



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR

Ciências da Saúde

Angiopatia Amilóide Cerebral

Revisão Clínica e Desafios de Diagnóstico

Fernando Silva

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(ciclo de estudos integrado)

Orientador: Dr. Francisco José Álvarez

Covilhã, Maio de 2014

Dedicatória

*Aos meus pais, à minha namorada, e aos meus amigos,
Sem eles todo o meu trabalho seria supérfluo.*

Agradecimentos

Chegado ao fim de mais uma etapa, há que desviar o olhar dos livros por alguns minutos, e cair na nostalgia que 6 dos anos mais marcantes da minha vida deixam a pairar no ar. Seria impossível chegar a este ponto sozinho, uma vez que as batalhas mais importantes não podem ser combatidas sozinho, senão com o apoio e a força de que nos acompanha.

Quero agradecer, em primeiro plano, ao meu orientador, o Dr. Francisco José Álvarez, por, em primeiro lugar, ter tido a generosidade de me aceitar como seu orientado, pese em conta o seu horário, já por si só, extremamente ocupado, e, em segundo lugar, pela ajuda que me prestou na realização desta dissertação.

Um bem-haja à Faculdade de Ciências de Saúde, a todos os seus funcionários e docentes, que me proporcionaram uma experiência de vida única durante estes 6 anos. Sem tempestade não há bonança, e sem desafios não há conquistas.

Um obrigado muito especial:

Aos meus pais, que nunca deixaram de demonstrar o seu amor, apoio e carinho, nas fases boas e, principalmente, nas fases más. Sem eles não seria metade da pessoa que sou, e é por eles que enfrento cada etapa com confiança e vontade.

À Tatiana, que tantas vezes me amparou e deu força, mesmo quando ela parecia querer fugir para outros lados. Se houver mudança, que seja para melhor, e melhor não poderia desejar.

Aos meus amigos, outro alicerce da minha existência, pelos momentos boémios, e de estudo, pelos risos e pelas lágrimas. Os que já o eram, mais fortes ficaram, e os que de novo surgiram, para sempre ficarão.

Ao Dr. Fernando Arruda, pelo exemplo de dedicação, esforço e conhecimento.

Ao Dr. Hugo Brancal, pelas lições de vida que tanto transmitiu, e pelos momentos enriquecedores que passamos juntos.

Resumo

A angiopatia amilóide cerebral, uma doença com um forte componente genético, e com uma relação íntima com o envelhecimento, caracteriza-se pela deposição de matéria amilóide, nomeadamente péptido A β , na média e íntima da vasculatura cerebral, fragilizando-a e predispondo a eventos hemorrágicos intracranianos. Estes depósitos acumulam-se maioritariamente na microvasculatura arterial cortical posterior, apesar de também poderem ser encontrados em vasos de maior calibre de outra localização topográfica, assim como em veias e vénulas cerebrais.

Tratando-se da causa mais comum de hemorragia intracraniana lobar não-hipertensiva na população idosa, a angiopatia amilóide cerebral tem nesta a sua manifestação clínica mais comum. Eventos isquémicos, apesar de serem por norma assintomáticos, também estão presentes no leque de possíveis apresentações clínicas da angiopatia amilóide cerebral. Uma vez que a sua evolução é caracteristicamente lenta e silenciosa, seria de esperar que os meios complementares de diagnóstico, quer imagiológicos, quer bioquímicos, oferecessem um vasto espetro de opções acessíveis, rápidas e eficazes na deteção dos depósitos amilóides, e suas conseqüências nefastas na vasculatura cerebral. Todavia, na atualidade, os exames disponíveis para despiste de angiopatia amilóide cerebral ainda se encontram numa fase precoce do seu desenvolvimento, e o diagnóstico definitivo de angiopatia amilóide cerebral apenas pode ser efetuado *post-mortem*. A PET-PIB (Tomografia de Emissão de Positrões com Pittsburgh Compound) e a ressonância magnética adjuvada com mapeamentos como o GRE (*Gradient-Recall Echo*) e o SWI (*Susceptibility-Weighted Imaging*) perfilam-se na primeira linha de exames complementares de diagnóstico direcionados à angiopatia amilóide cerebral, apesar de ainda não oferecerem um resultado objetivo e eficaz no seu diagnóstico. A análise do líquido cerebrospinal, através dos níveis de péptido A β -40, A β -42 e proteína *tau* também se destaca como adjuvante na orientação para o diagnóstico desta doença, porém a sua especificidade não atinge os níveis desejados.

As medidas terapêuticas direcionadas à prevenção e tratamento da angiopatia amilóide cerebral também são, atualmente, escassas e pouco eficazes, sendo que o desenvolvimento de uma possível vacinação, adjuvada com terapêutica farmacológica específica, está a ser desenvolvida com boas perspectivas. A utilização de terapêutica anticoagulante e/ou antiplaquetária deve ser levada em conta em casos em que se suspeita de angiopatia amilóide cerebral, uma vez que pode predispor aos eventos hemorrágicos característicos desta patologia.

Para a realização deste trabalho, a pesquisa bibliográfica foi realizada através das bases de dados PubMed, PMC/NIH/NLM, e-medicine, uptodate, e no motor de busca Google Académico. Esta pesquisa foi efetuada fundamentalmente em português e inglês.

Após uma investigação extensa e detalhada foi possível concluir que ainda há um longo caminho a percorrer no desenvolvimento de meios complementares de diagnóstico rápidos, acessíveis e eficazes para uma detecção precoce e consequente controlo das possíveis consequências clínicas da angiopatia amilóide cerebral. Além disso, a inclusão desta patologia no diagnóstico diferencial e raciocínio clínico da comunidade médica deve ser levada em conta, não fosse a angiopatia amilóide cerebral uma causa major de hemorragia intracraniana na população idosa.

Palavras-Chave: Angiopatia Amilóide Cerebral, Hemorragia Intracraniana, Demência, Etiologia, Epidemiologia, Fenótipo, Diagnóstico, Tratamento, Curso, Prognóstico, Doença de Alzheimer.

Abstract

Cerebral Amyloid Angiopathy, a disease with a strong genetic component, and a straight relationship with aging, is characterized by the deposition of amyloid matter, mainly A β peptide, in the brain's vascular system, especially in the *tunica media* and *intimae*, weakening it and predisposing to intracranial hemorrhagic episodes. This phenomenon happens mainly in the posterior arterial micro vascular region, although that can be found in larger blood vessels within other brain regions, as well as in cerebral veins and venules. The most common clinical manifestation of cerebral amyloid angiopathy is a non-hypertensive lobar intracranial hemorrhage, as it represents the main cause for this condition in the older population. Micro-infarcts, although mainly asymptomatic, are also present in the possible clinical presentations of CAA. Cognitive decline, similar to the one that characterizes Alzheimer's disease, sometimes precedes these episodes.

As its clinical progression is usually slow and silent, one could expect a vast range of diagnosis procedures to be available. However, today, the diagnostic exams for CAA are still in an early stage of development, and the definite CAA diagnosis can only be delivered in a *post-mortem* state. The techniques that appear to be more promising are the PET-PiB (Positron Emission Tomography - Pittsburgh Compound) and the GRE (*Gradient-Recall Echo*) and SWI (*Susceptibility-Weighted Imaging*) MRI, though they still don't provide a definite diagnosis. Cerebrospinal Fluid studies, through the measure of A β -40, A β -42 and *tau* protein levels, may also be an important diagnostic tool, but, for now, its specificity is too low to be considered a reliable option.

Although there's still no effective therapy scheme to treat or prevent the occurrence of CAA, the development of a vaccine directed towards this disease, combined with specific pharmacological therapy, is one of the possible treatment options for this condition in the future. Anticoagulant and antiplatelet treatment should be revised when there's the possibility of CAA co-morbidity, as it may lead to hemorrhagic episodes.

In order to do this work, the bibliographic research was made through the Pub Med, PMC/HIH/NLM, e-medicine uptodate and Academic Google databases. This research was conducted primarily in Portuguese and English.

After an extensive and detailed research, I was able to conclude that there's still a long way to go in order to turn CAA into an affordably and easily diagnosable disease. Besides, the inclusion of this condition in the differential diagnosis and clinical thinking of the medical community should be taken seriously, as it represents a major cause for intracranial hemorrhage, a dreadful pathological event.

Key-Words: Cerebral Amyloid Angiopathy, Intracranial Hemorrhage, Dementia, Etiology, Epidemiology, Phenotype, Diagnosis, Treatment, Prognosis, Alzheimer's Disease.

Índice

Lista de Figuras	IX
Lista de Tabelas	X
Lista de acrónimos	XI
Introdução	1
Metodologia	2
A Angiopatia Amiloide Cerebral.....	3
Contextualização histórica.....	3
Epidemiologia	4
O péptido A β	5
Fisiopatologia da Angiopatia Amiloide Cerebral.....	6
Bases genéticas	8
Semiologia	10
Diagnóstico	12
Critérios de Boston	12
Ressonância Magnética.....	14
Mapeamento GRE e SWI.....	14
Mapeamento T2/FLAIR.....	15
Mapeamento DWI	16
Ressonância Magnética Funcional	16
PET-PIB	17
Análise do líquido cerebrospinal	17
HIC devido a AAC vs. HIC hipertensiva : Achados Imagiológicos	18
Conclusão e Perspectivas futuras	19

Lista de Figuras

Figura I: Ressonância Magnética, com sinal T2, representando siderose superficial. [1]

Figura II: Ressonância Magnética com mapeamento GRE (Gradient-Echo) demonstrando focos múltiplos de depósitos de hemossiderina (resultantes de microhemorragias antigas) de localização cortical e subcortical no lobo frontotemporal e um foco solitário de microhemorragia na região posterofrontal superior esquerda. [2]

Figura III: Sequências axiais com mapeamento FLAIR, demonstrando hematoma lobar de bordos irregulares, e hiperintensidade de matéria branca supratentoriais. [2]

Lista de Tabelas

Tabela I: Critérios de Boston, criados em 1990. [3]

Lista de acrónimos

AAC	Angiopatia Amilóide Cerebral
AQP1	Aquoporina 1
AQP4	Aquoporina 4
APOE	Aliloproteína E
CR1	Recetor do Componente do Complemento 1
DA	Doença de Alzheimer
DWI	Diffusion-Weighted Imaging
FDA	Food and Drug Administration
FLAIR	Fluid-attenuated Inversion Recovery
fMRI	Functional MRI / Ressonância Magnética Funcional
fTCD	Functional transcranial Doppler / Doppler Transcraniano Funcional
GP-P	Glicoproteína P
GRE	Gradient-Recall Echo
HSA	Hemorragia Sub-Aricnoideia
HTA	Hipertensão Arterial
IC	Intracraniano
LCE	Líquido Cerebroespinal
NADPH	Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate-oxidase / Fosfato de dinucleotide de Nicotinamida e Adenina
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
SNC	Sistema Nervoso Central
SWI	Susceptibility-Weighted Imaging
PET-PIB	Positron Emission Tomography - Pittsburgh Compound / Tomografia de Emissão de Positrões - Composto de Pittsburgh
HIC	Hemorragia Intracraniana
TC	Tomografia Computadorizada
TGF-β1	Fator de Crescimento β 1
TOMM40	Translocase da Membrana Externa Mitocondrial 40

Introdução

A angiopatia amilóide cerebral (AAC) é uma doença caracterizada pela deposição de matéria amilóide, nomeadamente péptido A β , na média e íntima da microvasculatura cerebral, nomeadamente em território arterial. Trata-se de uma patologia que afeta maioritariamente indivíduos com idades superiores a 65 anos, e que conta com uma evolução lenta, silenciosa, imprevisível, e com grande dificuldade de diagnóstico.

A sua manifestação clínica mais comum é a ocorrência de hemorragia intracraniana (HIC), seja ela por pequenos focos assintomáticos, quer por episódios graves e plausíveis de colocar o doente em risco de vida. Quando sintomática, a sua apresentação clínica caracteriza-se por um quadro de cefaleia, défice neurológico, convulsões ou alteração do nível de consciência. Episódios isquémicos podem também advir da deposição de matéria amilóide, constituindo por norma pequenos focos de isquemia, maioritariamente assintomáticos.

A angiopatia amilóide cerebral possui uma forte componente genética, sendo que diversas mutações e polimorfismos foram identificados como predisponentes ao seu desenvolvimento. Destes, a presença dos alelos 2 e/ou 4 da alipoproteína E (APOE) destacam-se como principais fatores de risco de cariz genético para o desenvolvimento de angiopatia amilóide cerebral.

O diagnóstico definitivo de angiopatia amilóide cerebral é efetuado, na atualidade, apenas em *post-mortem*. Todavia, o desenvolvimento de novas técnicas de meios complementares de diagnóstico, nomeadamente no âmbito da ressonância magnética nuclear (RMN), permitem uma maior capacidade de deteção desta patologia *in vivo*, permitindo assim a aplicação de medidas de prevenção no que diz respeito às consequências nefastas, e possivelmente fatais, da angiopatia amilóide cerebral. Assim sendo, os principais objetivos deste trabalho são, em primeira linha, efetuar uma revisão bibliográfica acerca da angiopatia amiloide cerebral, focando a sua fisiopatologia, bases genéticas, semiologia e tratamento, além de estabelecer, em grande plano, os meios complementares de diagnóstico disponíveis para despistar esta patologia.

Metodologia

A metodologia utilizada foi uma pesquisa bibliográfica exaustiva das informações mais atuais existentes nas bases de dados PubMed, PMC/BIH/NLM, e-medicine, uptodate, e no motor de busca Google Académico. Foram ainda utilizados alguns livros de referência.

A pesquisa foi feita fundamentalmente em português e em inglês, com as seguintes palavras-chave: “Angiopatia Amilóide Cerebral, Hemorragia Intracraniana, Demência, Etiologia, Epidemiologia, Fenótipo, Diagnóstico, Tratamento, Prognóstico, Doença de Alzheimer”.

A Angiopatia Amiloide Cerebral

Contextualização histórica

Gustav Oppenheim descreveu, em 1909, pela primeira vez, a deposição de matéria amilóide em território vascular e no parênquima cerebral. Todavia, foi apenas em 1938 que, após o trabalho extensivo de W. Scholz, que a condição patológica responsável por esta deposição foi denominada angiopatia amilóide cerebral, sendo, na sua descrição, limitada à vasculatura cerebral. Mais tarde, em 1954, Stefanos Pantelakis, aprofundou o estudo desta patologia, descobrindo e enumerando características desta que permitem uma melhor compreensão dos seus mecanismos fisiopatológicos, como o envolvimento preferencial de vasculatura arterial, a sua distribuição espacial maioritariamente nos campos cerebrais posteriores, ou a sua associação com o envelhecimento e com o desenvolvimento de demência. [4]

A relação entre AAC e a ocorrência de episódios de HIC, quer assintomáticos, quer sintomáticos, foi apenas proposta em 1979 por Okazaki. Este, após identificar, em autópsia, 23 casos consecutivos de AAC em doentes que faleceram como consequência de HIC, propôs que os depósitos de péptido A β encontrados na vasculatura cerebral destes estivessem relacionados com os danos provocados à vasculatura, e consequente formação de micro-aneurismas que desencadearam a HIC. [4]

Desde então, inúmeros esforços foram efetuados na tentativa de tornar o diagnóstico de AAC possível *in vivo*, quer com o desenvolvimento de técnicas imagiológicas para detecção dos depósitos de matéria amilóide, quer com a criação dos Critérios de Boston (1990) [3], permitindo um melhor estadiamento da doença através de dados clínicos e imagiológicos.

Epidemiologia

A angiopatia amilóide cerebral é uma condição patológica intimamente ligada ao envelhecimento. A prevalência da AAC na população idosa atinge valores de até 40%, sendo que, se a limitarmos a indivíduos acometidos com doença de Alzheimer (DA), além de esta prevalência subir para os 80%, a severidade da patologia aumenta exponencialmente. [4, 5] Duas vertentes familiares de AAC foram descritas e posteriormente denominadas AAC de vertente Islandesa e AAC de vertente Holandesa. A primeira manifesta-se maioritariamente entre a terceira e quarta décadas de vida, enquanto a segunda é detetada principalmente na sexta década de vida. [6]

Apesar de, aquando do momento da autópsia, a AAC ser detetada num número ligeiramente superior de indivíduos do sexo feminino, a sua incidência é aproximadamente similar entre os dois sexos. [6] A sua distribuição a nível mundial é relativamente homogénea, não existindo focos primordiais de maior incidência a nível global.

A AAC foi identificada como a principal causa de HIC lobar não hipertensiva na população idosa, sendo responsável por até 40% de HIC de causa não traumática, possuindo estas por sua vez uma taxa de mortalidade que varia dos 50 aos 80%. [7] Este fato realça a importância da detecção e diagnóstico precoce desta condição, principalmente em indivíduos com mais de 65 anos.

Foi verificado que a AAC é mais prevalente em indivíduos dementes, do que em sujeitos não dementes. [8]

A ligação entre AAC e a hipertensão arterial sistémica (HTA) ainda não foi bem esclarecida. A incidência de AAC é equivalente em indivíduos normo e hipertensos, pelo que a ligação entre os mecanismos fisiológicos da HTA e da AAC não foi estabelecida. [9]

O péptido A β

O péptido A β é originado a partir da proteína amilóide precursora A β , codificada por material genético presente no cromossoma 21. Esta é clivada graças à γ -secretase e β -secretase, que clivam, respetivamente, a componente carboxil e a componente amina da proteína precursora. Este processo origina o péptido A β , que é extremamente propenso a oligomerização, fibrilação e deposição nas paredes vasculares cerebrais, dividindo-se em 42 subtipos que, apesar de apresentarem uma base fisiológica semelhante, possuem efeitos diversos nos vasos. O péptido A β é transportado pela glicoproteína P [10]. Este péptido é responsável pela libertação de fatores inflamatórios, pela ativação do complemento, por stress oxidativo, e alteração da barreira hematoencefálica, aumentando a sua permeabilidade, promovendo posteriormente a toxicidade celular.

O péptido A β é, também, componente intrínseco no desenvolvimento de doença de Alzheimer. Todavia, os subtipos A β 1-39 têm uma preponderância superior no aparecimento e desenvolvimento desta patologia, ao contrário da AAC, onde os subtipos A β 40-42 estão em primeiro plano. Estas últimas apresentam maior propensão a deposição em território vascular, ao contrário das primeiras, cujos depósitos são encontrados principalmente no parênquima. Apesar desta preponderância para os subtipos A β 40-42, mutações em A β 21-23 estão associadas ao desenvolvimento de AAC particularmente severa. [11]

A distribuição da proteína amiloide na vasculatura cerebral é segmentar e “*patchy*”, sendo que os lobos cerebrais, nomeadamente o occipital, são mais afectados.

O uso de técnicas como a Ressonância Magnética Nuclear de Estado Sólido (*solid-state MRI*), é vista como uma promissora via de estudo das estruturas moleculares das fibras amilóides, e posterior desenvolvimento de modelos integrais destas. A partir deste método, já foi possível verificar o grande número de polimorfismos inerentes a estas estruturas, assim como várias variações estruturais, quer a nível de simetria, quer a nível da natureza destas. [12]

Fisiopatologia da Angiopatia Amilóide Cerebral

O mecanismo fisiopatológico da Angiopatia Amilóide Cerebral divide-se em diversas etapas, que vão desde a formação da proteína amilóide, discutida adiante, à sua infiltração e deposição nos vasos cerebrais, até ao surgimento de placas e infiltrados, que culminam numa mudança radical da arquitetura vascular cerebral.

Uma vez que, como foi mencionado, o péptido A β é transportado pela glicoproteína P, foi sugerido que uma menor expressão desta estrutura poderia estar associada a um aumento da deposição, e diminuição da *clearance* de péptido A β . Assim, após a realização de vários estudos, estas hipóteses foram confirmadas [13], sendo que se verificou que a deposição de matéria amilóide se encontrava maioritariamente em arteríolas onde a expressão de GP-P estava diminuída. [13]

Associado à menor expressão de glicoproteína P, a hipoperfusão sanguínea cerebral está também correlacionada com o desenvolvimento acelerado de AAC, uma vez que esta facilita a deposição de A β leptomeningeal. [14]

Após a formação dos depósitos amilóides β vasculares, estes infiltram a média e adventícia da microvasculatura cerebral. Esta infiltração provoca diversas alterações na arquitetura vascular, das quais se destacam a diminuição de células musculares, e o espessamento acelular do vaso. Este último culmina num vasto leque de alterações micro e macroscópicas, que podem ir desde a aparência “*vessel within a vessel*”, ao surgimento de necrose fibrinóide, à degeneração hialina, passando por alterações da íntima e pela formação de micro-aneurismas. Ruptura da barreira hematoencefálica e inflamação ativa também fazem parte da conjectura de efeitos nefastos da deposição e infiltração de péptido A β na vasculatura cerebral. Esta ruptura leva à libertação de fatores tóxicos. [4] Por sua vez, estes fatores, associados aos depósitos de matéria amilóide, provocam distrofia neurítica local. Uma seletividade proeminente é visível na deposição de matéria amilóide nos vasos arteriais de pequeno calibre, uma vez que esta ocorre numa magnitude até cinco vezes maior nestas, quando comparada com a deposição em vasos venosos de igual calibre.

A diminuição da *clearance* de péptido A β está, em certa medida, relacionada com a deposição desta nos vasos periarteriais de drenagem de fluido intersticial, provocando uma obstrução e impedindo, posteriormente, a evicção de matéria amilóide por esta via, considerada a preferencial na eliminação de péptido A β . A presença dos alelos 2 e 4 da APOE acentuam esta obstrução, uma vez que provocam um défice acentuado de fatores de solubilidade, aquando da tentativa de drenagem da matéria amiloide.

Além das alterações mecânicas características da deposição de péptido A β , alterações não-mecânicas parecem estar envolvidas no desenvolvimento da sintomatologia clínica própria da AAC. Estes efeitos parecem estar proeminentes na disfunção cognitiva associada ao desenvolvimento desta patologia, e estão relacionados com a formação de espécies reativas de oxigénio, mediadas pelo NADPH. [15]

Um estudo tentou relacionar a presença de AAC com a ocorrência de traumatismos cranianos, estudando a possível deposição de péptido A β como consequência de traumatismo, associando-o concomitantemente à presença do alelo 4 da APOE. De acordo com os resultados obtidos, não é possível atribuir unicamente ao traumatismo a presença de AAC nos estudos *post-mortem*, uma vez que esta foi verificada predominantemente nos indivíduos onde se verificava a existência do alelo 4 da APOE, ao contrário daqueles onde esta estava ausente. [16] A possibilidade de eventos isquémicos predisporerem à deposição acelerada de matéria amiloide na vasculatura cerebral foi discutida, sendo que os estudos realizados concluíram que estes eventos estão deveras relacionados com a deposição imediata de péptido A β . Todavia, também foi verificado que, em cérebros sem antecedentes de AAC leve, moderada ou grave, a *clearance* destes depósitos é efetuada sem dificuldade, não levando assim ao desenvolvimento de doença amilóide cerebral. [17] Assim, a ocorrência de um traumatismo craniano, ou de um evento isquémico, independentemente da sua gravidade, não é, atualmente, considerado um factor predisponente para o desenvolvimento de AAC. A nível imunológico, foi estudada a expressão do receptor de imunidade inata CD36, envolvido no transporte e deposição de A β no contexto da AAC. Isto permitiu associar a deleção de CD36 a um menor desenvolvimento de AAC, negando porém o seu envolvimento na deposição de placas de matéria amilóide. Este efeito leva, predominantemente, a uma diminuição do dano causado às células musculares lisas e aos perícitos. A deleção do receptor de imunidade inata CD36, referido acima, resultou numa diminuição da sintomatologia demencial, apresentando um quadro cognitivo e neurológico melhorado. [18] Alguns estudos apontam a depleção de macrófagos perivasculares no SNC como possível causa para o aumento de depósito de péptido A β . Estes mediadores inflamatórios, que podem atuar como células apresentadoras de antígenos ou como fagócitos, estão associados a uma taxa de *clearance* aumentada de matéria amilóide no espaço vascular e perivascular cerebral, com especial preponderância para o péptido A β -42 quando comparado com o péptido A β -40. [19] Alguns grupos de trabalho viraram as suas atenções para o possível papel das aquoporinas no desenvolvimento de AAC e DA. No cérebro, as AQP1 e AQP4 representam as variantes predominantes. Após a realização de um estudo retrospectivo, foi verificado um número aumentado de AQP4 no cérebro de doentes acometidos com DA e AAC, em igual grau, quando comparados com indivíduos sadios. A expressão de AQP1 não apresentou alterações. Assim, a preponderância aumentada deste transportador (AQP4), pode representar uma explicação adicional para a formação de edemas IC em doentes com AAC e DA, permitindo um maior extravasamento de fluídos para espaços perivasculares. [20]

Bases genéticas

Vários estudos apontam os alelos 2 e 4 da alipoproteína E (APOE) como possíveis fatores genéticos predisponentes ao aparecimento e desenvolvimento de Angiopatia Amilóide Cerebral.

A APOE humana, uma lipoproteína constituída por 299 aminoácidos, tem a sua expressão máxima no fígado, seguido pelo cérebro. Esta regula o metabolismo lipídico, através do controle do seu transporte, entrega e distribuição. [21]

No cérebro, a APOE é formada, na sua maioria, nos astrócitos, sendo posteriormente associada a complexos de HDL no LCE. Todavia, ao contrário do que acontece fora do SNC, a alipoproteína E não altera o metabolismo lipídico neste. [21]

Apesar da falta de consensualidade nos resultados, os alelos 2 e 4 da APOE perfilam-se como cabeças de série numa lista de factores genéticos envolvidos nesta condição, lista esta também que também engloba o polimorfismo de nucleótido único do gene do Factor de crescimento β 1 (TGF- β 1), do receptor do componente do complemento 1 (CR1), a translocase da membrana externa mitocondrial 40 (TOMM40), o polimorfismo do gene da neprilisina, e as mutações N450S e E184D do gene da presenilina-1.

A APOE2 é, entre os alelos da alipoproteína E que se suspeitam estar ligados à Angiopatia Amilóide Cerebral, o que reúne menos consenso entre os estudos realizados. Alguns resultados apontam este fator genético como protetor para o desenvolvimento da Doença de Alzheimer. No entanto, estes mesmos estudos indicam uma importância relevante desde alelo no desenvolvimento de mudanças na vasculatura cerebral, que, eventualmente, podem levar à rutura dos vasos e consequente hemorragia intracraniana, predominantemente nas leptomeninges e vasos corticais. A presença do alelo 2 da APOE é, caracteristicamente, associada a um volume superior de HIC lobar no momento de apresentação. [22]

No que diz respeito à APOE4, o consenso é mais generalizado. Quase a totalidade dos estudos efectuados afirma que a APOE4 é responsável por um aumento de deposição de matéria amilóide na vasculatura cerebral, sendo este efeito independente do estado de demência e da etnia do doente. Associada a esta condição está, além de uma formação aumentada de matéria amilóide, uma *clearance* diminuída deste péptido, mecanismo onde se suspeita estar envolvida a APOE4. A distribuição espacial de depósitos de A β é também influenciada pela presença do alelo 4 da APOE, sendo que esta se verifica mais acentuada no lobo occipital dos doentes acometidos. Em relação à expansão do volume da HIC lobar ou profunda, a presença do alelo 4 da APOE não demonstrou qualquer influência neste processo. [22,23]

O polimorfismo do gene do factor de crescimento beta 1 (TGF- β 1), segundo a maioria dos estudos efectuados, atua através da ativação de mediadores nos astrócitos e na microglia, aumentando a deposição e diminuindo a *clearance* de péptido A β . Este, mais especificamente o polimorfismo do códon 10 no *exon* 1 da TGF- β 1 está associado a um aumento da gravidade da AAC, principalmente em indivíduos não acometidos por DA e sem o alelo 4 da APOE. [24]

O polimorfismo de nucleótido único rs6656401 do gene CR1 é responsável pelo aumento do risco de desenvolvimento da DA. Nos últimos anos, foi desenvolvido um esforço no sentido de verificar a sua influência no desenvolvimento de AAC. Vários estudos foram efetuados, sendo que foi verificado que a presença desta variação genética provoca, através de vias independentes, um aumento no risco de desenvolvimento de AD e de AAC [7], favorecendo um aumento na deposição de A β , e diminuição da sua *clearance*.

Uma variação genética, totalmente independente da DA, associada a um maior risco de AAC é o polimorfismo do gene da neprilisina, uma enzima envolvida na clivagem do péptido A β .

Estudos realizados apontam polimorfismos de cadeia curta (19 ou 20 repetições) como factores de risco para o desenvolvimento de AAC severa, devido a efeitos como a elevação dos níveis circulantes de A β -40 e A β -42, e o aumento da concentração de dímeros A β . [25]

Menos estudado, mas indicado também como possível fator genético ligado à AAC, a translocase da membrana externa mitocondrial 40 (TOMM40), poderá ser coadjuvante do alelo 2 da aliloproteína E nos seus efeitos nefastos na vasculatura cerebral.

Duas mutações do gene da presenilina-1 foram apontadas como possíveis responsáveis pelo aumento da deposição de A β no parênquima e nos vasos sanguíneos cerebrais. Ficou provado que a mutação N450S do gene da presenilina-1 é responsável por um aumento da deposição de A β cortical, mas não pelo desenvolvimento de AAC. A mutação E184D do gene da presenilina-1 foi associado a AAC severa, mas não foram encontrados dados conclusivos que permitam a confirmação desta associação. [26]

Semiologia

A Angiopatia Amilóide Cerebral pode-se apresentar como um quadro de declínio cognitivo progressivo, semelhante ao que ocorre na Doença de Alzheimer, que culmina em episódios hemorrágicos ou isquêmicos intracranianos.

A presença de um quadro clínico típico de HIC, constituído por cefaleia, défices neurológicos, convulsões ou alteração do nível de consciência, representa uma emergência médica. E, tendo em conta que a AAC é a causa mais comum de HSA na população idosa, um especial cuidado deve ser prestado em relação a esta condição, sendo imperativo incluí-la no diagnóstico diferencial de possíveis etiologias de HIC, de forma a ser efetuado um plano de prevenção e controle relativamente a esta patologia.

Apesar de raramente ser a causa primária responsável pela condição denominada siderose superficial, a AAC, ao predispor a eventos hemorrágicos intracranianos, é responsável, indiretamente, por 3% dos casos desta patologia. Esta percentagem sobe drasticamente se especificarmos a localização dos depósitos de hemossiderina, uma vez que se esta for supratentorial, independentemente de se tratarem de depósitos locais ou disseminados, a sua associação à AAC é quase integral. A siderose superficial corresponde à deposição de hemossiderina na camada subpial do SNC, resultado de hemorragia crónica, provocando, tipicamente, a tríade clássica de sintomas que consistem em perda auditiva neurosensorial, ataxia cerebelar e mielopatia. [27,28]

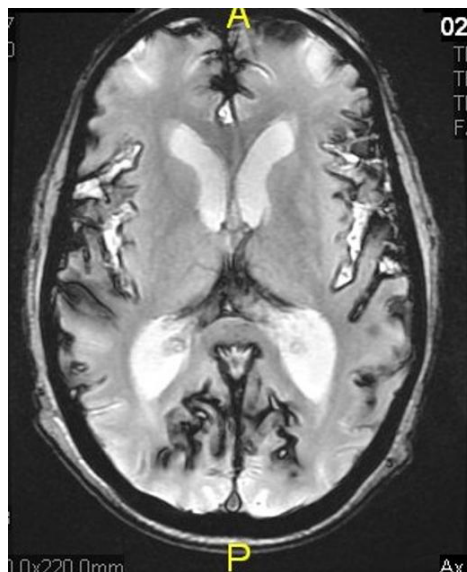


Figura I - Ressonância Magnética, com sinal T2, representando siderose superficial. [1]

Além da HIC, estudos realizados apontam a ocorrência de acidentes isquêmicos como possíveis consequências frequentes de AAC. Assim, esta patologia predispõe não só a eventos hemorrágicos, como isquêmicos também. Foi verificada a relação de causalidade entre AAC e a ocorrência de micro-enfartes corticais. [29] Um estudo retrospectivo *post-mortem*, analisou a ocorrência de micro-enfartes corticais em doentes com e sem diagnóstico definitivo AAC, sendo que esta se verificava quase na totalidade dos doentes afetados por esta patologia. Foi relatado um caso de AAC com um quadro clínico de monoplegia espontânea do membro superior direito, resultado de HIC no lobo parietal esquerdo, associada a compressão do giro pré-central com ausência de desvio da linha média, relatados após a realização de uma TC e RMN crânio-encefálica. Aquando da realização deste exames complementares de diagnóstico, foram verificados mais focos de HIC superficiais prévios ao aparecimento desta sintomatologia.

Diagnóstico

Critérios de Boston

Tabela I - Critérios de Boston, criados em 1990 [3]

AAC Definitiva
Autópsia demonstrando:
<ul style="list-style-type: none">• Hemorragia lobar, cortical ou subcortical/cortical• AAC severa com vasculopatia• Ausência de qualquer outro tipo de lesão
AAC Provável com Patologia concordante
Apresentação clínica e tecido <i>in vivo</i> (proveniente de hematoma drenado ou biópsia) demonstrando:
<ul style="list-style-type: none">• Hemorragia lobar, cortical ou subcortical/cortical• Depósitos de matéria amilóide na vasculatura cerebral• Ausência de outra lesão previamente diagnosticada
AAC Provável
Apresentação clínica e resultados imagiológicos demonstrando:
<ul style="list-style-type: none">• Hemorragias múltiplas restritas às regiões lobares, corticais ou subcorticais/corticais• Idade > 55 anos• Ausência de outra causa de hemorragia
AAC Possível
Apresentação clínica e resultados imagiológicos demonstrando:
<ul style="list-style-type: none">• Hemorragia única de localização lobar, cortical ou subcortical/cortical• Idade > 55 anos• Ausência de outra causa de hemorragia

Uma vez que a AAC é uma condição patológica de difícil diagnóstico e estadiamento, e as suas manifestações clínicas são, apesar de específicas, atribuíveis a um grande número de etiologias, foi elaborado um conjunto de critérios de diagnóstico para esta condição, denominados critérios de Boston.

Este conceito é dividido em quatro possibilidades de diagnóstico, que vão desde Angiopatia Amilóide Cerebral confirmada, a AAC possível, passando por AAC provável e AAC provável com patologia concordante.

O diagnóstico de AAC é confirmado (ponto 1 dos Critérios de Boston) apenas em *post-mortem*, num exame que encontra hemorragia lobar, cortical ou subcortical/cortical, AAC severa com vasculopatia, e a ausência de qualquer outro tipo de lesão.

O ponto 2 dos Critérios de Boston, definido como provável AAC com patologia concordante, é confirmado *in vivo* com a presença de hemorragia lobar, cortical ou sub-cortical-cortical, depósitos de matéria amilóide na vasculatura cerebral e ausência de outra lesão previamente diagnosticada. Estes dados são obtidos através de dados clínicos e de tecido patológico recolhido através de biópsia.

Afirma-se provável o diagnóstico de AAC (ponto 3 dos Critérios de Boston), quando, a partir dos dados obtidos através de uma RMN ou TC, se verificam dados como múltiplas hemorragias lobares, corticais ou subcorticais- corticais, assim como na região cerebelar. A idade do doente deve ser superior a 55 anos e deve ser eliminada do diagnóstico diferencial qualquer outra possível causa de hemorragia.

O ponto 4 dos Critérios de Boston afirma como possível o diagnóstico de AAC, também a partir de dados obtidos em RMN ou TC. Estes devem revelar um foco hemorrágico lobar, cortical ou sub-cortical-cortical, OU siderose focal ou disseminada, a idade deve ser também superior a 55 anos, e devem ser despistadas quaisquer outras possíveis causas de hemorragia.

Ressonância Magnética

Mapeamento GRE e SWI

Em relação a métodos de neuroimagialogia, a Ressonância Magnética é o método mais usado para detecção de possíveis focos de deposição de proteína amilóide. Através de mapeamentos como o GRE (*Gradient-Recall Echo*) e o SWI (*Susceptibility-Weighted Imaging*) , é possível efetuar uma detecção precoce dos sinais típicos representativos de AAC. No mapeamento através de GRE, microhemorragias são identificadas como sinais hipointensos de pequeno tamanho, caracteristicamente redondos. [30]

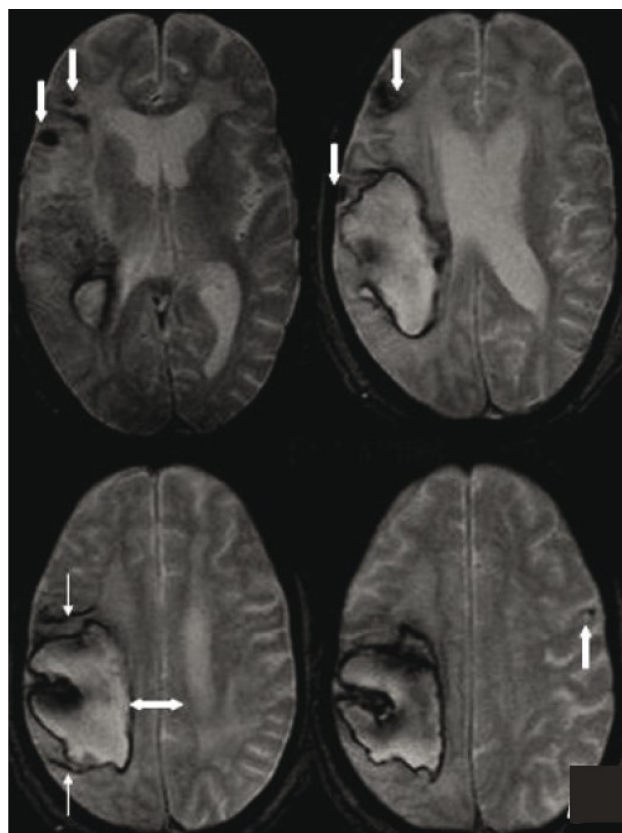


Figura II - Ressonância Magnética com mapeamento GRE (Gradient-Echo) demonstrando focos múltiplos de depósitos de hemossiderina (resultantes de microhemorragias antigas) de localização cortical e subcortical no lobo frontotemporal e um foco solitário de microhemorragia na região posterofrontal superior esquerda. [2]

Mapeamento T2/FLAIR

Foi realizado um estudo para verificar uma possível distribuição espacial específica de hiperintensidade na matéria branca de indivíduos com Doença de Alzheimer e AAC, quando comparados com indivíduos saudáveis. Utilizando RMN T2/ FLAIR (*fluid-attenuated inversion recovery*), foi verificada uma hiperintensidade de matéria branca nos indivíduos acometidos com DA e AAC. A distribuição espacial da hiperintensidade de matéria branca revelou uma topografia predominantemente occipital, correspondente com AAC, quando comparada com indivíduos idosos saudáveis, sendo progressiva, acompanhando o agravamento da doença. [31, 32]

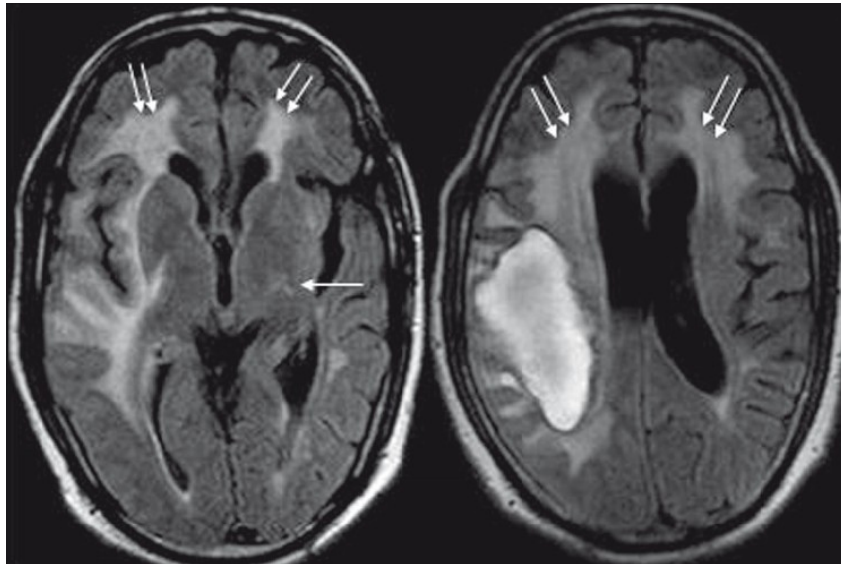


Figura III - Sequências axiais com mapeamento FLAIR, demonstrando hematoma lobar de bordos irregulares, e hiperintensidade de matéria branca supratentoriais. [2]

Mapeamento DWI

A ocorrência de micro-enfartes cerebrais, muitas vezes assintomáticos, outra possível consequência clínica da AAC, sempre representou um desafio diagnóstico imagiológico. A sua detecção é efetuada, preferencialmente, através de RM DWI (*Diffusion-Weighted Imaging*), onde estes micro-enfartes se apresentam como pequenas regiões hiperintensas. O intervalo de tempo no qual estas se encontram detetáveis é muito curto após o micro-enfarte. Assim, e dada a relação íntima existente entre estes fenómenos isquémicos e as alterações cognitivas, também características da AAC, a sua detecção precoce pode-se revelar um indício importante no diagnóstico de doença amiloide cerebral. [33]

Ressonância Magnética Funcional

Dois meios complementares de diagnóstico, a fMRI (Functional MRI) e a fTCD (Functional transcranial Doppler), perfilam-se como métodos de detecção de disfunção vascular cerebral associada a AAC. A fMRI apresenta, relativamente à fTCD, vantagens como fornecer localização anatómica precisa da atividade vascular alterada, assim como a medição do fluxo sanguíneo absoluto. Através da realização de fMRI, é possível verificar a limitação da reação do fluxo sanguíneo perante alteração das necessidades metabólicas na região que suprime, sendo que, em situações de fluxo sanguíneo basal, não se verificam quaisquer alterações. Tal como é característico da AAC, estas alterações são mais patentes no lobo occipital. [34] Em doentes acometidos com AAC verifica-se a diminuição dos valores de potenciais visuais evocados, representando uma diminuição da reatividade vascular a estimulação visual. [2]

PET-PIB

A realização de uma PET-PIB (*Pittsburgh Compound B*) tem sido discutida como possível marcador de diagnóstico definitivo de AAC. Estudos mais recentes afirmam que a retenção de PIB occipital é superior na AAC, quando comparada com a DA, fator esse relacionado com a distribuição de matéria amiloide na AAC. [35] Todavia, todos os ligantes com afinidade a A β utilizados até agora, como o *dye methoxy-X34* congofílico amiloide não permitem a distinção entre os depósitos amilóides cerebrais característicos da AAC e as placas neuríticas. Entretanto, estudos foram realizados com o intuito de verificar a sensibilidade e especificidade dos ligantes análogos da resofurina, assim como de derivados da 18F stirilpiridina 8a, tendo-se obtido resultados muito promissores, uma vez que estes apresentaram alta afinidade pelos depósitos amilóides, ao contrário do que revelaram pelas placas neuríticas. Embora este meio complementar de diagnóstico ainda não tenha sido aprovado pela FDA, há que o ter em conta como prospetivo elemento de reconhecimento não invasivo de AAC. [13,36]

Angiografia

A angiografia pode ser realizada no caso de suspeita de AAC, porém, apenas em cerca de 30% dos casos é detetada alguma anormalidade relacionada com esta patologia. No caso de ocorrer um rápido declínio cognitivo (semanas), ou cefaleias muito intensas, este meio complementar de diagnóstico pode ser indicado, quer para despiste de AAC, quer para despiste de vasculite.

Análise do líquido cerebrospinal

A análise do líquido cerebrospinal pode indiciar o diagnóstico de AAC, além de permitir uma consistente diferenciação da DA. Os níveis de péptido A β -40 e A β -42 encontram-se acentuadamente diminuídos nos doentes acometidos com AAC, ao contrário do que acontece nos doentes com DA, onde estes valores se encontram dentro dos parâmetros normais, ou apenas ligeiramente diminuídos. No que diz respeito às concentrações de *t-tau* e *p-tau181* no LCE, estas encontram-se significativamente mais elevadas nos pacientes com DA, quando comparados com os resultados obtidos em doentes com AAC. Estes dados, todavia, devem ser associados a resultados imagiológicos correspondentes a AAC, uma vez que estas alterações podem mimicar as alterações obtidas em condições como HIC hipertensiva ou hemangiomas cavernosos múltiplos. [37]

HIC devido a AAC vs. HIC hipertensiva : Achados Imagiológicos

Assim sendo, um factor importante a ter em conta é a diferenciação existente entre a apresentação imagiológica de uma HIC devido a AAC e uma HIC hipertensiva. Vários fatores permitem uma possível diferenciação entre as duas etiologias. As HIC devido a AAC ocorrem, tipicamente, numa idade mais avançada. [36] Além disso, como já foi referido, as HIC devido a AAC têm uma distribuição espacial preferencialmente lobar superficial, enquanto as HIC Hipertensivas acometem predominantemente os gânglios da base e o tálamo. A nível de acometimento cerebelar, os resultados são idênticos. [36] A nível de forma, as HIC derivadas de AAC possuem, principalmente, desenho lobular, sendo que as HIC Hipertensivas se apresentam com forma irregular ou circular. [36] Outros dados característicos da HIC derivada de AAC são a ruptura para o espaço subaracnoide, focos múltiplos de hemorragia, bilateralidade, e episódios recorrentes de HIC. Episódios de hemorragia ventricular secundaria são também característicos de HIC devido a esta etiologia. [36]

Tratamento

Uma vez que Angiopatia Amilóide Cerebral é uma condição de difícil diagnóstico e estadiamento, o plano terapêutico disponível para seu controle e prevenção ainda se encontra muito longe do que poderia desejar. Diversos fármacos são utilizados para prevenir o aparecimento e desenvolvimento dos sintomas e consequências que dela emergem, desde medicação anti-trombótica a medidas que se destinam a controlar a mediação inflamatória característica desta patologia.

Foi descrita a possível vacinação A β , sendo que os resultados obtidos não só não preveniam o desenvolvimento de AAC ou a ocorrência de microhemorragias, como também predispunham a tais eventos. A utilização concomitante desta medida preventiva com estudos terapêuticos baseados em derivados de flurbiprofeno, um libertador de óxido nítrico, não apresentou quaisquer vantagens no controle desta patologia. [38] Todavia, a inibição farmacológica/genética da proteína CD40 e do seu ligando (responsável pela co-estimulação de ativação proteica) parece representar uma via coadjuvante à vacinação A β promissora, uma vez que os últimos resultados apontam para uma redução significativa de deposição de matéria amilóide, associada a uma promoção dos processos anti-inflamatórias mediados por células na SNC. [39] Esta proposta terapêutica, todavia, ainda não foi aprovada pela FDA. No caso de ocorrer vasculite concomitante, o uso de tratamento corticoesteroide prolongado (até 1 ano), associado a ciclofosfamida, deve ser utilizado.

A drenagem de hematomas cerebrais residuais deve ser efetuada com base no tamanho deste, na sua localização topográfica, assim como na apresentação clínica do doente. No caso deste ser menor de 20ml, a drenagem deve ser evitada. Para hematomas cujo tamanho está compreendido entre 20 e 60ml, a drenagem deve ser colocada em questão caso o doente apresente sintomatologia concordante, como cefaleias, tonturas, ou alterações do estado de consciência. Em hematomas superiores a 60 ml, concomitantes com um estado não comatoso/letárgico do doente, a drenagem deve ser imediatamente efetuada. Todos estes critérios estão, obviamente, dependentes da localização topográfica da HIC.

A nível profilático, o uso de anti-plaquetários deve ser evitado por doentes com HIC prévias, e que, de acordo com os Critérios de Boston, tenham diagnóstico possível ou provável de AAC, uma vez que o uso desta medida terapêutica pode provocar HIC recorrente. [40]

Conclusão e Perspectivas futuras

A angiopatia amilóide cerebral é a causa mais comum de hemorragia intracraniana lobar não-hipertensiva na população idosa. Com uma forte componente genética, caracteriza-se pela deposição de matéria amilóide, nomeadamente péptido A β , na média e íntima da vasculatura cerebral, fragilizando-a e predispondo a eventos hemorrágicos intracranianos. Estes depósitos acumulam-se maioritariamente na microvasculatura arterial cortical posterior, apesar de também poderem ser encontrados em vasos de maior calibre de outra localização topográfica, assim como em veias e vénulas cerebrais.

O péptido A β , proveniente, em primeiro plano, do fígado, exerce os seus efeitos na vasculatura cerebral através da libertação de factores inflamatórios, da ativação do complemento, por *stress* oxidativo, e da alteração da barreira hematoencefálica, aumentando a sua permeabilidade, promovendo a toxicidade celular.

Tratando-se de uma doença com evolução silenciosa, é comum passar despercebida até ao aparecimento da sua consequência principal, a hemorragia intracraniana, ou de isquemia cerebral. Aquando do surgimento destes episódios, é essencial que no pensamento clínico entre em questão a possibilidade de estarmos sob um caso de angiopatia clínica cerebral, devendo ser tomadas medidas de detecção relativas a esta condição patológica. Em 1990, foram criados os Critérios de Boston, que permitem classificar, com base na apresentação clínica do doente, assim como nos achados imagiológicos, a presença de AAC desde possível, a provável, sendo que o diagnóstico definitivo apenas pode ser verificado *post-mortem*.

O espectro de alternativas, dentro do que os meios complementares de diagnóstico têm para oferecer na atualidade, ainda está longe de permitir ao médico responsável um diagnóstico certo e absoluto de AAC. Todavia, os avanços tecnológicos, quer a nível imagiológico, quer a nível bioquímico, têm aumentado o leque de opções disponíveis para identificar os típicos depósitos de péptido Ab.

Dentro destes, há a destacar a PET-PIB (Tomografia por Emissão de Positrões com Pittsburgh Compound B), composto este que revela alta afinidade relativamente ao péptido A β , permitindo assim o mapeamento deste na vasculatura cerebral.

A ressonância magnética adjuvada com mapeamentos como o GRE (*Gradient-Recall Echo*) e o SWI (*Susceptibility-Weighted Imaging*), permite a detecção de microhemorragias, mesmo que assintomáticas. Utilizando ressonância magnética com T2/ FLAIR (*fluid-attenuated inversion recovery*), é possível identificar zonas de hiperintensidade de matéria branca, características da AAC. A fMRI (ressonância magnética funcional), permite detetar espaços intravasculares em que o fluxo sanguíneo está alterado.

A análise do líquido cerebrospinal, no que aos níveis de péptido A β -40, A β -42 e proteína *tau* diz respeito, apresentam elevada importância no diagnóstico de AAC, uma vez que nesta patologia estes valores se encontram, por norma, diminuídos.

Assim como o seu diagnóstico, também o tratamento da angiopatia amilóide cerebral ainda se encontra muito longe do que seria de desejar. As opções disponíveis limitam-se ao uso de corticoesteróides para controlo da mediação inflamatória característica desta patologia, sendo que a hipótese de vacinação, com terapia adjuvante, se perfila como a hipótese, na atualidade, mais promissora. O uso de terapia anticoagulante ou anti-plaquetária deve ser reservada apenas para os doentes com alto risco de desenvolver patologia isquémica, uma vez que a sua utilização pode levar ao desenvolvimento de eventos hemorrágicos.

Com este trabalho foi possível concluir que ainda há um longo caminho a percorrer até ser possível obter uma completa compreensão dos mecanismos fisiopatológicos, das bases genéticas e da apresentação semiológica da angiopatia amilóide cerebral. Considerando as suas consequências potencialmente fatais, há que efetuar um esforço de forma a consciencializar as equipas de prestação de cuidados médicos para a existência desta condição patológica. Todavia, dada a sua natureza silenciosa, e a escassez de métodos de deteção e diagnóstico, torna-se uma tarefa deveras complicada a tentativa de controlo da angiopatia amiloide cerebral.

Assim, e aliado ao pensamento clínico, o desenvolvimento de meios complementares de diagnóstico eficazes e acessíveis na deteção dos depósitos de matéria amilóide na vasculatura cerebral, associado à disponibilidade de medidas terapêuticas eficazes no controlo e prevenção do aparecimento destes, perspetivam-se como os principais desafios a ultrapassar no futuro.

Referências

1. Goel A, Weerakkody Y, et al. Superficial Siderosis. Radiopedia. 2014. Superficial Siderosis. [ONLINE] Available at: <http://radiopaedia.org/articles/superficial-siderosis-1>. [Accessed 08 May 14].
2. Bano S, Yadav SN, Garga UC and Chaudhary V. Sporadic cerebral amyloid angiopathy: An important cause of cerebral hemorrhage in the elderly. JNRP. 2011; 2(1): 87-91.
3. Knudsen KA, Rosand J, Karluk D, Greenberg SM. Clinical diagnosis of cerebral amyloid angiopathy: Validation of the Boston Criteria. Neurology. 2001; 56 (4): 537-539.
4. Biffi A, Greenberg SM. Cerebral Amyloid Angiopathy: A Systematic Review. JCN. 2011; 7(1): 1-9.
5. Vinters HV, Gilbert JJ. Cerebral amyloid angiopathy: incidence and complications in the aging brain: The distribution of amyloid vascular changes. Stroke. 2013; 14: 915-923.
6. Medscape. 2014. Cerebral Amyloid Angiopathy. [ONLINE] Available at: <http://emedicine.medscape.com/article/1162720-overview>. [Accessed 07 May 14].
7. Biffi A, Shulman JM, Jagiella JM, Cortellini L, Ayres AM, Schwab K, et al. Genetic variation at CR1 increases risk of cerebral amyloid angiopathy. Neurology. 2012;78(5):334-41.
8. Keage HAD, Carare RO, Brayne C, Friedlanf RP, Ince PG, Love S, et al. Population studies of sporadic cerebral amyloid angiopathy and dementia: a systematic review. BMC Neurology 2009, 9:3.
9. Uptodate. 2013. Cerebral Amyloid Angiopathy. [ONLINE] Available at: <http://www.uptodate.com/contents/cerebral-amyloid-angiopathy>. [Accessed 07 May 14].
10. Vogelgesang S, Cascorbi I, Schroeder E, Siegmund W, Warsok RW, Pahnke J, et al. The role of P-glycoprotein in Cerebral Amyloid Angiopathy; Implications for the Early Pathogenesis of Alzheimer's Disease. CAR. 2004; 1(2): 121-125.
11. Rostagno A, Holton JL, Ghiso J, Lashley T, and Revesz T. Cerebral Amyloidosis: amyloid subunits, utants and phenotypes. Cell Mol Life Sci. 2010;67(4):581-600.
12. Tycko R. Solid State NMR Studies of Amyloid Fibril Structure. Annu Rev Phys Chem. 2011; 62:279-99.
13. Han BH, Zhou M, Vellimana AK, Milner E, Kim DH, Greenberg JK, et al. Resorufin analogs preferentially bind cerebrovascular amyloid: potential use as imaging ligands for cerebral amyloid angiopathy. Mol Neurodegener. 2011; 6: 86.
14. Okamoto Y, Yamamoto T, Kalaria RN, Senzaki H, Make T, Haze Y, et al. Cerebral hypoperfusion accelerates cerebral amyloid angiopathy and promotes cortical microinfarcts. Acta Neuropathol. 2012; 123(3): 381-394.

15. Grinberg LT, Korczyn AD, and Heinsen H. Cerebral amyloid angiopathy impact on endothelium. *Exp Gerontol.* 2012; 47(11): 838-842.
16. Leclercq PD, Murray LS, Smith C, Graham D, Nicoli J, and Gentleman S. Cerebral amyloid angiopathy in traumatic brain injury: association with apolipoprotein E genotype. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76:229-233.
17. Garcia-Alloza M, Gregory J, Fine S, Wei Y, Ayata C, Bacskai BJ, et al. Cerebrovascular lesions induce transient b-amyloid deposition. *Brain.* 2011; 134(12):3697-707.
18. Park L, Zhou J, Zhou P, Pistick R, Jamal SE, Younkin L, et al. Innate immunity receptor CD36 promotes cerebral amyloid angiopathy. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2013; 110.
19. Hawkes CA, McLaurin J. Selective targeting of perivascular macrophages for clearance of b- amyloid in cerebral amyloid angiopathy. *Alzheimers & Dementia - Alzheimer's Dement.* 2009; 5(4).
20. Mofstakhar P, Linch MD, Vinters HV. Aquaporin Expression in the Brains of Patients with or without Cerebral Amyloid Angiopathy. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2010; 69(12):1201-9.
21. Verghese PB, Castellano JM, Holtzman DM. Roles of Apolipoprotein E in Alzheimer's Disease and Other Neurological Disorders. *Lancet Neurol.* 2011; 10(3): 241-252.
22. Brouwer HB, Biffi A, Goldstein JN. APOE Genotype predicts hematoma expansion in Lobar Intracerebral Hemorrhage. *Stroke.* 2012; 43(6): 1490-1495.
23. Tian J, Shi J, Bailey K, Lendon CL, Pickering-Brown SM, and Mann DM. Association between apolipoprotein E e4 allele and arteriosclerosis, cerebral amyloid angiopathy and cerebral white matter damage in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75:696-699.
24. Hamaguchi T, Okino S, Sodeyama N, Itoh Y, Takahashi A, Otomo E, et al. Association of a polymorphism of the transforming growth factor-b1 gene with cerebral amyloid angiopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76(5):696-9.
25. Farris W, Schutz SG, Selkoe DJ. Loss of Neprilisin Function Promotes Amyloid Plaque Formation and Causes Cerebral Amyloid Angiopathy. *Am J Pathol.* 2007; 171(1): 241-251.
26. Yasuda M, Maeda S, Kawamata T, Tamaoka A, Yamamoto Y, Kuroda S, et al. Novel presenilin-1 mutation with widespread cortical amyloid deposition but limited cerebral amyloid angiopathy. *Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010; 68:220-223.
27. Profice P, Pilato F, Di Lazzaro V. Recurrent Subarachnoid Bleeding and Superficial Siderosis in a Patient with Histopathologically Proven Cerebral Amyloid Angiopathy. *Case Rep Neurol.* 2011; 3(2): 124-128.
28. Chen YW, Gurol ME, Smith EE, Rosand J, Rakisch SM, Groover TR, et al. Progression of white matter lesions and hemorrhages in cerebral amyloid angiopathy. *Neurology.* 2006; 67(1):83-7.
29. Kimberly WT, Gilson A, Greenberg SM. Silent ischemic infarcts are associated with hemorrhage burden in cerebral amyloid angiopathy. *Neurology.* 2009; 72(14):1230-5.

30. Kim BJ, Lee S. Cerebral Microbleeds: Their Associated Factors, Radiological Findings and Clinical Implications. *STROKE* 2013; 15(3) :153-163.
31. Holland CM, Smith EE, Greenberg SM. Spatial Distribution of White-Matter Hyperintensities in Alzheimer Disease, Cerebral Amyloid Angiopathy and Healthy Aging. *Stroke*. 2008; 39(4): 1127-1133.
32. Yates PA, Vilemagne VL, Rowe CC, et al. Cerebral Microbleeds: A Review of Clinical, Genetic, and Neuroimaging Associations. *Front Neurol*. 2014; 4:205.
33. Smith EE, Schneider JA, Greenberg SM, Ellis KA, Desmond PM, and Masters CL. Cerebral Micro infarcts: The invisible Lesions. *Lancet Neurol*. 2012; 11(3):272-82.
34. Dumas A, Dierksen GA, Greenberg SM, Gurol ME, Halpin A, Martinez-Ramirez E, et al. Functional MRI Detection of Vascular Reactivity in Cerebral Amyloid Angiopathy. *Ann Neurol*. 2012; 72(1):76-81.
35. Zha Z, Choi SR, Kung HF, Ploessl K, Lieberman B, Wenchao Q, et al. Multidentate 18F-polypegylated styrypyridines as imaging agents for Ab plaques in cerebral amyloid angiopathy (CAA). *J Med Chem*. 2011; 54(23): 8085-8098.
36. Zhan R, Tong Y, Mehdorn HM, Shen J, Lang E, Preul C, et al. Study of clinical features of amyloid angiopathy hemorrhage and hypertensive intracerebral hemorrhage. *J Zhejiang Univ Sci*. 2004; 5(10): 1262-1269.
37. Verbeek MM, Kremer BPH, Greenberg SM, Rikkert MO, Domburg PHMF, Skehan ME, et al. Cerebrospinal Fluid Amyloid B40 Is Decreased in Cerebral Amyloid Angiopathy. *Ann Neurol*. 2009; 66(2): 245-249.
38. Wilcock DM, Jantzen PT, Gordon MN. A β vaccination, but not nitro-NSAID treatment, increases vascular amyloid and micro hemorrhage while both reduce parenchymal amyloid. *Neuroscience*. 2007; 144(3): 950-960.
39. Obregon D, Hou H, Tan J, Bai Y, Nikolic WV, Mori T, et al. CD40L enhances cerebral amyloidosis while minimizing cerebral amyloid angiopathy and inflammation. *Neurobiol Dis*. 2008; 29(2):336-53.
40. Biffi A, Halpin A, Viswanathan A. Aspirin and recurrent intracerebral hemorrhage in cerebral amyloid angiopathy. *Neurology*. 2010; 75(8):693-8.