

# Sporadyczna mózgową angiopatia amyloidowa — patofizjologia, objawy, diagnostyka i leczenie

Tadeusz Andrzej Mendel

Oddział Rehabilitacji Neurologicznej II Kliniki Neurologicznej Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

## STRESZCZENIE

Mózgowa angiopatia amyloidowa (CAA, *cerebral amyloid angiopathy*), określana także mianem kongofilnej angiopatii amyloidowej (CAA, *congophilic amyloid angiopathy*), jest jedną z postaci choroby małych naczyń mózgowych, w której dochodzi do odkładania się białka  $\beta$ -amyloidu w ścianie tętniczek, kapilar i naczyń żylnych zlokalizowanych w korze mózgowej i oponie miękkiej.

Wraz z chorobą Alzheimera CAA należy do grup chorób zwyrodnieniowych zwanych amyloidopatiami. Wyróżnia się sporadyczne i rodzinne postaci CAA. Mózgowa angiopatia amyloidowa występuje z częstotliwością 30–40 przypadków na 100 000 osób całej populacji rocznie. Jest chorobą wieku podeszłego i drugą po miażdżycy przyczyną nieurazowych krwotoków mózgowych oraz udarów niedokrwiennych mózgu, przejściowych ogniskowych objawów neurologicznych, leukoencefalopatii typu Binswagera, zmian typu guza rzekomego oraz współistnieje z chorobą Alzheimera, otępieniem z ciałami Lewy'ego, zespołem Downa.

W ostatnich 30 latach obserwuje się dynamiczny wzrost zainteresowania patofizjologią, genetyką, diagnostyką, różnorodnością odmian klinicznych, nowymi metodami neuroobrazowania i leczenia CCA. Coraz większa grupa lekarzy różnych specjalności ma świadomość istnienia tej choroby.

*Polski Przegląd Neurologiczny 2015; 11 (4): 163–172*

**Słowa kluczowe:** mózgową angiopatia amyloidowa, CAA, krwotok śródmózgowy,  $\beta$ -amyloid

## Wprowadzenie

Mózgowa angiopatia amyloidowa (CAA, *cerebral amyloid angiopathy*), inaczej określana jako kongofilna angiopatia amyloidowa (CAA, *congophilic amyloid angiopathy*), jest jedną z postaci choroby małych naczyń mózgowych, w której dochodzi do odkładania się białka  $\beta$ -amyloidu w ścianie tętniczek, kapilar i naczyń żylnych zlokalizowanych w korze mózgowej i oponie miękkiej.

Mózgowa angiopatia amyloidowa wraz z chorobą Alzheimera należy do grup chorób zwyrodnieniowych zwanych amyloidopatiami. Jest chorobą wieku podeszłego; po miażdżycy stanowi drugą pod względem częstości przyczynę często nawracających, nieurazowych krwotoków mózgowych. Mózgowa angiopatia amyloidowa występuje w przebiegu wielu chorób: choroby Alzheimera, krwotoków mózgowych, udarów niedokrwiennych mózgu, leukoencefalopatii typu Binswagera, otępienia z ciałami Lewy'ego, choroby Downa, rzekomego guza mózgu, choroby Creutzfeldta-Jakoba, choroby Parkinsona, mózgową autosomalnej dominującej arteriopatii z podkorowymi zawałami i leukoencefalopatią (CADASIL, *cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy*) oraz współistnieje z miażdżycą [1–15].

Rocznie CAA występuje z częstotliwością 30–40 przypadków na 100 000 osób w populacji ogólnej [16]. Pewne rozpoznanie można ustalić dopiero pośmiertnie lub przyżyciowo po wykonaniu biopsji mózgu, której często nie wykonuje się ze względu na zagrożenie krwotokami mózgowymi [17–19]. Mózgowa angiopatia amyloidowa jest przyczyną około 30% krwotoków samoistnych

## Adres do korespondencji:

dr hab. n. med. Tadeusz Andrzej Mendel  
 Oddział Rehabilitacji Neurologicznej  
 II Klinika Neurologiczna  
 Instytut Psychiatrii i Neurologii  
 al. Sobieskiego 9, 02-957 Warszawa  
 tel. 22 458 28 27, faks 22 842 26 34  
 e-mail: mendel@ipin.edu.pl

*Polski Przegląd Neurologiczny 2015; 11 (4): 163–172*  
 Wydawca: VM Media sp. z o.o. VM Group sp.k.  
 Copyright © 2015 Via Medica

i 5–20% wszystkich krwotoków mózgowych u osób starszych, a z chorobą Alzheimera współistnieje w 70–100% przypadków [16, 18, 20, 21]. Częstość występowania CAA zwiększa się z wiekiem i wynosi do 50% w nieurazowych krwotokach śródmózgowych u pacjentów w wieku powyżej 70 lat [12, 19, 22]. Wydłużająca się długość życia oraz obecność choroby Alzheimera są jedyne dotychczas zidentyfikowanymi czynnikami ryzyka CAA [20, 22–25]. Częściej stwierdza się ją u kobiet, ale częstość występowania krwotoków śródmózgowych jest taka sama u kobiet i mężczyzn [12, 20].

Wyróżnia się dwie postaci CAA — genetycznie uwarunkowaną (rodzinna CAA) oraz sporadyczną, znacznie częstszą [3, 26–29]. W niniejszym artykule omówiono tylko sporadyczną CAA.

### **Etiopatogeneza i patofizjologia powstawania zmian amyloidowych w mózgu**

Patogeneza powstawania CAA pozostaje niejasna. Istotą choroby jest zakłócenie równowagi między produkcją a eliminacją  $\beta$ -amyloidu z mózgu. Istnieje wiele teorii wskazujących na różne źródła pochodzenia peptydów amyloidowych — z krwi, przestrzeni pozakomórkowej mózgu, płynu mózgowo-rdzeniowego czy z mięśni naczyń [3, 30, 31]. Prekursory białka amyloidowego, immunoglobuliny czy apolipoproteiny E mogą przechodzić z krwi poprzez uszkodzoną barierę krew–mózg i prowadzić do odkładania się  $\beta$ -amyloidu w naczyniach krwionośnych i miąższu mózgu [3, 28, 30, 32, 33]. Beta-amyloid może być produkowany w komórkach mięśni gładkich błony środkowej naczynia w wyniku uszkodzenia ściany naczyniowej wskutek miażdżycy czy nadciśnienia tętniczego [6, 30, 31, 33, 34]. Zgodnie z inną hipotezą odkładający się  $\beta$ -amyloid ma pochodzenie neuronalne i jest transportowany z płynu śródmiąższowego mózgu do krwi wzdłuż przestrzeni płynowych, zlokalizowanych wokół tętnic korowych i oponowych [28, 30, 31, 33–37]. Drogi eliminacji  $\beta$ -amyloidu z mózgu są następujące:

- śródmiąższowy drenaż okołonaczyniowy z odpływem płynu poprzez przestrzenie okołonaczyniowe (główna droga eliminacji);
- eliminacja  $\beta$ -amyloidu do naczyń krwionośnych przy udziale receptora lipoproteiny 1 (LRP-1, *lipoprotein receptor 1*) i dalej drogą aktywnego transportu do krwi poprzez barierę krew–mózg;
- rozkład  $\beta$ -amyloidu przez endopeptydazy (neprylizyna i enzym rozkładający insulinę);
- eliminacja z udziałem receptorów zlokalizowanych na komórkach mózgu (mikrogleju, astrocytów i neuronów) [35, 36, 38].

W sporadycznej postaci CAA dochodzi do odkładania się w ścianie naczyń krwionośnych  $\beta$ -amyloidu 1-40, natomiast  $\beta$ -amyloid 42 tworzy blaszki starcze [28]. Genetycznie uwarunkowana CAA występuje bardzo rzadko i w młodszych grupach wiekowych; przeważa w nich proces zwiększonej produkcji  $\beta$ -amyloidu. W postaciach sporadycznych upośledzone są drogi eliminacji  $\beta$ -amyloidu z mózgu, głównie poprzez zmniejszenie odpływu okołonaczyniowego. Kanały odpływu okołonaczyniowego w mózgu (przestrzenie Virchowa-Robina) umożliwiają odpływ płynu śródmiąższowego wzdłuż błony podstawnej ścian kapilar mózgowych i między komórkami mięśni gładkich w błonie środkowej małych tętniczek. Ruch ten odbywa się w kierunku odwrotnym do przepływu krwi w naczyniu. System transportu jest oparty na ruchu pulsacyjnym ściany naczyniowej. Odkładające się złogi  $\beta$ -amyloidu stopniowo blokują odpływ okołonaczyniowy, powodując poszerzenie przestrzeni Virchowa-Robina, co prowadzi do uszkodzenia płatów mózgowych [12, 39].

Do wystąpienia krwotoku mózgowego w przebiegu CAA dochodzi w trzech etapach: w pierwszym poprzez zapoczątkowanie odkładania się  $\beta$ -amyloidu 42 w naczyniach krwionośnych, drugi etap to stopniowe zastępowanie prawidłowej ściany naczynia przez złogi  $\beta$ -amyloidu 42 przy udziale *APOE*  $\epsilon 4$ , w trzecim etapie natomiast dochodzi do pęknięcia ściany naczynia, wiąże się między innymi z obecnością *APOE*  $\epsilon 2$  [35, 36, 38]. Ponadto angiopatii amyloidowej może towarzyszyć zapalenie naczyń z naciekiem ściany naczyń przez limfocyty, makrofagi i wielojądrowe komórki olbrzymie [40]. Opisano zapalenie dużych naczyń, reumatyczne zapalenia naczyń i pierwotne zapalenia naczyń mózgowych [40–45].

Do genetycznych czynników ryzyka wystąpienia CAA należą: polimorfizm genu apolipoproteiny E, preseniliny 1 (*PS1*, *presenilin 1*), preseniliny 2 (*PS2*, *presenilin 2*), amyloidowego prekursora białkowego (*APP*, *amyloid peptide precursor*),  $\alpha_1$ -antychymotrypsyny (*ACT*, *antichymotrypsin*), neprylizyny, genu białkowego związanego z LRP-1, oksydowanego receptora lipoproteiny o niskiej gęstości (*LDL*, *low-density lipoprotein*) 1, transformującego czynnika wzrostu  $\beta_1$  (*TGF- $\beta_1$* , *transforming growth factor  $\beta_1$* ), interleukiny 33 (*IL-33*, *interleukin 33*), metaloproteiny 2 (*MMP-2*,

*matrix metalloproteinase 2*) i 9 (MMP-9, *matrix metalloproteinase 9*) oraz genu enzymu konwertującego angiotensynę [18, 36, 46–54].

Izoforma *APOE ε4* powoduje zwiększenie stężenia  $\beta$ -amyloidu 40 do  $\beta$ -amyloidu 42, sprzyjając odkładaniu się  $\beta$ -amyloidu w naczyniach. Wykazano powiązanie między obecnością *APOE ε4* i występowaniem udaru niedokrwiennego mózgu oraz krwotoku podpajęczynówkowego, natomiast występowanie *APOE ε2* oznaczało wyższe ryzyko krwotoku śródmózgowego [46]. Obecność *APOE ε4* wiązała się z wyższym ryzykiem wystąpienia płatowego krwotoku mózgowego w młodszych grupach wiekowych [18].

### Zmiany neuropatologiczne w CAA

W 1909 roku Gustaw Oppenheim jako pierwszy opisał obraz mikroskopowy CAA, natomiast autorem szczegółowego opisu i nazwy tej choroby jest Scholz (1938 r.) [17]. W celu oceny zmian neuropatologicznych w mózgu wykonuje się barwienia hematoksyliną i eozyną (HE), czerwieńią Kongo, tioflawiną S oraz badanie immunohistochemiczne z przeciwciałami monoklonalnymi. Pomocne jest także badanie z wykorzystaniem mikroskopu elektronowego [55]. Morfologicznie wyróżnia się dwa typy sporadycznej mózgowej angiopatii amyloidowej: CAA typu 1 i CAA typu 2. W CAA typu 1 —  $\beta$ -amyloid zlokalizowany jest w korowych naczyniach kapilarnych (z zajęciem lub nie innych naczyń), w CAA typu 2 bez zajęcia naczyń kapilarnych złogi  $\beta$ -amyloid obecne są w tętnicach opony miękkiej i kory mózgowej, rzadziej w naczyniach żylnych. W CAA typu 1 częściej występuje izoforma *APO ε4*, a w typie 2 CAA izoforma *APO ε2* [56–58].

Mózgowia angiopatia amyloidowa najczęściej lokalizuje się w płacie potylicznym oraz, kolejno, w czołowym, skroniowym i ciemieniowym. Najrzadziej dochodzi do zajęcia mózdzku, natomiast zmiany praktycznie nie występują w jądrach podkorowych, wzgórzu, istocie białej i pniu mózgu. Zmiany amyloidowe są rozmieszczone w sposób mozaikowy, ponieważ ogniska o bardzo dużym stopniu zaawansowania zmian amyloidowych sąsiadują z obszarami o łagodnym lub średnim stopniu zaawansowania czy bez obecności  $\beta$ -amyloidu. Świadczy to o zmiennej dynamice i przewlekłym charakterze postępującego procesu chorobowego [27, 32].

Początkowo amyloid odkłada się po zewnętrznej stronie błony podstawnej, uszkadzając błonę środkową, a następnie w błonie środkowej

i przydancer. Powoduje stopniowy zanik mięśni gładkich, ścięczenie błony podstawnej, zwężenie światła naczynia i fragmentację błony wewnętrznej. Ostatecznie dochodzi do zmiany architektury naczyń i powstania naczynia o podwójnym świetle („beczki o podwójnym świetle”, ang. *double barrel lumen*). Ściana naczyń ulega martwicy włóknkowej, zwiększa się przepuszczalność naczyń i dochodzi do przesiąkania, tworzą się mikrotętniaki, predysponując do występowania krwotoków [12, 28, 34, 58, 59]. Beta-amyloid, działając bezpośrednio na ścianę naczyń, powoduje zaburzenia reaktywności naczyń, aktywację stanów zapalnych poprzez MMP-9 i MMP-2 [24, 51, 54].

Istnieje kilka klasyfikacji do oceny stopnia zaawansowania CAA za pomocą mikroskopu świetlnego. W klasyfikacji Vonsattela [60] stopnie te określono następująco:

- mały — obecność amyloidu pod postacią kongofilnej obrączki dookoła prawidłowych lub atroficznych włókien mięśniowych w błonie środkowej prawidłowych naczyń krwionośnych; złogi  $\beta$ -amyloidu jedynie w części ściany naczynia;
- średni — ścięczała błona środkowa naczynia zastąpiona złoгами amyloidu;
- duży — obecność dużych depozytów amyloidowych z ogniskową fragmentacją ściany naczyń krwionośnych i przynajmniej jedno ognisko okołonaczyniowego wynaczynienia z widocznymi erytrocytami i/lub hemosyderiną oraz martwicą włóknkową.

Inną klasyfikację zaproponował Mountjoy [61]:

- zajęcie do 1/4 obwodu naczynia krwionośnego;
- zajęcie do 1/2 obwodu naczynia krwionośnego;
- zajęcie do 3/4 obwodu naczynia krwionośnego;
- całkowite zajęcie naczynia krwionośnego.

Istnieją także inne klasyfikacje zaproponowane przez Thala i Olichneya [56, 62].

### Obraz kliniczny

Mózgowia angiopatia amyloidowa może być bezobjawowa lub przebiegać pod postacią chorób, takich jak krwotok śródmózgowy, zaburzenia funkcji poznawczych czy otępienie [63, 64].

### Krwotok śródmózgowy

Najczęstszym klinicznym efektem CAA jest śródmózgowy krwotok płatowy. Charakteryzuje się mniejszą śmiertelnością, wynoszącą 11–32%, i łżejszym przebiegiem klinicznym niż krwotok do struktur głębokich spowodowany przez

nadciśnienie tętnicze. W 25–40% przypadków ma charakter nawrotowy, z najwyższym ryzykiem wystąpienia w pierwszym roku. Krwotok ma nagły początek; często występuje po wysiłku fizycznym, zabiegach operacyjnych lub emocjach. Objawom ogniskowym, takim jak: afazja, ślepotą, niedowład, niedoczulica, towarzyszą bóle i zawroty głowy, wymioty, napady drgawkowe, splątanie i śpiączka [12].

### Krwotoki

Krwotoki mogą być duże, niewielkie lub asymptomatyczne (tzw. mikrokrwotoki, ang. *microbleeds*), mnogie, objawowe [65]. Duże krwawienia mogą się przebiegać do przestrzeni podpajęczynówkowej i/lub do komór bocznych mózgu, często prowadząc do zgonu chorego. Kolejne krwotoki występują w nowym miejscu lub w miejscu wcześniejszego ogniska. Krwotoki ograniczone tylko do przestrzeni podpajęczynówkowej zdarzają się rzadko. Korowe mikroudary często przebiegają bezobjawowo lub powodują przejściowe ogniskowe objawy neurologiczne [28, 33, 58, 66–71].

### Bóle głowy

Bóle głowy to najczęstszy objaw występujący w 60–70% przypadków. Umieszczenie ogniska krwotocznego w płacie czołowym objawia się występowaniem obustronnych bólów w okolicach czołowych; w płacie ciemieniowym — bólami w okolicy skroniowej, w okolicy skroniowej — tożstronnymi bólami oka i ucha, a w okolicy potylicznej — tożstronnymi bólami oka [63, 72].

### Wymioty

Wymioty stwierdza się w 30–40% przypadków [63, 72].

### Napady padaczkowe

Napady padaczkowe pojawiają się u 16–36% chorych. Najczęściej są to napady częściowe, w 50% przypadków występuje także stan padaczkowy [73].

### Śpiączka

Śpiączka występuje u 0,4–19% chorych. Stopień zaburzeń świadomości zależy od rozmiaru i umiejscowienia krwotoku, ucisku przeciwstronnej półkuli lub pnia mózgu, a także wzmożonego ciśnienia śródczaszkowego [72].

### Otępienie

Zaburzenia poznawcze często występują w CAA. U ponad 40% chorych z krwotokiem

śródmózgowym stwierdzono obecność zmian otępiennych. W zespołach otępiennych obecność CAA stwierdza się w 55–77% przypadków, a u pacjentów z chorobą Alzheimera — nawet w 70–90% przypadków [72, 74, 75].

Formą kliniczną CAA jest także postać encefalopatyczna. Zaburzenia funkcji poznawczych, zaburzenia świadomości, bóle głowy oraz stereotypowe, powtarzające się przejściowe ogniskowe objawy neurologiczne i częściowe napady padaczkowe mogą być mniej obecne [76–78].

### Krwawienia podpajęczynówkowe

Krwawienia podpajęczynówkowe mogą towarzyszyć krwotokom śródmózgowym lub mieć charakter samoistny, izolowany [65, 73, 79–84].

### Udary niedokrwienne mózgu

Mózgowa angiopatia amyloidowa może się wiązać z udarem niedokrwiennym mózgu [21, 85]. Może się ona manifestować obrazem odwracalnej leukoencefalopatii okołokomorowej czy szybkim narastaniem objawów w wyniku nagłego niedokrwienia mózgu [77].

### Przejściowe ogniskowe objawy neurologiczne w przebiegu CAA

Przejściowe ogniskowe objawy neurologiczne w przebiegu CAA (tzw. zauroczenia amyloidowe, ang. *amyloid spells*) to incydenty nawracających, stereotypowych objawów czuciowych typu „wędrujących” parestezji, przeczulicy, niedoczulicy, przemijającej dezorientacji, zaburzeń wzrokowych (z objawami podobnymi do aury migrenowej) oraz epizody padaczkopodobnych ruchów napadowych (np. potrząsanie kończyną). Są one wynikiem nawracających mikrokrwawień śródmózgowych i krwotoków podpajęczynówkowych na sklepiści mózgu (ang. *convexity subarachnoid haemorrhage*). Zapowiadają wystąpienie krwotoku śródmózgowego. Objawy trwają najczęściej 2–10 min i mogą dotyczyć kilku obszarów unaczynienia. Często są mylone z przemijającymi napadami niedokrwiennymi (TIA, *transient ischemic attack*). Niewłaściwa interpretacja objawów z zastosowaniem leczenia przeciwpłytkowego lub przeciwkrzepliwego może spowodować wystąpienie krwawienia śródmózgowego [28].

### Przemijające napady niedokrwienne

W przebiegu CAA nie można wykluczyć występowania TIA, zwłaszcza w przypadku współistnienia mózgowych ognisk niedokrwiennych,

krwotocznych i mikrokrwawień, a także miażdżycy tętnic zewnątrzczaszkowych [28].

### Zapalenia naczyń mózgowych wywołane CAA

U niektórych chorych CAA wiąże się z zapaleniem naczyń mózgowych [40–44, 78, 86–89]. Może wystąpić ziarniniakowate zapalenie naczyń, w tym olbrzymiokomórkowe. Obecnie nie jest znana odpowiedź na pytanie, czy współistnienie tych dwóch procesów jest przypadkowe, czy też jest to reakcja na amyloid jako „ciało obce”, czy może to sytuacja odwrotna — proces zapalny powoduje odkładanie się amyloidu [40, 87]. Postać encefalopatyczna CAA może klinicznie przebiegać jako zapalenie naczyń [40, 78, 90]. W niektórych przypadkach zapalenia naczyń w przebiegu CAA w badaniu płynu mózgowo-rdzeniowego stwierdza się nieznaczny lub umiarkowany wzrost stężenia białka ze współistniejącą pleocytozą limfocytarną [91, 92].

### Rzadkie postaci CAA

#### *Guz amyloidowy (amyloidoma) i CAA z objawami guzopodobnymi*

Opisywane są przypadki z klinicznym obrazem guza lub guza rzekomego mózgu w przebiegu CAA. Pomocne w różnicowaniu jest badanie rezonansu magnetycznego (MR, *magnetic resonance*) mózgu. Mózgowia angiopatia amyloidowa może wywoływać efekt masy w przypadku *amyloidoma*, wskutek nagromadzenia się amyloidu w mięszu mózgu lub towarzyszącego obrzęku czy proliferacji gleju [13]. *Amyloidoma* ulega wzmocnieniu kontrastowemu w badaniu MR, natomiast zmiany typu guzopodobnego w przebiegu CAA nie wykazują cech wzmocnienia. Spektroskopia MR — zarówno w guzopodobnej CAA, jak i w *amyloidoma* — nie wykazuje obecności zmian charakterystycznych dla guzów nowotworowych. Badanie dyfuzyjne MR nie uwidacznia ograniczenia dyfuzji w obszarach guzopodobnych zmian amyloidowych, w przeciwieństwie do zmian niedokrwiennych [13].

Opisywane są również przypadki **odwracalnej leukoencefalopatii tylnej** (PRES, *posterior reversible encephalopathy syndrome*) oraz ostrej ogniskowej leukoencefalopatii lub rozlanej leukoencefalopatii w przebiegu CAA [93–96]. Może występować także **odwracalna depresja** [76].

### Diagnostyka

Mózgowia angiopatia amyloidowa może długo przebiegać bezobjawowo. Pewne rozpoznanie

CAA uzyskuje się po badaniu neuropatologicznym pobranego przyżyciowo biopsatu mózgu lub materiału z usuniętego operacyjnie krwiaka [3, 4, 16]. W 1996 roku opracowano bostońskie kryteria diagnostyczne dotyczące krwotoków spowodowanych CAA [97]. Czulość kryteriów bostońskich dla rozpoznania klinicznie prawdopodobnej angiopatii amyloidowej wzrasta z 48% do 63%, gdy włączy się do nich ocenę występowania mikrokrwawień w badaniu MR mózgu z zastosowaniem opcji echo-gradient T2 MR [98]. Poniżej przedstawiono kryteria bostońskie dotyczące krwotoków mózgowych spowodowanych CAA [97].

### Pewna angiopatia amyloidowa

Do pewnego rozpoznania konieczne jest badanie pośmiertne potwierdzające obecność krwotoku płatowego, korowego lub korowo-podkorowego, zaawansowanej angiopatii amyloidowej oraz brak innych strukturalnych przyczyn krwotoku.

### Prawdopodobna angiopatia amyloidowa (rozpoznanie oparte wynikiem badań histopatologicznych)

Podstawą rozpoznania prawdopodobnego są dane kliniczne oraz wynik badania histopatologicznego z biopsji mózgowej lub ewakuowanego krwiaka (obecność w materiale badanym krwotoku płatowego, korowego lub korowo-podkorowego, angiopatii amyloidowej oraz brak innych strukturalnych przyczyn krwotoku).

### Prawdopodobna angiopatia amyloidowa (rozpoznanie kliniczne)

Klinicznego rozpoznania dokonuje się na podstawie danych klinicznych oraz wyniku badania tomografii komputerowej (TK) i/lub jądrowego rezonansu magnetycznego (NMR, *nuclear magnetic resonance*) mózgu. Konieczne jest stwierdzenie licznych krwotoków płatowych, korowych lub korowo-podkorowych (w tym krwotoku do mózdzku), wieku 55 lat lub więcej i braku innych przyczyn krwotoku (leczenie przeciwzakrzepowe z międzynarodowym wskaźnikiem znormalizowanym [INR, *international normalized ratio*] > 3, poprzedzający zachorowanie uraz czaszki lub zawał mózgu, guz mózgu, malformacja naczyniowa, zapalenie naczyń, koagulopatie lub dyskrazje układu krwiotwórczego).

### Możliwa angiopatia amyloidowa

Rozpoznanie możliwe ustala się na podstawie danych klinicznych oraz wyniku badania TK i/lub MR mózgu. Do rozpoznania wystarczy stwierdzenie

nie pojedynczego krwotoku płatowego, korowego lub korowo-podkorowego, wieku 55 lat lub więcej i brak innych przyczyn krwotoku.

### Badania neuroobrazowe

Rozpoznanie CAA może być potwierdzone nieinwazyjnymi technikami neuroobrazowania, tj. TK i MR. Dodatkowo wykonuje się angiografię naczyń mózgowych lub angio-MR w celu oceny rozległości zmian w naczyniach i zlokalizowania obecności ewentualnych tętniaków [12, 28, 98].

### Krwotoki mózgowie i mikrokrwawienia

Badanie metodą MR wykazuje obecność mikrokrwotoków, z predylekcją do lokalizacji w płatach skroniowych i potylicznych, niewidocznych w badaniu TK mózgu. Mikrokrwotoki w obrazach echo-gradient T2\* MR to hipointensywne obszary o średnicy 2–5 mm, punktowe obszary bez sygnału odpowiadające złogom hemosyderyny [28, 68].

Obraz radiologiczny w krwotoku mózgowym pochodzenia amyloidowego jest charakterystyczny. Są to ogniska krwotoczne zlokalizowane płatowo, często mnogie, różnoczasowe, różnej wielkości, ze współistniejącymi zmianami niedokrwiennymi w mózgu. Hipodensyjne zmiany istoty białej stwierdza się u 78% pacjentów z prawdopodobną angiopatią amyloidową. Badanie MR z użyciem tensora dyfuzji u pacjentów z CAA wykazuje niewidoczne w klasycznym badaniu zmiany w istocie białej płatów skroniowych i trzonie ciała modzelowatego, a w pojedynczych przypadkach — obrzęk mózgu, efekt masy lub wzmocnienie opon [28, 68, 99].

Opcja obrazowaniem podatności w badaniu MR (SWI, *susceptibility-weighted imaging*) ma zastosowanie w ocenie występowania krwawień podpajęczynówkowych, śródmózgowych, wewnątrzkomorowych, mikrokrwawień i żelazicy powierzchniowej [100–105].

### Żelazica powierzchniowa

Żelazica powierzchniowa (hemosyderoza powierzchniowa kory mózgowej; SS, *superficial siderosis*) to gromadzenie się hemosyderyny pod oponą miękką mózgu jako następstwo nawrotowych i przewlekłych krwawień do przestrzeni podpajęczynówkowej [33, 65, 99, 100, 102, 103, 105–107]. W ogólnej populacji żelazica powierzchniowa występuje w 0,7% przypadków wszystkich badań MR głowy [68]. Jej obecność stwierdzono u 60% pacjentów z histopatologicznie potwierdzoną CAA, nie wykazano jej natomiast

u żadnego chorego z krwotokami mózgowymi bez CAA [103]. Obecność żelazicy powierzchniowej jest markerem ciężkości i gorszego rokowania w przebiegu CAA [68].

### Krwotok podpajęczynówkowy na sklepiści mózgu

Krwotok podpajęczynówkowy na sklepiści mózgu (cSAH, *cortical subarachnoid hemorrhage*) charakteryzuje się obecnością ogniska krwawienia ograniczonego do kilku sąsiadujących ze sobą rowków, bez cech krwawienia do przestrzeni podpajęczynówkowej. W postaci izolowanej cSAH występuje rzadko. Powstaje w wyniku rozprzestrzeniania się krwotoku mózgowego do powierzchni kory mózgu. Objawami klinicznymi są przemijające lub nawracające ogniskowe objawy neurologiczne [68, 73, 99, 103, 106, 107].

### Leukoarajoza

Mózgowa angiopatia amyloidowa może przebiegać z leukoarajozą okołokomorową, podobną do zmian istoty białej obserwowanych w podkorowej miażdżycowej encefalopatii Binswängera. Leukoarajoza jest wynikiem odkładania się amyloidu w ścianie tętnic przeszywających i przerwania bariery krew–mózg oraz przewlekłej hipoperfuzji istoty białej okołokomorowej [1, 95, 108].

Metodą umożliwiającą obrazowanie *in vivo* amyloidu w mózgu jest pozytronowa tomografia emisyjna (PET, *positron emission tomography*) z zastosowaniem radioligandów, takich jak *Pittsburgh Compound B* (<sup>11</sup>C PiB) czy Florbeta-pir <sup>18</sup>F (AMYVID) [109]. Pomocnicze znaczenie w diagnostyce CAA mają: przezczaszkowe badanie dopplerowskie, czynnościowy rezonans magnetyczny (fMRI, *functional magnetic resonance imaging*) oraz tomografia emisyjna pojedynczego fotonu (SPECT, *single photon emission-computed tomography*) [109–114].

### Biopsja mózgu

Biopsja mózgu może być pomocna w rozpoznaniu CAA [4, 115, 116]. Czułość i swoistość tej metody oszacowano odpowiednio na 93% i 88% [4]. Pozwala ona na dokonanie przyżyciowo pewnego rozpoznania CAA, gdy jest wykonana w trakcie zabiegu neurochirurgicznego, chirurgicznego leczenia krwotoków mózgu bądź niezależnie. Wynik biopsji mózgu może być prawidłowy i nie pozwolić na stwierdzenie obecności  $\beta$ -amyloidu ze względu na mozaikowy charakter zmian w CAA [4, 115, 116].

### Biomarkery w płynie mózgowo-rdzeniowym

Najnowsze metody diagnostyczne pozwalają na ocenę stężeń białka *tau* i  $\beta$ -amyloidu w płynie mózgowo-rdzeniowym. W CAA wykazano obniżenie stężeń  $\beta$ -amyloidu 40 i 42 oraz podwyższone stężenia całkowitego i fosforylowanego białka *tau* oraz obniżenie wartości alipoproteiny E (APOE, *apolipoprotein E*) w płynie mózgowo-rdzeniowym [91, 92, 117].

### Zmiany w siatkówce oka

Pierwsze przypadki charakterystycznych zmian na dnie oka opisano w badaniu angiografii fluoresceinowej pod postacią obustronnych mnogich mikrotętniaków, mnogich „kropek” i „plamek”, obrazujących przebyte mikrokrwotoki [118].

### Inne badania

Badania diagnostyczne mózgowej CAA obejmują także badanie usuniętego krwaka i pośmiertne badanie neuropatologiczne [19, 28, 52, 66, 115].

### Zapobieganie nawrotom krwotoków mózgowych

Wystąpienie krwotoku u osób z już istniejącym otępieniem powinno nasuwać podejrzenie CAA [75]. W tej grupie chorych należy się zastanowić, czy włączenie antykoagulantów, w sytuacji gdy istnieją wskazania do ich stosowania, nie zwiększy ryzyka wystąpienia krwotoków śródmózgowych. U chorych z takim krwotokiem związanym z CAA stosowanie leków przeciwkrzepliwych w ramach profilaktyki udaru kardioembolicznego (np. w przebiegu migotania przedsionków) może się przyczynić do zwiększenia liczby krwotoków mózgowych, co nie uzasadnia włączania leczenia zapobiegawczego w tych przypadkach. Wyjątek stanowią stany zagrażające życiu, takie jak zatorowość płucna oraz obecność sztucznych zastawek serca [119]. Podobnie leczenie udaru niedokrwiennego z wykorzystaniem rekombinowanych tkankowych aktywatorów plazminogenu (rt-PA, *recombinant tissue plasminogen activator*) u osób z CAA zwiększa ryzyko wystąpienia krwotoku mózgowego [120].

### Leczenie

Brakuje skutecznego i przeznaczonego do szerokiego stosowania leczenia CAA [52, 71, 121]. Istnieją różne koncepcje leczenia antyamyloidowego: poprzez blokowanie  $\beta$ -sekreazy (leki o nazwie YPYF (1/L) P(L/1), BACE [ *$\beta$ -myloid converting enzyme*], memapsyna); poprzez stymulację  $\alpha$ -sekreazy (statyny); poprzez bloko-

wanie  $\gamma$ -sekreazy (R-flurbiprofen — *Flurizan*<sup>®</sup>, *Semagacestat*<sup>®</sup>); poprzez hamowanie agregacji  $\beta$ -amyloidu — *Alzhemedem-42*<sup>®</sup> (tramiprozat) oraz NC-758; poprzez zwiększenie katabolizmu  $\beta$ -amyloidu — nefrylizyna, wzrost usuwania  $\beta$ -amyloidu — immunizacja. Inne leki to: fenseryna (*Phenserine*<sup>®</sup>) — selektywny inhibitor acetylcholinesterazy (AChE, *acetylcholinesterase*) zwiększający w mózgu stężenie acetylocholin i hamujący powstawanie cząstek  $\beta$ -amyloidu, leki powodujące zwiększenie aktywności neurotroficznej, diebon; huperazyna A; ksanomelina; inhibitory AChE — donepezyl, riwastygmina, galantamina — działające także na  $\beta$ -amyloid 42 i  $\alpha$ -synukleinę. Wymienionych leków nie stosuje się rutynowo [12, 122, 123].

Leczenie zależy od czasu, jaki upłynął od zachorowania, oraz lokalizacji i rozległości krwawienia, i nie odbiega od ogólnie przyjętych zasad postępowania objawowego. Stosowane są leki przeciwobrzękowe, przeciwpadaczkowe oraz przeciwbólowe [121, 124–126]. Z kolei leczenie krwotoków w przebiegu CAA nie różni się od leczenia krwotoków powstałych z innych przyczyn, zwłaszcza wskutek nadciśnienia tętniczego [121, 127–129]. Korzystne jest stosowanie leków obniżających ciśnienie tętnicze, co wykazano w badaniu PROGRESS [130].

Stosowanie leczenia operacyjnego, mimo zazwyczaj powierzchownej lokalizacji krwotoków, pozostaje dyskusyjne. Zważywszy na dwuetapową patogenezę CAA: 1) okres produkcji i odkładania się w ścianie naczyń amyloidu i 2) okres zmian wtórnych wywołujących pęknięcie ściany naczynia, rodzą się obawy, że zabieg usuwania krwaka lub biopsja mogą grozić następnym krwawieniem śródmózgowym [127]. W badaniu STICH i STICH II nie wykazano korzyści z operacyjnego usuwania dużych krwotoków płatowych [127]. Interwencja chirurgiczna może być zatem brana pod uwagę tylko w niektórych przypadkach, na przykład u osób poniżej 75 roku życia, u których nie stwierdzono cech krwawienia do układu komorowego [125, 127]. Złe rokowanie dotyczy osób starszych, z otępieniem i ze wspomnianym wyżej krwawieniem wewnątrzkomorowym. Leczenie operacyjne krwotoków śródmózgowych może być rozważone w przypadku dużych ognisk krwotocznych w tylnej jamie i ognisk groźących wystąpieniem wodogłowia [127].

Podjęmowane są próby otorbienia i stabilizacji  $\beta$ -amyloidu z zastosowaniem przeciwciał przeciwko niemu, na przykład bapineuzumabu. Zasadą

immunoterapii jest usuwanie  $\beta$ -amyloidu przez makrofagi z zastosowaniem molekuł adhezyjnych i chemokin CCL3 (*CC chemokine ligand 3* [MIP-1 $\alpha$ , *macrophage inflammatory protein 1 $\alpha$* ], CCL4 [*CC chemokine ligand 4* Mip-1 $\beta$ , *macrophage inflammatory protein-1 $\beta$* ]) oraz CCL2. Białko wiążące (tzw. molekuła *affibody*) wychwytuje i stabilizuje  $\beta$ -amyloid przeciwciałami, otorbijając go [92]. Ponadto podejmuje się próby stosowania szczepionek. Są one prowadzone na zwierzętach tylko w ramach badań. Podaje się także dożylnie gammaglobuliny [131–133]. U pacjentów z zapaleniem naczyń w CAA stosowano leki przeciwzapalne i immunomodulujące (kortykosteroidy i cyklofosfamid). Wstępne rezultaty są korzystne, jednak są to doniesienia kazuistyczne [40, 78, 90, 134–137]. W przypadku *amyloidoma* operacyjnie usuwa się guz i podaje się kortykosteroidy oraz leki immunosupresyjne [13].

## Rokowanie

Rokowanie jest niepewne i niekorzystne. Choroba ma postępujący przebieg. Najczęstszymi przyczynami zgonu są krwotok śródmózgowy i jego powikłania. Śmierć może nastąpić mimo szybkiej interwencji medycznej; u niektórych chorych może dojść do częściowej lub całkowitej utraty wybranych funkcji mózgu [16, 72].

## Konflikt interesów

Praca nie była sponsorowana. Autor deklaruje brak konfliktu interesów.

## PIŚMIENNICTWO

- Gray F., Dubas F., Rouler E., Escourolle R. Leukoencephalopathy in diffuse hemorrhagic cerebral amyloid angiopathy. *Ann. Neurol.* 1985; 18: 54–59.
- Liberski P.P., Barcikowska M. Pathology of the vessels in cerebral amyloid angiopathy. *Folia Neuropathol.* 1995; 33: 207–214.
- 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.
- Greenberg S.M., Vonsattel J.P.G. Diagnosis of cerebral amyloid angiopathy: sensitivity and specificity of cortical biopsy. *Stroke* 1997; 28: 1418–1422.
- McCarron M.O., Nicoll J.A.R. High frequency of apolipoprotein E  $\epsilon$ 2 allele is specific for patients with cerebral amyloid angiopathy-related haemorrhage. *Neurosci Lett.* 1998; 247: 45–48.
- Smith E.E., Greenberg S.M. Clinical diagnosis of cerebral amyloid angiopathy: validation of the Boston Criteria. *Curr. Atheroscl. Rep.* 2003; 5: 260–266.
- Bertrand E., Lewandowska E., Stępień T., Szpak G.M., Pasennik E., Modzelewska J. Amyloid angiopathy in idiopathic Parkinson's disease. Immunohistochemical and ultrastructural study. *Folia Neuropathol.* 2008; 46: 255–270.
- Bertrand E., Lewandowska E., Mendel T. i wsp. Zaawansowana angiopatia amyloidowa w ośrodku z ciałami Lewy'ego. Badania immunohistochemiczne oraz ultrastrukturalne. *Folia Neuropathol.* 2008; 46: 294–295.
- Eurelings L.M.S., Richard E., Carrano A., Eikelenboom P., Van Gool W.A., Rozemuller A.J.M. Dysphoric capillary cerebral amyloid angiopathy mimicking Creutzfeldt-Jakob disease. *J. Neurol. Sci.* 2010; 295: 131–124.
- Mendel T., Bertrand E., Szpak G.M., Stępień T., Wierzbą-Bobrowicz T. Cerebral amyloid angiopathy as a cause of an extensive brain hemorrhage in adult patient with Down's syndrome — a case report. *Folia Neuropathol.* 2010; 48: 206–211.
- Mendel T., Bertrand E., Szpak G.M., Stępień T., Wierzbą-Bobrowicz T. Complications of severe cerebral amyloid angiopathy in the course of dementia with Lewy bodies. A case report. *Folia Neuropathol.* 2010; 48: 293–299.
- Mendel T. Mózgowa angiopatia amyloidowa w krwotokach mózgowych. Monografia neurologiczna. IPIN, Warszawa 2013.
- Karbowiczek A., Wierzbą-Bobrowicz T., Mendel T., Nauman P. Cerebral amyloid angiopathy manifested as a brain tumour. Clinical and neuropathological characteristics of two cases. *Folia Neuropathol.* 2012; 50: 194–200.
- Pontes-Neto O.M., Auriel E., Greebe S.M. Advances in our understanding of the pathophysiology, detection and management of cerebral amyloid angiopathy. *Eur. Neurol. Rev.* 2012; 7: 134–139.
- Mendel T.A., Wierzbą-Bobrowicz T., Stępień T., Szpak G.M. The association between cerebral amyloid angiopathy and atherosclerosis in patients with intracerebral hemorrhages. *Folia Neuropathol.* 2013; 51: 243–249.
- Greenberg S.M. Cerebral amyloid angiopathy: prospects for clinical diagnosis and treatment. *Neurology* 1998; 51: 690–694.
- Schlote W. Die Amyloidnatur der kongofilen, drüsigen Entartung der Hirnarterien (Scholz) im Senium. *Acta Neuropathol* 1965; 4(5): 449–468.
- 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.
- Greenberg S.M., Vonsattel J.P.G. Diagnosis of cerebral amyloid angiopathy: sensitivity and specificity of cortical biopsy. *Stroke* 1997; 28: 1418–1422.
- Jellinger K.A. Spatial distribution of hemorrhages in cerebral amyloid angiopathy. *Ann. Neurol.* 2006; 59: 215.
- Maia L.F., Vasconcelos C., Seixas S., Magalhães R., Correia M. Lobar brain hemorrhages and white matter changes: clinical, radiological and laboratorial profiles. *Cerebrovasc. Dis.* 2006; 22: 155–161.
- Esiri M.M., Wilcock G.K. Cerebral amyloid angiopathy in dementia and old age. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1986; 49: 1221–1226.
- Arvanitakis Z., Leurgans S.E., Wang Z., Wilson R.S., Bennett D.A., Schneider J.A. Cerebral amyloid angiopathy pathology and cognitive domains in older persons. *Ann. Neurol.* 2011; 69: 320–327.
- Tanskanen M., Mäkelä M., Myllykangas L. i wsp. Prevalence and severity of cerebral amyloid angiopathy — a population-based study on very elderly Finns (Vantaa 85+). *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* 2011; 38: 329–336.
- Viswanathan A., Greenberg S.M. Cerebral amyloid angiopathy in the elderly. *Ann. Neurol.* 2011; 70: 871–880.
- Fragione B., Vidal R., Rostagno A., Ghiso J. Familial cerebral amyloid angiopathies and dementia. *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.* 2000; 14 (supl. 1): S25–S30.
- 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.
- Charidimou A., Gang Q., Werring D.J. Sporadic cerebral amyloid angiopathy revisited: recent insights into pathophysiology and clinical spectrum. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2012; 83: 124–137.
- Szpak G.M., Lewandowska E., Wierzbą-Bobrowicz T. i wsp. Small cerebral vessel disease in familial amyloid and non-amyloid angiopathies: FAD-PS-1 (P17L) mutation and CADASIL. Immunohistochemical and ultrastructural studies. *Folia Neuropathol.* 2007; 45: 192–204.
- Rensink A.A.M., De Wall R.M.W., Kremm B., Verbeek M.M. Pathogenesis of cerebral amyloid angiopathy. *Brain Res. Rev.* 2003; 43: 207–223.
- Bell R.D., Zlokovic B.V. Neurovascular mechanisms and blood-brain barrier disorder in Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol.* 2009; 118: 103–113.
- Attems J., Jellinger K.A., Lintner F. Alzheimer's disease pathology influences severity and topographical distribution of cerebral amyloid angiopathy. *Acta Neuropathol.* 2005; 110: 222–231.
- Attems J., Jellinger K., Thal D.R., Van Nostrand W. Review: sporadic cerebral amyloid angiopathy. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* 2011; 37: 75–93.
- Love S., Miners S., Palmer J., Chalmers K., Kehoe P. Insights into pathogenesis and pathogenicity of cerebral amyloid angiopathy. *Front. Biosci.* 2009; 14: 4778–4792.
- Schley D., Carare-Nnadi R., Please C.P., Perry V.H., Weller R.O. Mechanisms to explain the reverse perivascular transport of solutes out of the brain. *J. Theor. Biol.* 2006; 238: 962–974.
- Weller R.O., Djuanda E., Yow H.Y., Carare R.O. Lymphatic drainage of the brain and the pathophysiology of neurological disease. *Acta Neuropathol.* 2009; 117: 1–14.
- Hawkes C.A., Härtig W., Kacza J. i wsp. Perivascular drainage of solutes is impaired in the ageing mouse brain and in the presence of cerebral amyloid angiopathy. *Acta Neuropathol* 2011; 121: 431–443.



38. Miners J.S., Kehoe P., Love S. Nephrilysin protects against cerebral amyloid angiopathy and A $\beta$ -induced degeneration of cerebrovascular smooth muscle cells. *Brain Pathol.* 2011; 21: 594–605.
39. Auriel E., Greenberg M. The pathophysiology and clinical presentation of cerebral amyloid angiopathy. *Curr. Atheroscler. Rep.* 2012; 14: 343–350.
40. Scolding N.J., Joseph F., Kirby P.A. i wsp. A $\beta$ -related angiitis: primary angiitis of the central nervous system associated with cerebral angiitis angiopathy. *Brain* 2005; 128: 500–515.
41. Oide T., Takahashi H., Yutani C., Ishihara T., Ikeda S. Relationship between lobar intracerebral hemorrhage and leukoencephalopathy associated with cerebral amyloid angiopathy: clinicopathological study of 64 Japanese patients. *Amyloid* 2003; 10: 136–143.
42. Chung K.K., Anderson N.E., Hutchinson D., Synek B., Barber P.A. Cerebral amyloid angiopathy related inflammation: three case reports and a review. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2011; 82: 20–26.
43. DiFrancesco J.C., Brioschi M., Craghina L. i wsp. Anti-A $\beta$  autoantibodies in the CSF of a patient with CAA-related inflammation: a case report. *Neurology* 2011; 76: 842–844.
44. Salvarini C., Brown R.D., Calamia K.T. i wsp. Primary central nervous system vasculitis presenting with intracranial hemorrhage. *Arthritis Rheum.* 2011; 63: 3598–3606.
45. Carrano A., Hoozemans J.J.M., Van der Vies S.M., Van Hoesen J., De Vires H.E., Rozemuller A.J.M. Neuroinflammation and blood-brain barrier changes in capillary amyloid angiopathy. *Neurodegenerative Dis.* 2012; 10: 329–331.
46. Sudlow C., Gonz ales N.A.M., Kim J., Clark C. Does apolipoprotein E genotype influence the risk of ischemic stroke, intracerebral hemorrhage, or subarachnoid hemorrhage? Systematic review and meta-analyses in 31 studies among 5961 cases and 17 965 controls. *Stroke* 2006; 37: 364–370.
47. Mendel T., Gromadzka G. Polimorfizm genu apolipoproteiny E (*APOE*) a ryzyko i rokowanie w krwotokach m ozgowych spowodowanych przez m ozgową angiopatię amyloidową. *Neur. Neurochir. Pol.* 2010; 46: 591–597.
48. Charidimou A., Martinez-Ramirez S., Shoamanesh A. i wsp. Cerebral amyloid angiopathy with and without hemorrhage. *Neurology* 2015; 84: 1206–1212.
49. Mehndiratta P., Mendel T.A. Cerebral superficial siderosis, *APOE* genotype, and hemorrhage risk in cerebral amyloid angiopathy. *Neurology* 2015; 84: 1190–1191.
50. Christoforidis M., Schober R., Krohn K. Genetic-morphologic association study: association between the low density lipoprotein-receptor related protein (LRP) and cerebral amyloid angiopathy. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* 2005; 31: 11–19.
51. Lee J.-M., Yin K., Hsin I. i wsp. Matrix metalloproteinase-9 in cerebral-amyloid-angiopathy-related hemorrhage. *J. Neurol. Sci.* 2005; 229–230: 249–254.
52. Chen Y.W., Lee M.J., Smith E.E. Cerebral amyloid angiopathy in East and West. *International J. Stroke* 2010; 5: 403–411.
53. Tanskanen M., Myllykangas L., Saarialho-Kere U., Paetau A. Matrix metalloproteinase-19 expressed in cerebral amyloid angiopathy. *Amyloid* 2011; 18: 3–9.
54. Hernandez-Guillamon M., Martinez-Saez E., Delgado P. i wsp. MMP-2/ MMP-9 plasma level and brain expression in cerebral amyloid angiopathy-associated hemorrhagic stroke. *Brain Pathol.* 2012; 22: 133–141.
55. Graham D.I., Lantos P.L. (red.). *Greenfield's neuropathology. Cerebral amyloid angiopathy.* Oxford University Press, Oxford 1997: 347–349.
56. Thal D.R., Ghebremedhin E., R ub U., Yamaguchi H., Del Tredici K., Braak H. Two types of sporadic cerebral amyloid angiopathy. *J. Neuropath. Exp. Neurol.* 2002; 61: 282–293.
57. Alafuzoff I., Thal D.R., Arzberger T. i wsp. Assessment of  $\beta$ -amyloid deposits in human brain: a study of the BrainNet Europe Consortium. *Acta Neuropathol.* 2009; 117: 309–320.
58. Grinberg L.T., Thal D.R. Vascular pathology in the aged human brain. *Acta Neuropathol.* 2010; 119: 277–290.
59. Mendel T.A., Wierzb a-Bobrowicz T., Lewandowska E., St epie n T., Szpak G.M. The development of cerebral amyloid angiopathy in cerebral vessels. A review with illustrations based upon own investigated post mortem cases. *Pol. J. Pathol.* 2013; 64: 260–267.
60. Vonsattel J.P.G., Myers R.H., Hedley-Whyte E.T., Ropper A.H., Bird E.D., Richardson E.P. Cerebral amyloid angiopathy without and with cerebral hemorrhages: a comparative histological study. *Ann. Neurol.* 1991; 30: 637–649.
61. Mountjoy C.Q., Tomlinson B.E., Gibson P.H. Amyloid and senile plaques and cerebral blood vessels. *J. Neurol. Sci.* 1982; 57: 89–103.
62. 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* 1996; 46: 1592–1596.
63. Panicker J.N., Nagaraja D., Yasha T., Chickabasaviah Y.T. Cerebral amyloid angiopathy: a clinicopathological study of three cases. *Ann. Ind. Acad. Neurol.* 2010; 13: 216–220.
64. Samarasekera N., Smith C., Salman R.A.S. The association between cerebral amyloid angiopathy and intracerebral haemorrhage: systematic review and meta-analysis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2012; 83: 275–281.
65. Finelli P.F. Cerebral amyloid angiopathy as a cause of convexity SAH in elderly. *Neurologist* 2010; 16: 37–40.
66. Alcalay R.N., Smith E.E. MRI showing white matter lesions and multiple lobar microbleeds in a patient with reversible encephalopathy. *J. Neuroimaging* 2009; 19: 89–91.
67. Greenberg S.M., Nandigam R.N.K., Delgado P. i wsp. Microbleeds versus macrobleeds: Evidence for distinct entities. *Stroke* 2009; 40: 2382–2386.
68. Vernooij M.W., Ikram M.A., Hofman A., Krestin G.P., Breteler M.M.B., Van der Lugt A. Superficial siderosis in the general population. *Neurology* 2009; 73: 202–205.
69. Soontornniyomkij V., Lynch M.D., Mermash S. i wsp. Cerebral microinfarcts associated with severe cerebral  $\beta$ -amyloid angiopathy. *Brain Pathol.* 2010; 20: 459–467.
70. Charidimou A., Werring D.J. Cerebral microbleeds: detection, mechanisms and clinical challenges. *Future Neurol.* 2011; 6: 587–611.
71. Charidimou A., Peeters A., Fox Z. i wsp. Spectrum of transient focal neurological episodes in cerebral amyloid angiopathy. *Stroke* 2012; 43: 2324–2330.
72. Merino J.G., Hachinski V.V. Amyloid angiopathy. Dost epne na: [www.emedicine.com](http://www.emedicine.com). Data dost epu: 23.04.2004.
73. Katoh M., Yoshino M., Asaoka K. i wsp. A restricted subarachnoid hemorrhage in the cortical sulcus in cerebral amyloid angiopathy: could it be a warning sign? *Surg. Neurol.* 2007; 68: 457–460.
74. Keage H.A.D., Carare R.O., Friedland R.P. i wsp. Population studies of sporadic cerebral amyloid angiopathy and dementia: a systematic review. *BMC Neurology* 2009; 9: 3.
75. Gorelick P.B., Scuteri A., Black S.E. i wsp.; on behalf of the American Heart Association Stroke Council, Council on Epidemiology and Prevention, Council on Cardiovascular Nursing, Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, and Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia. A statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2011; 42: 2672–2713.
76. Harkness K.A.C., Coles A., Pohl U., Xuereb J.H., Baron J.C., Lennox G.G. Rapidly reversible dementia in cerebral amyloid inflammatory vasculopathy. *Eur. J. Neurol.* 2004; 11: 59–62.
77. Oh U., Gupta R., Krakauer J.W., Khandji A.G., Chin S.S., Elkind M.S.V. Reversible leukoencephalopathy associated with cerebral amyloid angiopathy. *Neurology* 2004; 62: 494–497.
78. Kloppenborg R.P., Richard E., Sprengers M.E.S., Troost D., Eikelenboom P., Nederkoom P.J. Steroid responsive encephalopathy in cerebral amyloid angiopathy: a case report and review of evidence for immunosuppressive treatment. *J. Neuroinflammation* 2010; 7: 18.
79. Ohshima T., Endo T., Nukui H., Ikeda S., Allsop D., Onaya T. Cerebral amyloid angiopathy as a cause of subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 1990; 21: 480–483.
80. Karabatsou K., Lecky B.R.F., Rainov N.G., Broome J.C., White R.P. Cerebral amyloid angiopathy with symptomatic or occult subarachnoid haemorrhage. *Eur. Neurol.* 2007; 57: 103–105.
81. Brunot S., Fromont A., Ricolfi F., Moreau T., Giroud M. Focal subarachnoid hemorrhage and cerebral amyloid angiopathy: a non-fortuitous association. *Rev. Neurol.* 2010; 166: 83–89.
82. Beitzke M., Gatteringer T., Enzinger C., Wagner G., Niederkorn K., Fazekas F. Clinical presentation, etiology, and long-term prognosis in patients with nontraumatic convexal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 2011; 42: 3055–3060.
83. Profice P., Pilato F., Della Marca G. i wsp. Recurrent subarachnoid bleeding and superficial siderosis in a patient with histopathologically proven cerebral amyloid angiopathy. *Case Rep. Neurol.* 2011; 3: 124–128.
84. Takeda S., Hinokuma K., Yamazaki K. i wsp. The hemorrhage caused by sporadic-type cerebral amyloid angiopathy occurs primarily in the cerebral sulci. *Neuropathology* 2012; 32: 38–43.
85. Kimberly W.T., Glison A., Rost N.S. i wsp. Silent ischemic infarcts are associated with hemorrhage burden in cerebral amyloid angiopathy. *Neurology* 2009; 72: 1230–1235.
86. Kinnecom C., Lev M.H., Wedell L. i wsp. Course of cerebral amyloid angiopathy-related inflammation. *Neurology* 2007; 68: 1411–1416.
87. Rigby H., Easton A., Bhan V. Amyloid  $\beta$ -related angiitis of the central nervous system: report of 3 cases. *Can. J. Neurol. Sci.* 2011; 38: 626–630.

88. Sakai K., Hayashi S., Sanpei K., Yamada M., Takahashi H. Multiple cerebral infarcts with a few vasculitic lesions in the chronic stage of cerebral amyloid angiopathy-related inflammation. *Neuropathology* 2012; 32: 551–556.
89. Szpak G.M., Lewandowska E., Śliwińska A. i wsp. Inflammatory cerebral amyloid angiopathy: the overlap of perivascular (PAN-like) with vasculitic ( $A\beta$ -related angiitis) form: an autopsy case. *Folia Neuropathol.* 2011; 49: 335–347.
90. McHugh J.C., Ryan A.M., Lynch T. i wsp. Steroid-responsive recurrent encephalopathy in a patient with cerebral amyloid angiopathy. *Cerebrovasc. Dis.* 2007; 23: 66–69.
91. Verbeek M.M., Kremer B.P.H., Rikkert M.O., Van Domburg P.H.M.F., Skehan M.E., Greenberg S.M. Cerebrospinal fluid amyloid  $\beta$ 40 is decreased in cerebral amyloid angiopathy. *Ann. Neurol.* 2009; 66: 245–249.
92. Greenberg S.M., Frosh M.P. Life imitates art. Anti-amyloid antibodies and inflammatory cerebral amyloid angiopathy. *Neurology* 2011; 76: 772–773.
93. Caulo M., Tampieri D., Brassard R., Guiot M.C., Melanson D. Cerebral amyloid angiopathy presenting as nonhemorrhagic diffuse encephalopathy: Neuropathologic and neuroradiologic manifestations in one case. *Am. J. Neuroradiol.* 2001; 22: 1072–1076.
94. Cano L.M., Martínez-Yélamos S., Majos C. i wsp. Reversible acute leukoencephalopathy as a form of presentation in cerebral amyloid angiopathy. *J. Neurol. Sci.* 2010; 288(1–2): 190–193.
95. Giló F., Alegre J., Toledano R., García-Villanueva M., Martínez-San Millán J., Martínez-Castrillo J.C. Posterior leukoencephalopathy syndrome associated with amyloid angiopathy. *Neurologia* 2011; 25: 391–397.
96. Kofler J., Bartyński W.S., Reynolds T.Q., Liberman F.S., Murdoch G.H., Hamilton R.L. Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) with immune system activation, VEGF up-regulation, and cerebral amyloid angiopathy. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 2011; 35: 39–42.
97. Knudsen K.A., Rosand J., Karluk D., Greenberg S.M. Clinical diagnosis of cerebral amyloid angiopathy: Validation of the Boston Criteria. *Neurology* 2001; 56: 537–539.
98. Van Rooden S., Van der Grond J., Van den Boom R. i wsp. Descriptive analysis of the Boston criteria applied to a Dutch-type cerebral amyloid population. *Stroke* 2009; 40: 3022–3027.
99. Linn J., Herms J., Dichgans M. i wsp. Subarachnoid hemosiderosis and superficial cortical hemosiderosis in cerebral amyloid angiopathy. *AJNR Am J Neuroradiol* 2008; 29: 184–186.
100. Kumar N., Cohen-Gadol A.A., Wright R.A., Miller G.M., Piepgras D.G., Ahlskog J.E. Superficial siderosis. *Neurology* 2006; 66: 1144–1152.
101. Haacke F.M., DelProposto Z.S., Chaturvedi S. i wsp. Imaging cerebral amyloid angiopathy with susceptibility-weighted imaging. *AJNR* 2007; 28(2): 316–317.
102. Mittal S., Wu Z., Neelevali J., Haacke E.M. Susceptibility-weighted imaging: technical aspects and clinical applications, part 2. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 2009; 30: 232–252.
103. Linn J., Halpin A., Demaerel P. i wsp. Prevalence of superficial siderosis in patients with cerebral amyloid angiopathy. *Neurology* 2010; 74: 1346–1350.
104. Schrag M., McAuley G., Pomakian J. i wsp. Correlation of hypointensities in susceptibility-weighted images to tissue histology in dementia patients with cerebral amyloid angiopathy: a postmortem MRI study. *Acta Neuropathol.* 2010; 119: 291–302.
105. Robinson R.J., Bhuta S. Susceptibility-weighted imaging of the brain: current utility and potential applications. *J. Neuroimaging* 2011; 21: e189–e204.
106. Feldman H.H., Maia L.F., Mackenzie I.R.A., Forster B.B., Martzke J., Woolfenden A. Superficial siderosis a potential diagnostic marker of cerebral amyloid angiopathy in Alzheimer disease. *Stroke* 2008; 39: 2894–2897.
107. Wang J., Gong X. Superficial siderosis of the central nervous system: MR findings with susceptibility-weighted imaging. *Clin Imaging* 2011; 35: 217–221.
108. Chen Y.W., Gurol M.E., Rosand J. i wsp. Progression of white matter lesions and hemorrhages in cerebral amyloid angiopathy. *Neurology* 2006; 67: 83–87.
109. Greenberg S.M., Grabowski T., Gurol M.E. i wsp. Detection of isolated cerebrovascular  $\beta$ -amyloid with Pittsburgh Compound B. *Ann. Neurol.* 2008; 64: 587–591.
110. Chung Y.A., O J.H., Kim J.Y., Kim K.J., Ahn K.J. Hypoperfusion and ischemia in cerebral amyloid angiopathy documented by 99mTC-ECD brain perfusion SPECT. *J. Nucl. Med.* 2009; 50: 1969–1974.
111. Dierksen G.A., Skehan M.E., Khan M.A. i wsp. Spatial relation between microbleeds and amyloid deposits in amyloid angiopathy. *Ann. Neurol.* 2010; 68: 545–548.
112. Ly J.V., Donnan G.A., Villemagne V.L. i wsp. 11C-PIB binding is increased in patients with cerebral amyloid angiopathy-related hemorrhage. *Neurology* 2010; 74: 487–493.
113. Sperling R., Salloway S., Brooks D.J. i wsp. Amyloid-related imaging abnormalities in patients with Alzheimer's disease treated with bapineuzumab: a retrospective analysis. *Lancet Neurol.* 2012; 11: 241–249.
114. Gurol M.E., Dierksen G., Berensky R. i wsp. Predicting sites of new hemorrhage with amyloid imaging in cerebral amyloid angiopathy. *Neurology* 2012; 79: 320–326.
115. Wong S.H., Jenkinson M.D., Faragher B., Thomas S., Crooks D., Solomon T. Brain biopsy in the management of neurology patients. *Eur. Neurol.* 2010; 64: 42–45.
116. Yong W.H., Robert M.E., Secor L.S., Kleikamp T.J., Vinters H.V. Cerebral hemorrhage with biopsy-proved amyloid angiopathy. *Arch. Neurol.* 1992; 49: 51–58.
117. Renard D., Castelnovo G., Wacongne A. i wsp. Interest of CSF biomarker analysis in possible cerebral amyloid angiopathy cases defined by modified Boston criteria. *J. Neurol.* 2012; 259: 2429–2433.
118. Lee A., Rudkin A., Agzarian M., Lake S., Chen C. Retinal vascular abnormalities in patients with cerebral amyloid angiopathy. *Cerebrovasc. Dis.* 2009; 28: 618–622.
119. Biffi A., Halpin A., Towfighi A. i wsp. Aspirin and recurrent intracerebral hemorrhage in cerebral amyloid angiopathy. *Neurology* 2010; 75: 693–698.
120. Pendlebury W.W., Iode E.D., Tracy R.P., Dill B.A. Intracerebral hemorrhage related to cerebral amyloid angiopathy and t-PA treatment. *Ann. Neurol.* 1991; 29: 210–213.
121. Morgenstern L.B., Hemphill III J.C., Anderson C. i wsp.; on behalf of the American Heart Association Stroke Council and Council on Cardiovascular Nursing. 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.
122. Greenberg S.M., Rosand J., Schneider A.T. i wsp. A phase 2 study tramiprosate for cerebral amyloid angiopathy. *Alzheimer Dis. Assoc. Disorder.* 2006; 20: 269–274.
123. Hirochata M., Ono K., Yamada M. Non-steroidal anti-inflammatory drugs as anti-amyloidogenic compounds. *Curr. Pharmaceut. Des.* 2008; 14: 3280–3294.
124. Gurol M.E., Greenberg S.M. Management of intracerebral hemorrhage. *Curr. Atheroscler. Reports* 2008; 10: 324–331.
125. Qureshi A.I., Mendelow A.D., Hanley D.F. Intracerebral haemorrhage. *Lancet* 2009; 373: 1632–1644.
126. Goldstein J.N., Gilson A.J. Critical care management of acute intracerebral hemorrhage. *Curr. Treat. Options Neurol.* 2011; 13: 204–216.
127. Mendelow A.D., Gregson B.A., Rowan E.N., Murray G.D., Gholkar A., Mitchell P.M.; for the STICH II Investigators. Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial lobar intracerebral haematomas (STICH II): a randomised trial. *Lancet* 2013; 382: 397–408.
128. The European Stroke Initiative Writing Committee and the Writing Committee for the EUSI Executive Committee. Recommendations for the management of intracranial hemorrhage. Part I: spontaneous intracerebral haemorrhage. *Cerebrovasc. Dis.* 2006; 22: 294–316.
129. Mehndiratta P., Manjila S., Ostergard T. i wsp. Cerebral amyloid angiopathy-associated intracerebral hemorrhage: pathology and management. *Neurosurg. Focus* 2012; 32: E7.
130. Arima H., Tzurio C., Anderson C. i wsp.; for the PROGRESS Collaborative Group. Effects of perindopril-based lowering of blood pressure on intracerebral hemorrhage related to amyloid angiopathy. *The PROGRESS Trial. Stroke* 2010; 41: 394–396.
131. Weller R.O., Boche D., Nicoll J.A.R. Microvasculature changes and cerebral amyloid angiopathy in Alzheimer's disease and their potential impact on therapy. *Acta Neuropathol.* 2009; 118: 87–102.
132. Boche D., Nicoll J.A.R. The role of the immune system in clearance of  $A\beta$  from the brain. *Brain Pathol.* 2008; 18: 267–278.
133. Wilcock D.M., Morgan D., Gordon M.N. i wsp. Activation of matrix metalloproteinases following anti- $A\beta$  immunotherapy: implications for microhemorrhage occurrence. *J. Neuroinflammation* 2011; 8: 115.
134. Machida K., Tojo K., Naito K.S., Gono T., Nakata Y., Ikeda S.I. Cortical petechial hemorrhage, subarachnoid hemorrhage and corticosteroid-responsive leukoencephalopathy in a patient with cerebral amyloid angiopathy. *Amyloid* 2008; 15: 60–64.
135. Daniëls R., Geurts J.J.G., Bot J.C., Schonewille W.J., Van Oosten B.W. Steroid-responsive oedema in CAA-related inflammation. *J. Neurol.* 2009; 256: 285–286.
136. Luppe S., Betmouni S., Scolding N., Wilkins A. Cerebral amyloid angiopathy-related vasculitis: successful treatment with azathioprine. *J. Neurol.* 2010; 257: 2103–2105.
137. Herrmann D.M., Keyvani K., Van de Nes J. i wsp. Brain-reactive  $\beta$ -amyloid antibodies in primary CNS angiitis with cerebral amyloid angiopathy. *Neurology* 2011; 77: 503–505.