

Polimorfizm genu apolipoproteiny E (*APOE*) a ryzyko i rokowanie w krwotokach mózgowych spowodowanych przez mózgową angiopatię amyloidową

Apolipoprotein E (APOE) gene polymorphism and risk and prognosis in cerebral amyloid angiopathy-related haemorrhage

Tadeusz Mendel, Grażyna Gromadzka

II Klinika Neurologii, Instytut Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

Neurologia i Neurochirurgia Polska 2010; 44, 6: 591–597

Streszczenie

Autory przedstawiają obecne poglądy na temat znaczenia genotypu *APOE* (gen apolipoproteiny E) jako czynnika modyfikującego ryzyko, przebieg i rokowanie w krwotokach mózgowych pochodzenia amyloidowego. Poszukiwania dotyczące genetycznego uwarunkowania krwotoków mózgowych trwają od ponad 15 lat. Genotypem często badanym w kontekście ryzyka krwotoków mózgowych jest genotyp *APOE*. Dotychczas ustalono, że *APOE* ϵ 2 i ϵ 4 są czynnikami ryzyka wystąpienia mózgowej angiopatii amyloidowej (*cerebral amyloid angiopathy* – CAA), jak również krwotoków mózgowych w przebiegu CAA (*cerebral amyloid angiopathy-related hemorrhage* – CAAH). Co więcej, genotyp *APOE* jest czynnikiem rokowniczym wczesnej śmiertelności oraz ryzyka nawrotowości w przebiegu CAAH. Dotychczasowy stan wiedzy nie pozwolił jeszcze na sporządzenie rekomendacji klinicznych dotyczących sposobu postępowania w krwotokach mózgowych pochodzenia amyloidowego u osób z różnymi genotypami *APOE*.

Słowa kluczowe: krwotok mózgowy, genotyp, apolipoproteina E (apoE), mózgową angiopatią amyloidową (CAA).

Krwotoki mózgowie stanowią 10–15% wszystkich udarów mózgu. Krwotok mózgowy jest chorobą obciążoną ryzykiem wystąpienia dużej niesprawności i wy-

Abstract

The authors present current opinions about the role of *APOE* (apolipoprotein E gene) genotype as a factor modifying risk, course and prognosis in haemorrhagic stroke of cerebral amyloid origin. The search for the role of genetics in haemorrhagic stroke has been ongoing for more than 15 years. One of the most frequently investigated genotypes in the context of intracerebral haemorrhages is the *APOE* genotype. Alleles *APOE* ϵ 2 and ϵ 4 have been established as risk factors for cerebral amyloid angiopathy (CAA), as well as for cerebral amyloid angiopathy-related haemorrhage (CAAH). Moreover, *APOE* genotype seems to determine prognosis in CAAH in terms of early mortality, as well as risk of recurrence. Current findings related to the association between different isoforms of apoE and haemorrhagic stroke due to CAA do not allow us to formulate any clinical recommendations yet.

Key words: intracerebral haemorrhage, genotype, apolipoprotein E (apoE), cerebral amyloid angiopathy (CAA).

soką śmiertelnością. Udar krwotoczny mózgu to choroba złożona, wieloczynnikowa, o zróżnicowanej etiologii, różnych postaciach i różnej lokalizacji. Większość

Adres do korespondencji: Tadeusz Mendel, II Klinika Neurologii, Instytut Psychiatrii i Neurologii, Al. Sobieskiego 9, 02-957 Warszawa, tel. +48 22 458 28 27, faks +48 22 842 40 26, e-mail: mendel@ipin.edu.pl

Pracę otrzymano: 23.03.2010; przyjęto do druku: 15.09.2010

krwotoków mózgowych jest efektem nadciśnienia tętniczego. Pozostałymi przyczynami wystąpienia krwawienia mózgowego są: malformacje naczyniowe, pęknięcie tętniaki, zakrzepica zatok i żył mózgowia, zaburzenia krzepnięcia (zaburzenia prawidłowego składu krwi, koagulopatie, hemofilie), stosowanie antykoagulantów i leków trombolitycznych, nowotwory mózgu oraz mózgowia angiopatia amyloidowa (*cerebral amyloid angiopathy* – CAA) [1]. Ta ostatnia jest przyczyną ok. 18–28% krwotoków samoistnych [2].

Mózgową angiopatię amyloidową określa się inaczej jako kongofilną angiopatię amyloidową (*congophilic amyloid angiopathy*). W rozumieniu patomorfologów proces ten wskazuje na obecność zmian patologicznych zachodzących w naczyniach mózgowych, spowodowanych odkładaniem się białka – β -amyloidu. Beta-amyloid jest unikalną proteiną powstałą z białka amyloidowego prekursora białkowego (*amyloid precursor protein* – APP). Odkładanie się tego białka w naczyniach prowadzi m.in. do wystąpienia CAA. Jest to choroba wieku starszego i dotyczy głównie tętnic małego i średniego kalibru, przede wszystkim opon miękkich, kory mózgowej i okolic podkorowych [3–5].

Mózgowa angiopatia amyloidowa jest – po miażdżycy – drugą pod względem częstości występowania przyczyną nieurazowych krwotoków mózgowych, zwłaszcza nawracających, ale również udarów niedokrwiennych mózgu i przemijających ataków niedokrwiennych, leukoencefalopatii typu Binswagera oraz zmian typu guza rzekomego. Schorzenie to często współistnieje z chorobą Alzheimera lub innymi procesami otępiennymi, takimi jak otępienie z ciałami Lewy’ego, oraz z zespołem Downa [4,5]. Wyróżnia się postaci sporadyczne i rodzinne CAA [3,6,7].

Pewne rozpoznanie CAA ustala się na podstawie mikroskopowej oceny neuropatologicznej; przyżyciowo możliwa jest jedynie ocena biopsji mózgu lub materiału pobranego po operacji usunięcia krwaka.

Mózgowa angiopatia amyloidowa długo może przebiegać bezobjawowo, a jej obecność często wykrywa się po przeprowadzeniu badania autopsyjnego mózgu, jest ona nierzadko stwierdzana w mózgu starczych [3,6].

U chorych z krwotokami mózgowymi za obecnością CAA przemawia: lokalizacja powierzchniowa krwotoków w płatach mózgu, nawracający charakter krwotoków oraz wiek – CAA występuje częściej u osób starszych, powyżej 60. roku życia (często bez współistniejącego nadciśnienia tętniczego). Za krwotokami mózgowymi powstałymi w przebiegu nadciśnienia tętniczego przemawia: lokalizacja ognisk krwotocznych w strukturach

głębokich mózgu, głównie u osób z nadciśnieniem tętniczym [3,6]. Rozpoznanie krwotoków mózgowych spowodowanych angiopatią amyloidową ustala się na podstawie przyjętych kryteriów bostońskich wg Boston Cerebral Amyloid Angiopathy Group [8]. Według tych kryteriów pewne rozpoznanie CAA można ustalić po stwierdzeniu w badaniu sekcyjnym wszystkich wymienionych poniżej zmian: 1) obecności krwotoków płatowych, korowych lub korowo-podkorowych; 2) obecności zaawansowanej CAA z waskulopatią; 3) braku innych zmian patologicznych. Prawdopodobne rozpoznanie CAA potwierdzonej badaniem patologicznym można ustalić na podstawie danych klinicznych oraz cech patologicznych tkanki pochodzącej z ewakuowanego krwaka lub biopsji mózgowej wskazujących na: 1) obecność krwotoków płatowych, korowych lub korowo-podkorowych; 2) obecność występowania pewnego stopnia CAA w badanym materiale; 3) brak innych zmian patologicznych. Prawdopodobne rozpoznanie CAA, przy braku potwierdzenia badaniem patologicznym, można ustalić na podstawie danych klinicznych oraz następujących cech: 1) zmiany w badaniach metodą rezonansu magnetycznego (RM) lub tomografii komputerowej (TK) mózgu (obecność wielu krwotoków zlokalizowanych w płatach, korowo lub podkorowo – w tym także w móżdżku); 2) wiek ≥ 55 lat; 3) brak innych przyczyn wystąpienia krwotoku mózgowego. Możliwe rozpoznanie CAA ustala się natomiast na podstawie danych klinicznych oraz obecności następujących cech: 1) zmiany w badaniach RM lub TK mózgu sugerujące obecność pojedynczego krwotoku mózgowego płatowego, korowego lub korowo-podkorowego; 2) wiek ≥ 55 ; 3) brak innych przyczyn wystąpienia krwotoku mózgowego [9] (tab. 1.).

W 1909 r. Fischer po raz pierwszy opublikował obraz mikroskopowy odpowiadający CAA, jednak pierwszy szczegółowo opisał i nazwał CAA u osób starszych Scholz w 1938 r. [10].

Patogeneza wystąpienia CAA pozostaje nadal niejasna. Istnieje szereg teorii proponowanych przez różne grupy badaczy, którzy twierdzą, że rozpuszczalne prekursor białka amyloidowego, np. immunoglobuliny czy apolipoproteiny E (apoE), mogą przechodzić z krwi poprzez uszkodzoną barierę krew–mózg i prowadzić do odkładania się nierozpuszczalnego β -amyloidu w naczyniach krwionośnych i w otaczającym mózgu w postaci włókien amyloidu [3,6,11,12]. Inna hipoteza zakłada, że źródłem amyloidu gromadzącego się w naczyniach są mięśnie gładkie naczyń lub perycyty [13,14]. Według kolejnej hipotezy odkładający się amyloid ma pocho-

Tabela 1. Kryteria bostońskie dla rozpoznania krwotoków mózgowych spowodowanych angiopatią amyloidową mózgu [9]

<p>Pewna angiopatia amyloidowa Do ustalenia rozpoznania konieczne jest badanie pośmiertne, w którym stwierdza się obecność krwotoku płatowego, korowego lub korowo-podkorowego, zaawansowanej angiopatii amyloidowej oraz brak innych przyczyn krwotoku.</p>
<p>Prawdopodobna angiopatia amyloidowa (rozpoznanie poparte wynikiem badań histopatologicznych) Rozpoznanie ustalone na podstawie danych klinicznych oraz wyniku badania histopatologicznego (z biopsji mózgowej lub ewakuowanego krwiaka): obecność krwotoku płatowego, korowego lub korowo-podkorowego, angiopatii amyloidowej w materiale badanym oraz brak innych przyczyn krwotoku.</p>
<p>Prawdopodobna angiopatia amyloidowa (rozpoznanie kliniczne) Rozpoznanie ustalone na podstawie danych klinicznych oraz wyniku badania RM lub TK mózgu. Konieczne jest stwierdzenie licznych krwotoków płatowych, korowych lub korowo-podkorowych (w tym krwotok do mózdzku), wiek 55 lat lub powyżej, brak innych przyczyn krwotoku.</p>
<p>Możliwa angiopatia amyloidowa Rozpoznanie ustalone na podstawie danych klinicznych oraz wyniku badania RM lub TK mózgu. Do rozpoznania wystarczy obecność pojedynczego krwotoku płatowego, korowego lub korowo-podkorowego, wiek 55 lat i powyżej oraz brak innych przyczyn krwotoku.</p>

denie neuronalne i jest transportowany z płynu śródmiąższowego mózgu do krwi wzdłuż przestrzeni płynowych zlokalizowanych wokół tętnic korowych i oponowych [7,13,14].

Zmiany amyloidowe w naczyniach mózgu zapoczątkowują komórki mięśniowe warstwy środkowej tętnic i żył kory mózgowej oraz opon mózgowych. Zaczynają one produkować β -proteinę w postaci amorficznej, z czasem polimeryzującą się w postaci włóknikową. Doprowadza to do zwyrodnienia błon mięśniowych, ich zaniku i wytworzenia się w sposób odcinkowy grubej warstwy amyloidu, wybarwiającej się w preparatach histopatologicznych czerwienią Kongo. W naczyniach włosowatych amyloid odkłada się w błonie podstawnej i wiąże się z komórkami śródbłonkowymi oraz komórkami okołonaczyniowymi. Zmiany te prowadzą do zwężenia światła oraz – na dalszym etapie – do całkowitego zamknięcia naczynia [15,16].

Badania genetyczne w chorobach naczyniowych mózgu prowadzone są od ponad 20 lat. Znaczenie predyspozycji genetycznej do powstawania krwotoków śród-mózgowych jest znacznie mniej poznane aniżeli do występowania udaru niedokrwiennego mózgu [1,17,18].

Jednym z czynników genetycznych stosunkowo często badanym w kontekście ryzyka chorób naczyniowych, jak również procesów neurozwyrodnieniowych jest polimorfizm genu apolipoproteiny E (apoE): *APOE*, zlokalizowanego na chromosomie 19. Apolipoproteina E jest białkiem polimorficznym, występującym u człowieka w trzech postaciach izomorficznych: apoE2, apoE3 i apoE4. Są one kodowane przez trzy różne układy alleli (często w skrócie nazywane allelami) genu *APOE*: $\epsilon 2$, $\epsilon 3$ i $\epsilon 4$. Poszczególne układy alleli są zdeterminowane

występowaniem w 4. eksonie genu *APOE* dwóch niesynonimicznych polimorfizmów pojedynczych nukleotydów (*single nucleotide polymorphism* – SNP):

- c.T471C [numer w bazie SNP prowadzonej przez NCBI (Narodowe Centrum Informacji Biotechnologicznej, USA): rs 429358], nazywany także p.Cys112Arg (na podstawie zmian w sekwencji aminokwasów w białku apoE),
- c.C609T (NCBI SNP ID: rs 7412), nazywany również p.Cys158Arg.

Układ alleli *APOE* $\epsilon 2$ charakteryzuje się występowaniem alleli c.471T oraz c.609T, co na poziomie białka skutkuje włączeniem cysteiny w pozycjach 112 i 158 łańcucha białkowego apoE (jest to izoforma apoE2). Układ alleli *APOE* $\epsilon 4$ cechuje się obecnością alleli c.471C i c.609C, co na poziomie białka skutkuje obecnością argininy w pozycjach 112 i 158 łańcucha białkowego apoE (jest to izoforma apoE4). Najczęściej występujący układ alleli *APOE* $\epsilon 3$ charakteryzuje się obecnością alleli c.471T i c.609C, co na poziomie białka przekłada się na obecność cysteiny w pozycji 112 i argininy w pozycji 158 łańcucha białkowego apoE (izoforma apoE3) [19]. W populacji ludzkiej najczęściej występuje układ alleli *APOE* $\epsilon 3$ (50–90%), układ *APOE* $\epsilon 4$ spotyka się z częstością 5–15%, a układ *APOE* $\epsilon 2$ 1–15% [20].

Poszczególne izoformy apoE, kodowane przez różne układy alleli genu *APOE*, nie są równoważne pod względem funkcji. Różnice dotyczą efektów lipidowych i pozalipidowych apoE. Jeżeli chodzi o udział apoE w metabolizmie lipidów, udowodniono, że cząsteczki lipidów, zawierając w swoim składzie izoformę apoE4, efektywnie wiążą się do receptorów LDL, wskutek cze-

go ekspresja receptorów się zmniejsza, a stężenie lipoprotein w osoczu wzrasta. W sytuacji gdy w skład cząsteczek lipidowych wchodzi izoforma apoE2, słabo wiążą się one do receptorów LDL, aktywność receptorów wzrasta, a stężenie LDL w osoczu maleje. Mechanizmy nielipidowe związane z patologią naczyń i/lub mózgu, w które jest zaangażowana apoE, obejmują: 1) uszkodzenie oksydacyjne, 2) aktywację mikrogleju i astrocytów, 3) reakcją zapalną [21]. Udowodniono, że izoforma apoE4 jest mniej efektywna w wielu formach aktywności niż apoE3. Izofорма ta mniej efektywnie chroni neurony przed skutkami stresu oksydacyjnego, mniej efektywnie zmniejsza aktywację mikrogleju i astrocytów. Z drugiej strony izofорма ta wiąże się z większym nasileniem odpowiedzi zapalnej. Izofорма apoE4 jest też bardziej podatna na trawienie proteolityczne niż izofорма apoE3. Proces trawienia proteolitycznego prowadzi do powstania reaktywnych fragmentów apoE, które wchodzi do cytozolu, uszkadzają cytoszkielet i mogą powodować zwyrodnienie tkanki nerwowej [22].

W patogenezie miażdżycy apoE pełni funkcję poprzez wpływ na strukturę i metabolizm śródbłonnka tętnic, determinację właściwości antyoksydacyjnych komórki, udział w reakcjach zapalnych, modyfikację procesu krzepnięcia, wpływ na stabilizację blaszki miażdżycowej oraz progresję i pęknięcie blaszki [20]. W wielu wcześniejszych pracach potwierdzono, że nasilenie procesu miażdżycowego jest uzależnione od genotypu *APOE* – najczęściej stwierdzano niekorzystny wpływ *APOE* ε4 [20]. Ten sam układ alleliczny okazał się niekorzystny także w procesach związanych z neurodegeneracją. Najwięcej jest prac potwierdzających związek pomiędzy *APOE* ε4 a występowaniem choroby Alzheimera [3,23–26]. Wykazano także, że obecność *APOE* ε4 jest czynnikiem ryzyka gromadzenia się β-amyloidu w naczyniach mózgowych [24].

W związku z powyższym we wcześniejszych badaniach analizowano związek genotypu *APOE* z ryzykiem wystąpienia zarówno udaru niedokrwienego, jak i krwotocznego. Dotychczas jednak nie ma jednoznacznej odpowiedzi na pytanie, czy polimorfizm *APOE* wiąże się z narażeniem na wystąpienie udaru mózgu. Metaanaliza przeprowadzona przez Sudlow w 2006 r. wykazała związek obecności *APOE* ε4 z występowaniem udaru niedokrwienego mózgu oraz krwotoku podpajęczynówkowego, natomiast występowanie *APOE* ε2 oznaczało większe ryzyko krwotoku śródmózgowego [20,27].

Ponieważ obecność *APOE* ε4 sprzyja odkładaniu się β-amyloidu w mózgu i stanowi czynnik ryzyka wystąpie-

nia choroby Alzheimera [3,23,26,28], zainteresowano się związkiem pomiędzy obecnością tego allelu a ryzykiem wystąpienia i progresji CAA. Zauważono, że u osób z *APOE* ε4 β-amyloid zaczyna gromadzić się wcześniej niż u osób niebędących nosicielami *APOE* ε4 [29]. W metaanalizie wykonanej w 2008 r. przez Sharma i wsp. wykazano, że nosicielstwo *APOE* ε4 jest związane z nasilonym odkładaniem się β-amyloidu w naczyniach położonych obwodowo – płatowych naczyniach mózgowych [30].

U pacjentów z CAA obecność *APOE* ε4 wiąże się z gromadzeniem się β-amyloidu głównie w naczyniach krwionośnych. Genotyp *APOE* ε4/ε4 związany jest także z występowaniem stanu zapalnego, spowodowanego przez CAA [31].

W badaniach HASS (*Honolulu-Asia Aging Study*) wykazano, że w grupie osób z otępieniem, pacjenci z CAA byli starsi i częściej byli nosicielami *APOE* ε4 w porównaniu z chorymi z otępieniem, u których nie stwierdzono CAA (odpowiednio 23% i 6%) [28]. W innym badaniu, obejmującym 240 chorych z otępieniem typu alzheimerowskiego, u homozygot *APOE* ε4/ε4 odnotowano najbardziej zaawansowaną CAA (oceny dokonano w badaniu pośmiertnym, za pomocą barwienia immunohistochemicznego tkanek pobranych z czterech płatów: czołowego, skroniowego, ciemieniowego i potylicznego) [23]. Odsetek osób z chorobą Alzheimera, u których stwierdzono zaawansowaną CAA, wzrastał wraz ze zwiększeniem liczby kopii *APOE* ε4 i wynosił 40% u chorych bez tego układu, 90% u osób mających *APOE* ε4 w jednej kopii genu *APOE* i 100% u osób homozygotycznych mających *APOE* ε4 w obu kopiach genu *APOE* (genotyp *APOE* ε4/ε4). W badanej grupie chorych częstość występowania *APOE* ε4 była 6-krotnie większa u osób z zaawansowaną CAA (48%) w porównaniu z grupą chorych bez CAA lub z CAA o minimalnym nasileniu (8%).

W innych badaniach odnotowano związek między *APOE* ε4 a zwiększonym ryzykiem wystąpienia płatowego krwotoku mózgowego. Dla przykładu, w badaniu autorstwa Greenberga i wsp., dotyczącym chorych z krwotokiem mózgowym o różnej etiologii, obecność *APOE* ε4 była związana z większym ryzykiem wystąpienia krwotoku mózgowego płatowego [OR = 2,9; 95% CI: 1,4–6,4; $p < 0,01$ dla chorych mających *APOE* ε4 w jednej kopii genu; OR = 6,1; 95% CI: 1,9–20,0; $p < 0,02$ dla chorych homozygotycznych *APOE* ε4/ε4 (w porównaniu z grupą chorych z pozostałymi genotypami *APOE*)] [3]. W tym samym badaniu u nosicieli *APOE* ε4 krwotoki mózgowo-płatowe

występowały w młodszym wieku: średnia wieku w chwili wystąpienia krwotoku wynosiła u nosicieli *APOE* ϵ 4 73 lata, a u osób niemających *APOE* ϵ 4 79 lat ($p = 0,033$) [wśród 11 chorych z pierwszym w życiu krwotokiem płatowym, który wystąpił w wieku 70 lat i później, 9 (82%) było nosicielami *APOE* ϵ 4].

O'Donnell i wsp., w badaniu obejmującym chorych po przebytych krwotoku mózgowym płatowym, odnotowali większe ryzyko wystąpienia powtórnego krwotoku mózgowego w dwuletnim okresie obserwacyjnym (OR = 3,7; 95% CI: 1,1–11,7; $p < 0,02$ u nosicieli *APOE* ϵ 4 w porównaniu z grupą homozygot *APOE* ϵ 3/ ϵ 3) [32]. Z kolei w badaniu autorstwa Nicoll i wsp. nie potwierdzono *APOE* ϵ 4 jako niezależnego czynnika ryzyka wystąpienia krwotoku mózgowego spowodowanego CAA (*cerebral amyloid angiopathy-related hemorrhage* – CAAH) [33]. Wśród chorych z CAAH i współistniejącą patologią mózgu typu alzheimerowskiego (ocenioną na podstawie kryteriów *The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease* – CERAD) odnotowano duży odsetek nosicieli *APOE* ϵ 4, ale wśród chorych bez współistniejącej patologii mózgu, u których wystąpił CAAH, odsetek nosicieli *APOE* ϵ 4 był nawet mniejszy niż w grupie kontrolnej (osoby bez choroby Alzheimera i bez krwotoku mózgowego w wywiadzie). W tej samej pracy odnotowano za to istotnie zwiększony odsetek nosicieli *APOE* ϵ 2 wśród chorych z CAAH (niezależnie od współistnienia patologii mózgu typu alzheimerowskiego). Znaczenie *APOE* ϵ 2 jako czynnika prognostycznego dla wystąpienia CAAH potwierdzono w kilku innych badaniach. W badaniu Greenberga i wsp., obecność *APOE* ϵ 2 była związana ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia CAAH (OR = 2,3; 95% CI: 1,1–5,2; $p < 0,05$) [3]. W badaniu McCarrona i wsp., spośród 36 chorych z CAAH, 44% było nosicielami *APOE* ϵ 2 [31]. U nosicieli tego allelu CAAH występowały wcześniej (mediana wieku w chwili wystąpienia CAAH wynosiła 66,5 roku dla nosicieli *APOE* ϵ 2 i 72,5 roku dla osób niemających *APOE* ϵ 2). Również Nicoll i wsp. odnotowali wyższą częstość występowania *APOE* ϵ 2 w grupie chorych, u których krwotok mózgowy płatowy wystąpił przed 70. rokiem życia, w porównaniu z chorymi, u których krwotok wystąpił w późniejszym wieku (odpowiednio 45% i 15%) [33]. Inni autorzy zaobserwowali, że nosicielstwo *APOE* ϵ 2 jest związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia powtórnego krwotoku mózgowego płatowego (OR = 4,7; 95% CI: 1,4–15,9 w porównaniu z grupą homozygot *APOE* ϵ 3/ ϵ 3). Istnieją także dane wskazujące, że obecność *APOE* ϵ 2 może predyspono-

wać do występowania mnogich krwotoków mózgowych spowodowanych CAA [32].

W kilku innych pracach odnotowano, że obecność *APOE* ϵ 2 lub *APOE* ϵ 4 lub też genotypu złożonego *APOE* ϵ 2/ ϵ 4 jest czynnikiem ryzyka wystąpienia krwotoku mózgowego płatowego [3,32,35]. W badaniu Woo i wsp. [35] obecność *APOE* ϵ 2 lub *APOE* ϵ 4 wiązała się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia mózgowego krwotoku płatowego (OR = 1,2; 95% CI: 1,2–4,0). W badaniu O'Donnella i wsp. [32] 38 spośród 70 osób (54%) z płatowym krwotokiem mózgowym było nosicielami *APOE* ϵ 2 lub *APOE* ϵ 4, a występowanie *APOE* ϵ 2 lub *APOE* ϵ 4 było związane także ze zwiększonym ryzykiem nawrotowego płatowego krwotoku mózgowego [14 spośród 18 osób z nawracającym krwotokiem było nosicielami *APOE* ϵ 2 lub *APOE* ϵ 4; OR dla nawrotowego krwotoku mózgowego wynosił 3,8; 95% CI: 1,2–11,6 (w porównaniu z grupą homozygot *APOE* ϵ 3/ ϵ 3)]. U chorych z rzadko obserwowanym genotypem *APOE* ϵ 2/ ϵ 4 powtórne krwotoki występowały wcześniej (u 50% z tych osób w ciągu pierwszych 6 miesięcy obserwacji).

Badano także wpływ *APOE* ϵ 4 na rokowanie u chorych z CAA. Zauważono, że u nosicieli tego układu allelicznego występuje cięższy przebieg i większa śmiertelność w przebiegu CAA niż u nosicieli *APOE* ϵ 2 i *APOE* ϵ 3 [4].

Odnosnie do mechanizmu udziału poszczególnych izoform apoE w patogenezie CAA, uważa się, że obecność izoform kodowanych przez *APOE* ϵ 2 i *APOE* ϵ 4 związana jest z występowaniem w ośrodkowym układzie nerwowym martwicy włóknikowatej (*fibrinoid necrosis*) oraz zmian w naczyniach krwionośnych typu *double barrel* (podwójne światło, czyli obraz naczynia w naczyniu) [35].

W postaci sporadycznej CAA w naczyniach odkłada się głównie β -amyloid 1-40, chociaż proces amyloidogenezy jest zwykle inicjowany przez β -amyloid 1-42. Uważa się, że izoforma apoE4 może sprzyjać odkładaniu się $A\beta$ 40 w naczyniach krwionośnych, które już wcześniej były wypełnione przez $A\beta$ 42 [15]. Z tego powodu u nosicieli *APOE* ϵ 4, chociaż mniejsza liczba naczyń korowych zawiera $A\beta$ 42, to większy stopień zaawansowania zmian CAA jest wynikiem następowego zwiększania się ilości $A\beta$ 40 w tych naczyniach krwionośnych, co może prowadzić do ich pęknięcia i występowania krwotoków mózgowych [26].

Z kolei izoforma apoE2 sprzyja prawdopodobnie zmianom degeneracyjnym w ścianach naczyń wypełnionych amyloidem i pękaniu naczyń (u nosicieli *APOE* ϵ 2 częściej obserwowano zmiany naczyniowe w postaci pęknięcia i martwicy włóknikowatej) [30,33].

Dotychczasowe wyniki nie pozwoliły na sporządzenie rekomendacji klinicznych wynikających ze związku występowania różnych izoform apoE (apoE2, apoE3, apoE4) z ryzykiem i prognozą w krwotokach mózgowych pochodzenia amyloidowego. Prowadzone są dalsze badania mające na celu określenie wartości uwzględniania genotypu *APOE* w rekomendacjach klinicznych dotyczących postępowania zarówno w profilaktyce pierwotnej, jak i wtórnej krwotoków mózgowych. Wydaje się, że znajomość genotypu *APOE* mogłaby być pomocna w prognozowaniu przebiegu i rokowania w CAA, dotyczącego szczególnie predyspozycji do wczesnych nawrotów krwotoku mózgowego, jak też zwiększonej śmiertelności. W badaniu opublikowanym przez Nicoll i wsp. u nosicieli allelu *APOE* ε2 częściej obserwowano występowanie jednego z trzech czynników ryzyka CAAH (lekki uraz głowy, leczenie przeciwplatekcyjne/antykoagulacyjne, nadciśnienie) [32]. Wydaje się, że w grupie osób z takim genotypem (przede wszystkim u osób homozygotycznych *APOE* ε2/ε2) szczególnie ostrożnie powinna być podejmowana decyzja o zastosowaniu leczenia przeciwplatekowego/antykoagulacyjnego. Istnieje pogląd, że należy zwracać szczególną uwagę na chorych z objawami przemijającego deficytu neurologicznego, u których nie stwierdzono istotnych zwężeń tętnic szyjnych, gdyż objawy CAA mogą imitować objawy przejściowego incydentu niedokrwiennego (*transient ischemic attack* – TIA). Może to być spowodowane obecnością mikroognisk krwotocznych w przebiegu CAA. Istnieją doniesienia, które sugerują, że kwas acetylosalicylowy lub leczenie antykoagulacyjne mogą spowodować wystąpienie CAAH u takich osób, zwłaszcza przy współistnieniu genotypu *APOE* ε2/ε2 [34].

Oświadczenie

Autorzy zgłaszają brak konfliktu interesów.

Piśmiennictwo

1. Woo D., Sekar P., Chakraborty R. i wsp. Genetic epidemiology in intracerebral hemorrhage. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2005; 14: 239-243.
2. Ellis R.J., Olichney J.M., Thal L.J. i wsp. Cerebral amyloid angiopathy in the brains of patients with Alzheimer's disease: the CERAD experience, Part XV. *Neurology* 1986; 46: 1592-1596.
3. Greenberg S.M., Briggs M.E., Hyman B.T. i wsp. Apolipoprotein E epsilon 4 is associated with the presence and earlier onset of hemorrhage in cerebral amyloid angiopathy. *Stroke* 1996; 27: 1333-1337.
4. McCarron M.O., Muir K.W., Weir C.J. i wsp. The apolipoprotein E epsilon 4 allele and outcome in cerebrovascular disease. *Stroke* 1998; 29: 1882-1887.
5. McCarron M.O., Nicoll J.A. High frequency of apolipoprotein E epsilon 2 allele is specific for patients with cerebral amyloid angiopathy-related haemorrhage. *Neurosci Lett* 1998; 247: 45-48.
6. Greenberg S.M., Vonsattel J.P., Segal A.Z. i wsp. Association of apolipoprotein E ε2 and vasculopathy in cerebral amyloid angiopathy. *Neurology* 1998; 50: 961-965.
7. Revesz T., Holton J.L., Lashley T. i wsp. Genetics and molecular pathogenesis of sporadic and hereditary cerebral amyloid angiopathies. *Acta Neuropathol* 2009; 118: 115-130.
8. Greenberg S.M., Edgar M.A. Case records of the Massachusetts General Hospital: Weekly clinicopathological exercises. Case 22-1996. Cerebral hemorrhage in a 69-year-old woman receiving warfarin. *N Engl J Med* 1996; 335: 189-196.
9. Knudsen K.A., Rosand J., Karluk D. i wsp. Clinical diagnosis of cerebral amyloid angiopathy: validation of the Boston Criteria. *Neurology* 2001; 56: 537-539.
10. Schlote W. Die Amyloidnatur der kongofilen, drusigen Entartung der Hirnarterien (Scholz) im Senium. *Acta Neuropathol* 1965; 4: 449-468.
11. Castano E.M., Prelli F., Soto C. i wsp. The length of amyloid-β in hereditary cerebral hemorrhage with amyloidosis, Dutch Type. *J Biol Chem* 1996; 271: 32185-32191.
12. Vinters H.V. Cerebral amyloid angiopathy. A critical review. *Stroke* 1987; 18: 311-324.
13. Rensink A.A., De Wall R.M., Kremem B. i wsp. Pathogenesis of cerebral amyloid angiopathy. *Brain Res Rev* 2003; 43: 207-223.
14. Bell R.D., Deane R., Chow N. i wsp. SRF and myocardin regulate LPR-mediated amyloid-β clearance in brain vascular cells. *Nat Cell Biol* 2009; 11: 143-153.
15. Alonzo N.C., Hyman B.T., Rebeck G.W. i wsp. Progression of cerebral amyloid angiopathy: accumulation of amyloid-β40 in affected vessels. *J Neuropath Exp Neurol* 1998; 57: 353-359.
16. Kalaria R.N., Thomas A., Oakley A. i wsp. Cerebrovascular amyloidosis and dementia. *Curr Med Chem Immun Endoc Metab Agents* 2003; 3: 317-327.
17. Alberts M.J. Stroke genetics update. *Stroke* 2003; 34: 342-344.
18. Greenberg S.M. Genetics of primary intracerebral hemorrhage. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2002; 11: 265-271.
19. Nyholt D.R., Yu C.E., Visscher P.M. On Jim Watson's APOE status: genetic information is hard to hide. *Eur J Hum Genet* 2009; 17: 147-149.
20. Błażejewska-Hyżorek B. Polimorfizm w genie apolipoproteiny E a zaawansowanie zmian miażdżycowych w tętnicach szyjnych. Praca doktorska. *Instytut Psychiatrii i Neurologii*, Warszawa 2008.
21. Gromadzka G., Barańska-Gieruszczak M., Ciesielska A. i wsp. APOE genotype and serum cholesterol in predicting risk for early death from ischemic stroke in men and women. *Cerebrovasc Dis* 2005; 20: 291-298.
22. Gromadzka G., Barańska-Gieruszczak M., Sarzyńska-Długosz I. i wsp. The APOE polymorphism and 1-year outcome in ischemic stroke: genotype-gender interactions. *Acta Neurol Scand* 2007; 116: 392-398.

23. Premkumar D.R., Cohen D.L., Hedera P. i wsp. Apolipoprotein E-ε4 alleles in cerebral amyloid angiopathy and cerebrovascular pathology associated with Alzheimer's disease. *Am J Pathol* 1996; 148: 2083-2095.
24. Trembath D., Ervin J.F., Broom L. i wsp. The distribution of cerebrovascular amyloid in Alzheimer's disease varies with ApoE genotype. *Acta Neuropathol* 2007; 113: 23-31.
25. Drzezga A., Grimmer T., Henriksen G. i wsp. Effect of APOE genotype on amyloid plaque load and gray matter volume in Alzheimer disease. *Neurology* 2009; 72: 1487-1494.
26. McCarron M.O., Nicoll J.A. Apolipoprotein E genotype and cerebral amyloid angiopathy-related hemorrhage. *Ann N Y Acad Sci* 2000; 903: 176-179.
27. Sudlow C., Martinez Gonzales N.A., Kim J. i wsp. 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.
28. Pfeifer L.A., White L.R., Ross G.W. i wsp. Cerebral amyloid angiopathy and cognitive function: the HAAS autopsy study. *Neurology* 2002; 58: 1629-1634.
29. Morishima-Kawashima M., Oshima N., Ogata H. i wsp. Effect of apolipoprotein E allele β4 on the initial phase of amyloid β-protein accumulation in the human brain. *Am J Pathol* 2000; 157: 2093-2099.
30. Peck G., Smeeth L., Whittaker J. i wsp. The genetics of primary haemorrhagic stroke, subarachnoid haemorrhage and ruptured intracranial aneurysms in adults. *PLoS one* 2008; 3: e3691.
31. Eng J.A., Frosch M.P., Choi K. i wsp. Clinical manifestations of cerebral amyloid angiopathy-related inflammation. *Ann Neurol* 2004; 55: 250-256.
32. O'Donnell H.C., Rosand J., Knudsen K.A. i wsp. Apolipoprotein E genotype and the risk of recurrent lobar intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med* 2000; 342: 240-245.
33. Nicoll J.A., Burnett C., Love S. i wsp. High frequency of apolipoprotein E ε2 allele in hemorrhage due to cerebral amyloid angiopathy. *Ann Neurol* 1997; 41: 716-721.
34. McCarron M.O., Nicoll J.A., Ironside J.W. i wsp. Cerebral amyloid angiopathy-related hemorrhage: interaction of APOE ε2 with putative clinical risk factors. *Stroke* 1999; 30: 1643-1646.
35. Woo D., Sauerbeck L.R., Kissela B.M. i wsp. Genetic and environmental risk factors for intracerebral hemorrhage: Preliminary results of a population-based study. *Stroke* 2002; 33: 1190-1196.