



# Serebral Amiloid Anjiopati: Olgu Sunumu ve Literatür Güncellemesi

## Cerebral Amyloid Angiopathy: A Case Report and Literature Update

Orkide Kutlu, Şamil Ecirli, Serhat Aygün\*, İbrahim Ünsal\*\*, Muharrem Keskin, Abdullah Sakin\*\*\*, Abdulkadir Baştürk

Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Dahiliye Kliniği, Konya, Türkiye

\*Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Kliniği, Konya, Türkiye

\*\*Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Konya, Türkiye

\*\*\*Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Dahiliye Kliniği, İstanbul, Türkiye

### Özet

Serebral amiloid anjiopati (SAA), beyin ve leptomeninkslerin küçük ve orta çaplı damarlarında amiloid  $\beta$  peptit birikimi ile karakterize bir durumdur. Bu durum damar duvarı yapısını bozmakta ve kanamaya yatkın bir hale getirmektedir. İleri yaşta intraserebral hemorajinin önemli bir sebebidir. Genellikle sporadik olmakla birlikte, familial bir sendroma veya Alzheimer hastalığına eşlik edebilir. Klinik olarak spontan lobar hemoraji ile açığa çıkmakla birlikte; geçici nörolojik bulgular, nöbet, kognitif bozukluklar, baş ağrısı, manyetik rezonans (MR) görüntüleme rastlantısal mikrohemorajiler ve hemosiderozis bulguları ile gelebilir. Burada yürümede dengesizlik şikayeti ile başvuran hipertansif ve Serebral amiloid anjiopati tanısı konulan bir olgu sunulmaktadır. Altmış beş yaş üzerinde gelişen lobar hemorajilerde yüksek insidansından dolayı SAA düşünülmeli, cerrahi yaklaşım kanama komplikasyonu sebebi ile düşünülmemelidir. Klasik İntraserebral hemoraji tedavisinde kullanılan ajanlar tedavide tehlikeli nökslere yol açabilmesinden dolayı kullanılmamalıdır. Destek tedavisi, hipertansiyondan kaçınılması ve immun süpresanteroid tedavi ile klinik iyileşme beklenmelidir. (*Haseki Tıp Bülteni 2015; 53: 92-4*)

**Anahtar Sözcükler:** Serebral amiloid anjiopati, intraserebral kanama, hipertansiyon

### Abstract

Cerebral amyloid angiopathy (CAA) is a condition characterized by accumulation of amyloid-beta peptide in the walls of the small and medium-sized arteries of the brain and leptomeninges. This condition disrupts the structure of the vessel wall and makes it prone to bleeding. This is an important cause of intracerebral hemorrhage in elderly accompanying to Alzheimer's disease or to a familial syndrome. Clinically, it usually presents with spontaneous lobar hemorrhage, as well as transient neurological signs, seizures, cognitive disorders, headache, incidental findings like microhaemorrhages and hemosiderosis observed on magnetic resonance (MR) imaging. Herein, we report a hypertensive patient diagnosed with CAA who presented with the complaints of balance disorder while walking. CAA should be suspected in patients with lobar hemorrhage aged 65 years and over. Surgical treatment should not be performed because it could worsen the condition. Clinical improvement can be expected from supportive management, monitoring hypertension, and steroid - immunosuppressive therapies. (*The Medical Bulletin of Haseki 2015; 53: 92-4*)

**Key Words:** Cerebral amyloid angiopathy, intracerebral hemorrhage, hypertension

### Giriş

Serebral amiloid anjiopati (SAA) beyin ve leptomeninkslerin küçük ve orta çaplı damarlarında

amiloid  $\beta$  peptit birikimi ile karakterize bir durumdur. Birikim damar duvarı media ve adventisyasında olmakta, amiloid depolanma sonucu damar duvarında fibrinoid

**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Orkide Kutlu  
Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Dahiliye Kliniği, Konya, Türkiye  
Tel.: +90 507 241 49 49 E-posta: orkidekutlu@windowslive.com

**Geliş Tarihi/Received:** 23 Temmuz 2014 **Kabul Tarihi/Accepted:** 31 Temmuz 2014

*Haseki Tıp Bülteni,*  
*Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.*  
The Medical Bulletin of Haseki Training and Research Hospital,  
published by Galenos Publishing.

nekroz, küçük anevrizmatik oluşumlar meydana gelmekte ve yapısı bozulan damar duvarında hem kanamaya hem de trombüs gelişimine yatkınlık ortaya çıkmaktadır. Amiloid birikimi ile arterial duvarda spontan olarak gelişebilen rüptür veya mikroanevrizmalar, subaraknoid boşluğa veya ventikule açılabilen lobar kanamaya yol açabilir (1).

SAA 65 yaş üzeri olgularda intraserebral hemorajinin (İSH) en sık sebebi olmakla birlikte az bilinmektedir. Daha çok sporadik olmakla birlikte, familyal bir sendroma veya Alzheimer hastalığına eşlik edebilir. SAA büyük ölçüde asemptomatik olabilmekle birlikte, klinikte spontan lobar hemoraji ile dikkati çekmekte, ayrıca geçici nörolojik bulgular, nöbet, baş ağrısı, kognitif bozukluklar, manyetik rezonansda (MR) rastlantısal mikrohemorajiler ve hemosiderozis bulguları ile prezente olabilmektedir. İnsidansı Alzheimer hastalığına benzer şekilde yaşla yakın bağlantılıdır (1).

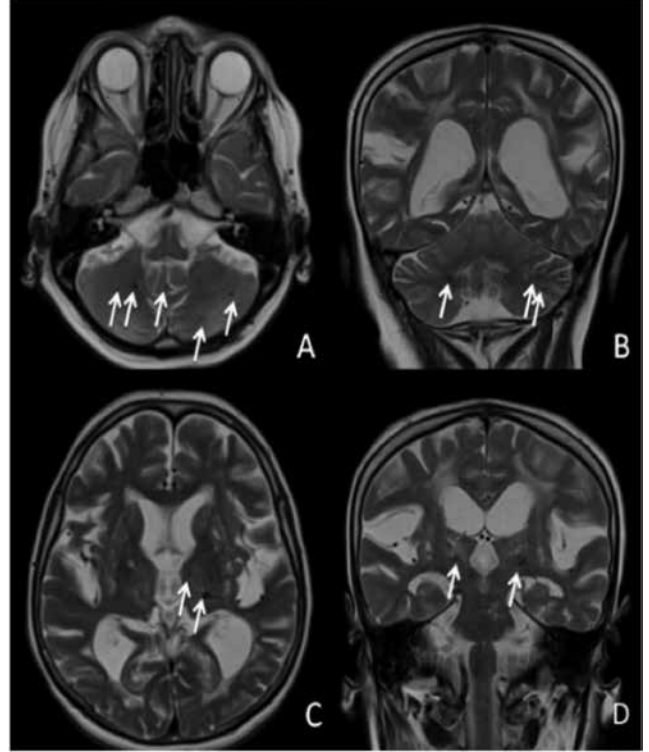
SAA'nın yol açtığı kanamalarda hipertansiyon (HT) ciddi olarak suçlansa da, çok sayıda kanamalı hasta normotansiftir. Burada yürümede dengesizlik şikayeti ile başvuran hipertansif bir olguda SAA tanısı koyduğumuzu bildirmek istedik.

### Olgu

Altmış altı yaşında bayan olguda iki yıldır yürümede dengesizlik, hareketlerde yavaşlık şikayetleri mevcuttu. HT sebebi ile perindopril/amlopidin 10/10 kullanan hastanın yeni başlangıçlı sol gözde kızarıklık şikayeti gelişmişti. Oturur pozisyonda ve dinlenmiş halde sol koldan ölçülen tansiyonu 180/100, sol göz konjonktivada hemoraji mevcuttu. Nörolojik muayenesinde genel durum iyi, bradimimik, bradikinezik, yürümede kolların salınımı azalmış, kendine güvensiz, yavaş ve kısa adımlarla yürüyordu. Diğer fizik muayenesi doğaldı. Sedimantasyon 43 mm/saattir. Hemogram, glikoz, kreatinin, TSH, tam idrar tetkiki normal saptandı. Batın ultrasonografide organomegali saptanmadı. Beyin MR'da serebral ve serebellar hemisferlerde belirgin atrofi, bilateral periventriküler lökomalaziye ve atrofiye bağlı lateral ventriküller geniş idi. Serebellar hemisferlerde, ponsta, talamusta milimetrik boyutlu kronik iskemik odaklar ve T2A görüntülerde hipointens milimetrik kanama odakları izlendi (Resim 1). Bulgular SAA ile uyumlu değerlendirildi. Verapamil/trandolapril ile tedavi değişikliği sonrası tansiyonları regüle olan hastanın konjonktival kanaması hızla geriledi. Olguda sistemik amiloidozisi dışlamak amacı ile yapılan rektum biyopsisinde amiloid birikimi saptanmadı.

### Tartışma

SAA, HT ve anevrizmadan sonra intraserebral lobar kanamanın üçüncü sıklıktaki sebebidir. En sık occipital, temporal, parietal ve frontal loblarda görülür. Amiloid



**Resim 1.** Olgunun aksiyel plan (A, C) ve koronal plan (B, D) T2 ağırlıklı görüntülerde serebellar hemisferlerde, vermiste, bilateral bazal ganglionlarda milimetrik boyutlu hipodens kanama odakları izlenmektedir

amorf olarak kortikal, subkortikal beyaz cevherde ve kapiller duvarda birikir. İleri dönemlerde leptomeningeal damarlar da etkilenir. Amiloid depolanınca spontan veya travma sonucu rüptüre olabilecek şekilde damar duvarlarında zayıflama olur. Serebral damarlarda amiloid birikimi nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte amiloid içinde saptanmış olan immunoglobulinler ve beyin omurilik sıvısında süpresör hücre disfonksiyonu gösterilmesi etiolojide immünolojik mekanizmanın rol oynadığını düşündürmektedir. Sporadik SAA'daki vasküler amiloid depozitler Alzheimer'deki senil plaklara benzerdir. Her ikisinde de başlıca yapı amiloid prekursor proteinin bir parçası olan 39-43 aminoasitlik amiloid  $\beta$ -peptiddir. Senil plaklarda amiloid birikimi gösterilmesi sebebi ile SAA ile Alzheimer hastalığı arasındaki ilişki araştırılmaktadır. SAA'da atipik demans tabloları da bildirilmiştir (2). Bazı SAA olgularından amiloid prekürsör protein (APP) kodlayan gende mutasyon sorumlu tutulmaktadır. En az bir APP mutasyonunun (LEU 34 Val) parankimal amiloid plaklar ve nörofibriler yumaklar olmadan, otozomal dominant SAA ya yol açtığı bilinmektedir. Apolipoprotein E (APOE) epsilon 2 veya epsilon 4 allelleri SAA ilişkili kanamalar için riskli bulunmuştur. Epsilon 4'ün damar duvarında amiloid  $\beta$  peptid deposunu arttırdığı, epsilon 2'nin ise amiloid yüklü

damarlarda kırılabilirlik ve nekroz gibi yırtılmaya yatkınlık oluşturan durumlara yol açtığı düşünülmektedir. APOE epsilon 2 ve 4 allellerini birlikte taşıyan hastalar erken SAA başlangıcı ve erken rekürrens için daha riskli olmaktadır (3).

SAA ilişkili kanamalar lokalizasyon ve boyut olarak değişmektedir. Ventriküllere kadar uzanan geniş lobar hemorajiler bilinç kaybına ve hemiplejiye yol açabilir, daha küçük lobar hemorajiler ise sınırlı fokal defisitler, nöbetler veya baş ağrısı ile klinik verebilir. Sıklıkla rastlanan küçük kanamalar asemptomatiktir. En sık klinik görünüm spontan lobar hemorajilerdir. Lobar tanımı korteks ve subkortikal beyaz cevherdeki kanamalara işaret eder. Hipertansif kanamalar ise aksine putamen, talamus ve pons gibi derin yapılarda olmaktadır. Serebellum, diğer posterior beyin yapıları gibi SAA ilişkili hemorajilerin görüldüğü bir alan olabilir. Neden posterior alanların SAA ilişkili kanamalara daha yatkın olduğu bilinmemekle beraber, posterior sirkülasyonda  $\beta$  amiloid peptid eliminasyonunun az olması veya bu alanların minör travmaya daha yatkın olmaları neden olmuş olabilir. Leptomeningeal damarlarda yoğun tutulumla rağmen primer SAA ilişkili SAK nadirdir. Süperfisyal lokalizasyonları sebebi ile SAA ilişkili kanamalar subaraknoid aralığa yayılabilir, nadiren ventrikül içine rüptüre olabilir. SAA'lı hastalarda mikro kanamalar olarak bilinen küçük subklinik kan kaçırları siktir (4).

SAA tanısı 60 yaş üzeri bilinen başka bir sebep olmadan multipl lobar hemorajileri olan hastalarda düşünülmelidir. Kesin tanı önceleri beyin dokusunun postmortem olarak incelenmesi ile konulabilirken; günümüzde tanı Boston kriterleri ile patolojik incelemeye ihtiyaç duyulmadan konulabilir. Bu kriterlere göre elli beş yaş ve üzerindeki hastalarda, altta yatan başka bir yapısal beyin patolojisi olmadığı sürece gradient EKO MR da, kortikal veya kortiko-subkortikal alanlara sınırlı 2 veya daha çok kanamanın varlığı kuvvetle muhtemel (Probable) SAA olarak sınıflandırılır. Aynı koşullarda tek bir lobar kanamanın varlığı ise olası (Possible) SAA olarak tanımlanır. Klinik patolojik araştırmalar bu tanımların patolojik sonuçlarla çok yüksek oranda uyumlu olduğunu ortaya koymuştur (5).

SAA ilişkili lobar hemorajilerin iyi tarafı yüzeysel yerleşimli olması ve ventriküllere açılabilmesi, kötü tarafı ise ileri yaşta olup, geniş hematoma oluşturabilmeleridir. SAA ilişkili lobar hemorajilerde %10-30 mortalite oranları bildirilmiştir. En iyi prognoz; küçük hematoma olan (<50 ml), gelişinde bilinç düzeyi iyi olan hastalarıdır (Glasgow >8). SAA'ya bağlı hemorajiler kanama nüskü açısından daha risklidir. O'Donnell ve ark. yaptıkları çalışmada 2 yıllık kümülatif rekürrens oranını %21 olarak belirtmişlerdir (3). Rekürrent kanamalar daha önceki kanama bölgelerinde

olmaya meyillidir. Amiloid görüntülemeye yüksek amiloid birikim saptanan alanlar gelecek hemorajilerin olabileceği öngörülen alanlardır. Yaş, cinsiyet, hipertansiyon tekrar kanama riskini öngördürücü değil iken, önceden kanama öyküsü 6 kat kanama riskini öngördürücüdür. Birden fazla kanama geçirenlerde risk daha da yüksektir. Tedavide antikoagülan ve antiagregan ajanlardan, statinlerden kanama sıklığı ve şiddetini arttırmaları sebebi ile kaçınılmalıdır. Kan basıncı kontrol altına alınmalıdır (6). Cerrahi girişim düşünülen hastalarda anormal damar duvarı sebebi ile kanama riski yüksek olmakta, hemostazın sağlanması güç olmaktadır. Ayrıca erken ve geç dönemde tekrarlayan kanamalar görülebilir. Bu sebeple SAA tedavisinde medikal yaklaşımla yetinilmelidir. Değişik immunsupresanlar (siklofosfamid, MTX, mikofenolat) ile izole hastalarda alınan sonuçlarda ortalama bir-üç hafta içerisinde kendini gösteren belirgin klinik iyileşme hali gözlenmiş olup tedavide Metil Prednisolon 0,5-1 mg/gün, 5 gün sonrası azaltılarak kesilmesi önerilebilir (7).

### Sonuç

Altmış beş yaş üzerinde gelişen lobar hemorajilerde yüksek insidansından dolayı SAA düşünülmeli, cerrahi yaklaşım kanama komplikasyonu sebebi ile düşünülmemelidir. Klasik İSH tedavisinde kullanılan ajanlar tedavide tehlikeli nüsklere yol açabilmesinden dolayı kullanılmamalıdır. Destek tedavisi, hipertansiyondan kaçınılması ve immun süpresan-steroid tedavi ile klinik iyileşme beklenmelidir.

### Kaynaklar

1. Nazliel B, Kocer B, Irkeç C, Baysal AI. GUTF Nöroloji ABD da 1989-1998 Arasında İzlenen Serebral Kanama Olguları. Ege Tıp dergisi 2001;40:105-9.
2. Cosgrove GR, Leblanc R, Meagher-Villemure K, Ethier R. Cerebral Amiloid Angiopathy. Neurology 1985;35:625-31.
3. O'Donnell HC, Rosand J, Knudsen KA, et al. Apolipoprotein E Genotype and Risk of Recurrent Lobar Intracerebral Hemorrhage. N engl J Med 2000;342:240-5.
4. Samarasekera N, Smith C, Al-Shahi Salman R. The Association between Cerebral Amyloid Antipathy and Intracerebral Hemorrhage: Systematic Review And Meta-Analysis. J Neurosurg Psychiatry 2012;83:275-81.
5. Knudsen KA, Rojand J, Karluk D, et al. Clinical Diagnosis of Cerebral Amyloid Antipathy: Validation of the Boston Criteria. Neurology 2001;56:537-9.
6. Gurol ME, Dierksen G, Betersky R, et al. Predicting sites of new hemorrhage with amyloid imaging in cerebral amyloid antipathy. Neurology 2012;79:320-6.
7. Sakaguchi H, Ueda A, Kosaka T, et al. Cerebral amyloid angiopathy-related inflammation presenting with steroid-responsive higher brain dysfunction: case report and review of the literature. J Neuroinflammation 2011;8:116.