oraz zmiany neurofibrilarnych) oraz ognisk naczyniopochodnych (Neuropathology Group, 2001). W badaniu *Honolulu-Asia Aging Study* stwierdzono bardziej nasilone zaburzenia funkcji poznawczych u pacjentów z chorobą Alzheimera i obecnością angiopatii amyloidowej niż u pacjentów z chorobą Alzheimera bez angiopatii amyloidowej (Pfeifer i wsp., 2002).

Kolejną prezentacją kliniczną CAA jest postać encefalopatyczna. W postaci tej obserwuje się szybkie pogorszenie funkcji poznawczych w ciągu tygodni lub miesięcy, zaburzenia świadomości, napady padaczkowe, bóle głowy oraz stereotypowe, powtarzające się, przejściowe objawy ogniskowe, przypominające objawy przejściowego niedokrwienia mózgu lub częściowych napadów padaczkowych (Sarazin i wsp., 2002; Harkness i wsp., 2004; Oh

i wsp., 2004; Roch i wsp., 2005). W badaniach neuroobrazowych stwierdza się zwykle zmiany w zakresie istoty białej (leukoencefalopatia). W części przypadków objawy kliniczne i radiologiczne ustępują samoistnie (Oh i wsp., 2004; Harkness i wsp., 2004). Postać encefalopatyczna może występować jako prezentacja kliniczna zapalenia naczyń w przebiegu angiopatii amyloidowej (Eng i wsp., 2004; Scolding i wsp., 2005). W ok. połowie przypadków zapalenia naczyń w przebiegu angiopatii amyloidowej w badaniu płynu mózgowo-rdzeniowego stwierdza się nieznaczny lub umiarkowany wzrost stężenia białka oraz pleocytozę limfocytarną. W badaniach neuroobrazowych zmiany patologiczne obserwowano u ok. 90% chorych. Oprócz krwotoków w części przypadków stwierdzono zmiany w istocie białej, ogniska niedokrwienne, obrzęk i efekt masy. Wiek zachorowania (średnia 67 lat) był niższy niż u osób z angiopatią amyloidową bez zapalenia naczyń (średnia 76 lat) (Scolding i wsp., 2005). W grupie z *vasculitis* stwierdzono zwiększone występowanie genotypu E4/E4 dla ApoE w porównaniu z grupą bez zapalenia naczyń (71% vs 4%) (Eng i wsp., 2004).

W 1996 r. powstały bostońskie kryteria diagnostyczne dla krwotoków spowodowanych CAA (tab. 2) (Knudsen i wsp., 2001). Kryteria te były testowane na niewielkiej grupie chorych, dlatego też nieznaną jest ich czułość i swoistość.

W praktyce klinicznej badanie rezonansem magnetycznym ma decydujące znaczenie dla postawienia rozpoznania

Tabela 2. Kryteria bostońskie dla krwotoków mózgowych spowodowanych angiopatią amyloidową

1. Pewna angiopatia amyloidowa

Do rozpoznania konieczne jest badanie pośmiertne, w którym stwierdza się obecność krwotoku płatowego, korowego lub korowo-podkorowego, a także zaawansowaną angiopatię amyloidową oraz brak innych strukturalnych przyczyn krwotoku.

2. Prawdopodobna angiopatia amyloidowa (rozpoznanie wsparte wynikiem badań histopatologicznych)

Rozpoznanie to stawia się na podstawie danych klinicznych oraz wyniku badania histopatologicznego (materiał z biopsji mózgowej lub ewakuowanego krwiaka): obecność krwotoku płatowego, korowego lub korowo-podkorowego oraz angiopatii amyloidowej w badanej tkance oraz brak innych strukturalnych przyczyn krwotoku.

3. Prawdopodobna angiopatia amyloidowa (rozpoznanie kliniczne)

Rozpoznanie to stawia się na podstawie danych klinicznych oraz wyniku badania CT lub MRI. Konieczne jest stwierdzenie licznych krwotoków płatowych, korowych lub korowo-podkorowych (w tym krwotok do mózdzku), wiek ≥ 55 lat i brak innych potencjalnych przyczyn krwotoku (leczenie przeciwzakrzepowe z INR > 3 ; poprzedzający zachorowanie uraz czaszki lub zawał mózgu; guz mózgu; malformacja naczyniowa; zapalenie naczyń; koagulopatie lub dyskrazje układu krwiotwórczego).

4. Możliwa angiopatia amyloidowa

Rozpoznanie to stawia się na podstawie danych klinicznych oraz wyniku badania CT lub MRI. Do rozpoznania wystarczy obecność pojedynczego krwotoku płatowego, korowego lub korowo-podkorowego, wiek ≥ 55 lat i brak innych potencjalnych przyczyn krwotoku.

nia. Głównym objawem radiologicznym CAA są mnogie (≥ 2) krwotoki płatowe. Projekcja T2 umożliwia wykrycie większych krwotoków, badanie echo-gradient zaś pozwala uwidocznić mikrokrwotoki jako punktowe obszary bez sygnału, odpowiadające złogom hemosyderyny. Mikrokrwawienia wykazują predylekcję do lokalizacji w płatach skroniowych i potylicznych (Rosand i wsp., 2005). Często stwierdza się również zmiany w istocie białej. Hipodensyjne zmiany istoty białej widoczne w tomografii komputerowej stwierdzono u 78% pacjentów z prawdopodobną angiopatią amyloidową (Smith i wsp., 2004). Nasilenie zmian korelowało z liczbą krwotoków widocznych w badaniu echo-gradient oraz z ryzykiem kolejnego krwawienia. Badania rezonansem magnetycznym z użyciem tensora dyfuzji wykazały niewidoczne w klasycznym badaniu zmiany w istocie białej płatów skroniowych i trzonie ciała modzelowatego u pacjentów z angiopatią amyloidową (Salat i wsp., 2006). W pojedynczych przypadkach obserwowano obrzęk mózgu, efekt masy lub wzmocnienie opon (Morton-Bours i wsp., 1999; Vandermissen i wsp., 2003).

Biopsja mózgu może być pomocna w postawieniu rozpoznania CAA. Czułość i swoistość tej metody oszacowano odpowiednio na 93 i 88% (Greenberg i wsp., 1997).

Rokowanie

Rokowanie jest niekorzystne. U większości chorych stwierdza się postępujący przebieg choroby. Najczęstszą przyczyną zgonu jest krwotok śródmózgowy i jego powikłania.

Leczenie

Nie ma leczenia swoistego. U pacjentów z zapaleniem naczyń w przebiegu angiopatii amyloidowej stosowano sterydy i cyklofosfamid (Eng i wsp., 2004; Scolding i wsp., 2005). Rezultaty tej formy leczenia trudno ocenić ze względu na niewielką liczbę chorych.

Piśmiennictwo

Attems J. (2005), *Sporadic cerebral amyloid angiopathy: pathology, clinical implications, and possible pathomechanisms*. Acta Neuropathol. (Berl.), 110, 345–359.

- Eng J.A., Frosch M.P., Choi K., Rebeck G.W., Greenberg S.M. (2004), *Clinical manifestations of cerebral amyloid angiopathy-related inflammation*. Ann. Neurol., 55, 250–256.
- Greenberg S.M., Vonsattel J.P. (1997), *Diagnosis of cerebral amyloid angiopathy. Sensitivity and specificity of cortical biopsy*. Stroke, 28, 1418–1422.
- Harkness K.A., Coles A., Pohl U., Xuereb J.H., Baron J.C., Lennox G.G. (2004), *Rapidly reversible dementia in cerebral amyloid inflammatory vasculopathy*. Eur. J. Neurol., 11, 59–62.
- Itoh Y., Yamada M., Hayakawa M., Otomo E., Miyatake T. (1993), *Cerebral amyloid angiopathy: a significant cause of cerebellar as well as lobar cerebral hemorrhage in the elderly*. J. Neurol. Sci., 116, 135–141.
- Knudsen K.A., Rosand J., Karluk D., Greenberg S.M. (2001), *Clinical diagnosis of cerebral amyloid angiopathy: validation of the Boston criteria*. Neurology, 56, 537–539.
- Morton-Bours E.C., Skalabrin E.J., Albers G.W. (1999), *Cerebral amyloid angiopathy with unilateral hemorrhages, mass effect, and meningeal enhancement*. Neurology, 53, 233–234.
- Neuropathology Group. Medical Research Council Cognitive Function and Aging Study (2001), *Pathological correlates of late-onset dementia in a multicentre, community-based population in England and Wales*. Neuropathology Group of the Medical Research Council Cognitive Function and Ageing Study (MRC CFAS). Lancet, 357, 169–175.
- Oh U., Gupta R., Krakauer J.W., Khandji A.G., Chin S.S., Elkind M.S. (2004), *Reversible leukoencephalopathy associated with cerebral amyloid angiopathy*. Neurology, 62, 494–497.
- Pfeifer L.A., White L.R., Ross G.W., Petrovitch H., Launer L.J. (2002), *Cerebral amyloid angiopathy and cognitive function: the HAAS autopsy study*. Neurology, 58, 1629–1634.
- Rensink A.A., de Waal R.M., Kremer B., Verbeek M.M. (2003), *Pathogenesis of cerebral amyloid angiopathy*. Brain Res. Brain Res. Rev., 43, 207–223.
- Revesz T., Ghiso J., Lashley T., Plant G., Rostagno A., Frangione B., Holton J.L. (2003), *Cerebral amyloid angiopathies: a pathologic, biochemical, and genetic view*. J. Neuropathol. Exp. Neurol., 62, 885–898.
- Revesz T., Holton J.L., Lashley T., Plant G., Rostagno A., Ghiso J., Frangione B. (2002), *Sporadic and familial cerebral amyloid angiopathies*. Brain Pathol., 12, 343–357.
- Roch J.A., Nighoghossian N., Hermier M., Cakmak S., Picot M., Honnorat J., Derex L., Trouillas P. (2005), *Transient neurologic symptoms related to cerebral amyloid angiopathy: usefulness of T2*-weighted imaging*. Cerebrovasc. Dis., 20, 412–414.
- Rosand J., Muzikansky A., Kumar A., Wisco J.J., Smith E.E., Betensky R.A., Greenberg S.M. (2005), *Spatial clustering of hemorrhages in probable cerebral amyloid angiopathy*. Ann. Neurol., 58, 459–462.
- Sarazin M., Amarenco P., Mikol J., Dimitri D., Lot G., Bousser M.G. (2002), *Reversible leukoencephalopathy in cerebral amyloid angiopathy presenting as subacute dementia*. Eur. J. Neurol., 9, 353–358.
- Salat D.H., Smith E.E., Tuch D.S., Benner T., Pappu V., Schwab K.M., Guroi M.E., Rosas H.D., Rosand J., Greenberg S.M. (2006), *White matter alterations in cerebral amyloid angiopathy measured by diffusion tensor imaging*. Stroke, 37, 1759–1764.
- Scolding N.J., Joseph F., Kirby P.A., Mazanti I., Gray F., Mikol J., Ellison D., Hilton D.A., Williams T.L., MacKenzie J.M., Xuereb J.H., Love S. (2005), *Abeta-related angiitis: primary angiitis*

- of the central nervous system associated with cerebral amyloid angiopathy.* Brain, 128, 500–515.
- Smith E.E., Gurol M.E., Eng J.A., Engel C.R., Nguyen T.N., Rosand J., Greenberg S.M. (2004), *White matter lesions, cognition, and recurrent hemorrhage in lobar intracerebral hemorrhage.* Neurology, 63, 1606–1612.
- Winkler D.T., Biedermann L., Tolnay M., Allegrini P.R., Staufenbiel M., Wiessner C., Jucker M. (2002), *Thrombolysis induces cerebral hemorrhage in a mouse model of cerebral amyloid angiopathy.* Ann. Neurol., 51, 790–793.
- Vandermisssen B., Salmon I., Hildebrand J. (2003), *Recurrent non-hemorrhagic mass lesion due to cerebral amyloid angiopathy.* J. Neurol., 250, 239–240.