

Angiopatia Amiloide Cerebral

Cerebral Amyloid Angiopathy

Raquel Nogueira¹, Blenda Avelino Soares¹, Fabianna Silva Almeida¹,
Bruna Arrais Dias¹, Gyovanna Lourenço Luz Alves¹, Ledismar José da Silva²

Resumo

A angiopatia amiloide cerebral (AAC), doença reconhecida desde o início do século XX, ganhou destaque na última década pela constatação de que é a provável causa de boa parte dos acidentes vasculares cerebrais não traumáticos, hemorragias cerebrais primárias e hemorragias cerebrais que ocorrem em especial nos pacientes normotensos e idosos, além de ter associação estreita com as características microscópicas da doença de Alzheimer. O termo AAC procura abranger em sua definição todos os aspectos da mudança microvascular que esta doença possui, visto que, com o avanço da idade, o número de alterações cerebrais aumenta, razão de sua apresentação rara antes dos 55 anos. Surge principalmente na forma esporádica, sendo a forma familiar rara e a associação com a hipertensão arterial fato que tem chamado a atenção dos estudiosos nos últimos anos. Até o momento, demonstrou-se que apenas esta última pode exacerbar a hemorragia intracerebral por AAC, embora não tenha sido possível demonstrar que predisponha à hemorragia intracerebral espontânea (HIE). Manifesta-se por meio de lesões lobares, sendo mais comum nos lobos frontal, parietal e occipital. Ocorrem alterações microvasculares pela associação de AAC e hipertensão arterial, o que aumenta a tendência a hemorragias. Não é incomum a associação entre AAC, Alzheimer e síndrome de Down, demonstrando a complexidade da patologia.

Palavras chave: angiopatia amiloide, angiopatia em idosos, relação entre angiopatia amiloide e hipertensão.

Abstract

Cerebral amyloid angiopathy (CAA), a disease recognized since the beginning of the 20th century, has called more attention in the last decade because it is the probable cause of a great part of non-traumatic cerebrovascular accidents, primary cerebral hemorrhages, and cerebral hemorrhages that

1. Acadêmicos do Curso de Medicina da Pontifícia Universidade Católica de Goiás

2. Médico neurocirurgião, mestre, professor do Curso de Medicina da Pontifícia Universidade Católica de Goiás.

E-mail do primeiro autor: raquel.nogueira.med@gmail.com

Recebido em 18/07/2012

Aceito, após revisão, em 31/07/2012

Angiopatia Amiloide Cerebral

affect mainly normotense and elderly patients, and also because it presents a close association with the microscopic features of Alzheimer's disease. The term CAA attempts to encompass in its definition all the aspects of the microvascular alteration that this condition possesses, since the number of cerebral alterations increases with aging, the reason for its rare presentation before 55 years. It occurs mainly in the sporadic form, whereas the familiar form is rare and its association with arterial hypertension is a fact that has been calling the attention of researchers in the last few years. So far, it has been demonstrated that only the latter can exacerbate intracerebral hemorrhage caused by CAA, although it has not been possible to demonstrate that it predisposes to spontaneous intracerebral hemorrhage (SIH). It can present as lobar lesions and the most common ones affect the frontal, parietal, and occipital lobes. Microvascular alterations occur due to the association of CAA and arterial hypertension, which increases the tendency to hemorrhages. The association of CAA, Alzheimer's disease, and Down syndrome is not uncommon, which demonstrates the complexity of this pathology.

Key words: amyloid angiopathy, angiopathy in the elderly, association of amyloid angiopathy and arterial hypertension.

Introdução

A angiopatia amiloide cerebral, doença reconhecida desde o início do século XX, ganhou destaque na última década pela constatação de que é a provável causa de boa parte dos acidentes vasculares cerebrais não traumáticos, hemorragias cerebrais primárias e hemorragias cerebrais que ocorrem em especial nos pacientes normotensos e idosos, além de ter associação estreita com as características microscópicas da doença de Alzheimer.

Existem várias referências a essa patologia entre os anos de 1900 e 1970,¹ embora as interpretações de seu significado e etiologia tenham sido, em grande parte, especulativas

pela ausência das ferramentas modernas moleculares que mostrassem sua relação com o envelhecimento do cérebro. Atualmente, apesar dos avanços dos estudos que proporcionaram maior conhecimento acerca desta patologia, ela ainda continua sendo bastante enigmática.

Em relação à sua nomenclatura, os termos anteriormente utilizados para descrevê-la em francês e inglês, *angiopathie dyshorique* e *congophilic angiopathy*, respectivamente, que se relacionam com a etiologia específica para a microangiopatia observada, agora parecem arcaicos, pois a primeira refere-se somente às alterações nas paredes capilares adjacentes a

Angiopatia Amiloide Cerebral

placas senis, enquanto a segunda descreve apenas as modificações encontradas em pequenas artérias quando coradas com vermelho congo. Porém, como a doença abrange todos os aspectos da mudança microvascular, os termos angiopatia amiloide cerebral (AAC) e *cerebral amyloid angiopathy* (CAA), utilizados atualmente em português e inglês, respectivamente, são considerados mais apropriados, pois compreendem toda a imensidão do tema.²

Assim, o presente trabalho teve como objetivos conhecer os principais aspectos envolvidos na AAC, incluindo sua importância como doença neurológica associada à hipertensão arterial e à senilidade, bem como compreender os aspectos que justificam o aumento de sua incidência nos últimos anos, de modo a permitir seu diagnóstico precoce e consequente melhora do prognóstico dos pacientes.

Para a consecução desses objetivos, a presente revisão bibliográfica foi realizada por meio de pesquisa eletrônica em vários sites de pesquisa, nos quais os autores executaram as buscas utilizando os seguintes termos: angiopatia amiloide, angiopatia em idosos, relação entre angiopatia e hipertensão.

Definição

A AAC é uma condição clínica/patológica que resulta da deposição extracelular de uma

substância eosinofílica amorfa (proteína fibrilar amiloide) nas paredes das artérias de pequeno e médio porte,³ com consequente alteração vascular degenerativa.⁴ Assim, pequenos e médios vasos corticais e das leptomeninges são afetados por essa patologia. A fragilidade vascular resultante justifica a apresentação hemorrágica intracerebral da doença e seu caráter recorrente e/ou múltiplo.

Certos autores afirmam que a AAC é localizada mais frequentemente no lobo occipital, que também é o local mais severamente afetado.⁵

Epidemiologia

A AAC é uma causa reconhecida de hemorragia intracerebral espontânea (HIE) em idosos. As estimativas atuais atribuem 2–10% de todas as HIEs à AAC. Essa proporção aumenta com a idade, em decorrência de alterações cerebrais desencadeadas com o tempo. Assim sendo, à medida que a proporção de idosos vem crescendo na população, pelo aumento da expectativa de vida, vem também aumentando a importância relativa dessa patologia.⁶ A apresentação da AAC é rara antes dos 55 anos e sua taxa de recorrência é de aproximadamente 10% ao ano.

Em estudo realizado nos Estados Unidos em 1983,² entre 21 cérebros analisados em autópsia, com idades entre 60 e 69 anos, apenas um apresentava AAC. Entretanto, em

Angiopatia Amiloide Cerebral

12 dos 28 cérebros (42,8%) entre 70 e 79 anos e em 13 dos 28 cérebros (46,4%) entre 80 e 89 anos, essa patologia foi encontrada. Acima dos 90 anos, foi detectada em 4 de 7 cérebros (57,0%) analisados, reforçando a grande associação entre senilidade e incidência da doença. Contudo, não houve diferença significativa entre homens e mulheres e em nenhum dos 84 cérebros estudados havia evidência de acometimento sistêmico.²

A AAC ocorre principalmente na forma esporádica. A forma familiar é rara e de aparecimento em idade mais precoce. A síndrome de amiloidose, situação em que as vísceras e o sistema nervoso central são acometidos, é uma condição extremamente rara.³

Em várias populações bem definidas, a hemorragia causada por AAC de origem hereditária tem sido vista em muitas gerações em idade jovem, com início na terceira década na forma que ocorre na Islândia e na quinta e sexta décadas na variante holandesa.¹ É uma herança de condição de transmissão autossômica dominante e com alta penetrância.

Casos esporádicos de HIE relacionados à AAC têm sido associados a vários polimorfismos genéticos, incluindo o gene apolipoproteína E (APOE), presenilina 1 e α 1-antiquimotripsina. O alelo ϵ 4 da APOE está associado à AAC e o ϵ 2, com sua forma hemorrágica.³

Patologias associadas

Evidência clínica de demência costuma ser encontrada em 30–40% dos casos de AAC. A história de demência prévia é um fator a mais na confirmação de HIE por AAC. Alguns autores consideram a AAC como forma vascular atípica da doença de Alzheimer, enquanto outros a consideram uma entidade distinta e inteiramente separada. Mais de 40% dos pacientes com AAC relacionada à HIE têm algum grau de demência durante a vida.¹

O hipocampo é uma estrutura fundamental para se mostrar as mudanças celulares e do parênquima subjacente na doença de Alzheimer. Estudos da microvasculatura do hipocampo em jovens, idosos e pessoas dementes revelaram significativas mudanças nos diâmetros e na densidade dos capilares com o envelhecimento. As mudanças regionais nesses parâmetros podem ser importantes na patogênese da demência senil do tipo Alzheimer. Contudo, o papel da AAC na patogênese da doença de Alzheimer é ainda desconhecido.¹ Entre os pacientes com Alzheimer, 90–96% apresentam deposição de β -amiloide nas paredes das artérias e capilares cerebrais, como ocorre na AAC.⁷

Não foi demonstrado que a hipertensão arterial sistêmica, o fator de risco mais importante para HIE causada pela ruptura das artérias cerebrais profundas e penetrantes, predisponha à HIE relacionada à AAC.¹ Também não há dados que sugiram o diabetes

Angiopatia Amiloide Cerebral

mellitus e a doença cardíaca isquêmica como fatores de risco para HIE.

Além da doença de Alzheimer, os indivíduos com síndrome de Down mostram deposição de material amiloide no sistema microvascular.¹ Alguns aspectos semelhantes a outras doenças têm sido descritos, como: a desmielinização que se assemelha à esclerose múltipla; a leucoencefalopatia, como ocorre em encefalopatia subcortical de Binswanger; a encefalopatia espongiiforme, em especial a lentamente progressiva síndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker; e a vasculite cerebral, como angeíte granulomatosa, com destaque para células gigantes e outras condições degenerativas com ataxia cerebelar.² Importante salientar que muitos cérebros com graves microinfartos na região cortical, que antes eram atribuídos à AAC, podem ser consequentes a ataques isquêmicos transitórios.

Quadro clínico

Embora a AAC possa se apresentar de várias formas, a sua manifestação mais grave é a ruptura de vasos cerebrais, levando à HIE.

Demência progressiva pode ser encontrada em muitos dos pacientes com AAC e infartos cerebrais, particularmente quando há comprometimento cognitivo, também podem ocorrer, embora sejam menos comuns do que a HIE.

A forma de apresentação mais frequente da AAC é a hemorragia lobar espontânea nos

idosos. Esses sangramentos podem se estender para o espaço subaracnoideo e, mais raramente, para os ventrículos. Outra forma de apresentação é a instalação de sintomatologia neurológica transitória, como parestesias, paresias ou outros sintomas corticais.⁸

Episódios transitórios de déficits neurológicos focais sugestivos de ataques isquêmicos transitórios ou convulsões parciais também podem ocorrer dias ou semanas antes da HIE, podendo estar relacionados a pequenas hemorragias em vários pontos vistos na ressonância magnética (RM). Cefaleia e alterações do nível de consciência também podem ocorrer, dependendo do tamanho e do local da hemorragia. Embora cefaleia e convulsões sejam mais comuns em hemorragias lobares do que nas profundas, o coma na admissão é menos frequente, provavelmente devido à localização periférica do hematoma e à atrofia cerebral em pessoas idosas. Ainda é importante citar que a HIE em decorrência de AAC pode ser pequena e assintomática.³

Ressalta-se que a HIE decorrente da AAC tende a ser lobar (pelo envolvimento superficial de vasos corticais e leptomeninges) e recorrente ou múltipla de natureza simultânea, além da bilateralidade, aparência lobulada, ruptura no espaço subaracnoideo e hemorragia intraventricular secundária à HIE. A hipertensão está menos

Angiopatia Amiloide Cerebral

comumente associada a hemorragias lobares. Não há nenhum recurso clínico patognomônico de HIE por AAC.³

Diagnóstico

É difícil fazer um diagnóstico definitivo de AAC em vida, uma vez que requer exame patológico do tecido cerebral obtido na autópsia ou biópsia do cérebro.⁴ Desenvolvimentos recentes nas técnicas de imagem cerebral têm permitido que um diagnóstico de provável AAC possa ser feito.³ De acordo com os critérios diagnósticos propostos pelo Boston Cerebral Amyloid Angiopathy Group⁸, a AAC pode ser classificada em quatro categorias. O diagnóstico definitivo é baseado na autópsia, que revela hemorragia lobar, cortical ou corticosubcortical e evidência severa de AAC. O diagnóstico provável com evidência patológica é realizado pela somatória de dados clínicos e análise histopatológica, sendo a biópsia reservada para os casos que apresentam clínica e testes sorológicos e de imagem insuficientes para confirmar o diagnóstico.⁸

Já o diagnóstico provável é caracterizado por história clínica e achados em imagens (RM ou tomografia computadorizada – TC) que demonstram múltiplos hematomas córtico-subcorticais em pacientes com 55 anos ou mais, sem outras causas que expliquem a hemorragia. Por último, o diagnóstico possível sustenta-se em dados clínicos e

exames de imagem que apresentam apenas um hematoma córtico-subcortical em pacientes com idade superior a 55 anos e sem outras causas de hemorragia.^{5,9}

Padrão do hematoma

Essa doença tem sido mais encontrada nos lobos parietal, temporal e occipital. Em um estudo, observou-se que, entre 84 cérebros de pessoas com mais de 60 anos, 30 foram positivos para AAC e, entre estes, a localização mais frequente da doença foi no lobo occipital.² Também verificou-se que, entre os 14 cérebros com alterações severas causadas pela AAC, 10 tinham diagnóstico patológico de doença de Alzheimer; em contrapartida, em nenhum dos 84 cérebros estudados havia sinais sistêmicos de amiloidose. A AAC ocorreu independentemente da amiloidose sistêmica, com raras exceções, e a presença de doença amiloide aórtica, cardíaca ou do pâncreas não se correlacionou com a cerebral. Ainda no mesmo trabalho, evidenciou-se AAC em 13 cérebros de 15 pessoas com doença de Alzheimer, quase nunca acometendo os núcleos basais, o tronco cerebral e o cerebelo, sendo os lobos temporais e occipitais os mais envolvidos. Os autores ainda demonstraram uma discrepância entre a localização com acometimento mais grave (parietal e occipital) e a localização em que a hemorragia cerebral por AAC tende a ocorrer (frontal e frontoparietal).

Angiopatia Amiloide Cerebral

A AAC é rara dentro da matéria branca, núcleos basais ou estruturas da fossa posterior, e quando vista na última localização, é provável que seja mais proeminente nas leptomeninges.¹ Casos raros de acometimento puramente subaracnoide e com hemorragia subdural são vistos, o que não é surpreendente quando se considera que os vasos meníngeos podem ser fortemente envolvidos pela AAC e que o sangue no espaço subaracnoide pode dissecar no espaço subdural.

A TC é, muitas vezes, o exame inicial na investigação de acidente vascular cerebral. Na TC de HIE associada à AAC, as hemorragias apareceram grandes, lobares, além de serem múltiplas e recorrentes em pacientes que sobreviveram ao sangramento inicial.

A RM é útil para diagnosticar outras causas de HIE, como malformações arteriovenosas, tumores e até mesmo microangiomas e aneurismas saculares. Hemorragias múltiplas, sejam simultâneas ou separadas por dias ou semanas, são bastante típicas de AAC. No entanto, múltiplas hemorragias intracerebrais não são exclusivas da AAC e podem ser causadas por várias outras patologias, tais como terapia trombolítica, metástases cerebrais, a maioria tipicamente de melanoma, mas também de pulmão, coriocarcinoma, hipernefoma, trombose venosa cerebral, distúrbios da coagulação e vasculite cerebral. Ainda, a AAC pode se

apresentar como uma lesão expansiva (pseudotumor) na RM.

A espectroscopia por RM pode ser útil na distinção entre lesões expansivas por AAC e lesões tumorais, haja vista que gliomas de baixo grau podem apresentar baixos níveis de creatina e níveis elevados de colina, com relação anormal N-acetilaspártato (NAA)/creatina (<1), podendo haver, ainda, pico anormal de lactato. Na AAC, a relação NAA/creatina é normal (>1), não há elevação na relação colina/creatina e a atividade metabólica do tecido encefálico é normal. No entanto, os demais achados de imagem de lesão expansiva associada à AAC são semelhantes aos dos gliomas de baixo grau.¹⁰

Embora a apresentação clínica e neurorradiológica da HIE relacionada à AAC seja bastante estereotipada, outras causas de hematomas ou hemorragias múltiplas em locais incomuns devem ser consideradas no diagnóstico diferencial.³

Conclusão

A HIE em decorrência da AAC é uma doença de apresentação mais frequente em idosos, com número maior de casos a partir da sétima década de vida e sem predominância entre os sexos. É de surgimento principalmente lobar, sendo a ocorrência dos hematomas lobares decorrentes da AAC mais comuns nos lobos occipital, frontal e parietal.

Angiopatia Amiloide Cerebral

É uma enfermidade que, embora possa se apresentar de forma isolada, em alguns pacientes se manifesta como uma mistura de alterações microvasculares decorrentes da apresentação conjunta de AAC e hipertensão arterial. Essa situação, provavelmente, exacerba a tendência à hemorragia. Além disso, não é incomum a associação com outras doenças, como Alzheimer e síndrome de Down, o que demonstra sua complexidade e instiga-nos a entender melhor seu mecanismo.

Referências

1. Vinters HV. Cerebral amyloid angiopathy. A critical review. *Stroke*. 1987; 18(2): 311-24.
2. Vinters HV, Gilbert JJ. Cerebral amyloid angiopathy: incidence and complications in the aging brain II. The distribution of amyloid vascular changes. *Stroke*. 1983; 14(6): 924-8.
3. Thanvi B, Robinson T. Sporadic cerebral amyloid angiopathy: an important cause of cerebral hemorrhage in older people. *Age Ageing*. 2006; 35(6): 565-71.
4. Pezzini A, Padovani A. Cerebral amyloid angiopathy-related hemorrhages. *Neurol Sci*. 2008; 29(Suppl 2): S260-3.
5. Biffi A, Greenberg SM. Cerebral amyloid angiopathy: a systematic review. *J Clin Neurol*. 2011; 7(1): 1-9.
6. Greene GM, Godersky JC, Biller J, Hart MN, Adams Jr HP. Surgical experience with cerebral amyloid angiopathy. *Stroke*. 1990; 21(11): 1545-9.
7. Love S, Miners S, Palmer J, Chalmers K, Kehoe P. Insights into the pathogenesis and pathogenicity of cerebral amyloid angiopathy. *Front Biosci*. 2009; 14: 4778-92.
8. Blanco V, García FF, Torres Esteche V, Ambrosoni F, Bartsagui Hierro V, Asteggiante Blanco HN et al. Demencia rápidamente progresiva secundaria a angiopatía amiloide cerebral. *Arch Med Int*. 2010; 32(2-3): 50-2.
9. Chao CP, Kotsenas AL, Broderick DF. Cerebral amyloid angiopathy: CT and MR imaging findings. *Radiographics*. 2006; 26(5): 1517-31.
10. Andrade GC, Silveira RL, Pinheiro Jr N, Rocha EMM, Pittella JEH. Angiopatia amilóide cerebral simulando tumor cerebral. *Arq Neuropsiquiatr*. 2006; 64(1): 153-6.