

# Deliryum ile Ortaya Çıkan Serebral Amiloid Anjiopati İlişkili Subaraknoid Kanama

## Delirium with Subarachnoid Hemorrhage Related-Cerebral Amyloid Angiopathy

Fettah Eren<sup>1</sup>, Recep Aygül<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Konya, Türkiye

<sup>2</sup>Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Ana Bilim Dalı, Konya, Türkiye

### ÖZ

Serebral amiloid anjiopati (SAA) ilişkili intrakranial kanamalar lokalizasyon ve boyut olarak farklılık göstermektedir. Özellikle spontan lobar hemorajiler görülmektedir. Leptomeningeal damarlarda yoğun amiloid tutulumuna rağmen SAA ilişkili subaraknoid kanama (SAK) nadirdir. 84 yaşında erkek hasta ani baş ağrısı, bilinç bozukluğu, halüsinasyon ve ajitasyon yakınması ile başvurdu. Bilgisayarlı tomografide beynin arka tarafında interhemisferik fissür çevresinde ve sol frontal lobda parankimal kanama alanları izlendi. İnterhemisferik fissürde de SAK düşündürülen hiperdensite belirlendi. Manyetik rezonans görüntülemeye periventriküler hiperintensite ve mikrohemoraji ile uyumlu hipointensite belirlendi. Bu klinik ve radyolojik durum SAA ilişkili hemoraji lehine değerlendirildi.

**Anahtar Kelimeler:** subaraknoid kanama, hemorajik inme, amiloid anjiopati

### ABSTRACT

Intracranial hemorrhages associated with cerebral amyloid angiopathy (CAA) may be different localization and size. Especially, spontaneous lobar hemorrhages are occur. CAA associated subarachnoid hemorrhage (SAH) is rare despite intense amyloid involvement in leptomeningeal vessels. 84-year-old male patient presented with acute headache, confusion, hallucination and agitation. Parenchymal hemorrhage was detected around interhemispheric fissure of posterior brain area and on the left frontal lobe at computed tomography. Also, hyperdensity was seen like SAH in interhemispheric fissure. Periventricular hyperintensity and hypointensity like microhemorrhagia was detected in magnetic resonance imaging. This clinical and radiological condition was evaluated as SAA-associated haemorrhage.

**Keywords:** subarachnoid hemorrhage, hemorrhagic stroke, amyloid angiopathy

### İletişim / Correspondence:

Uzm. Dr. Fettah Eren

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Konya, Türkiye

E-mail: dreren42@hotmail.com

Başvuru Tarihi: 09.07.2018

Kabul Tarihi: 21.05.2021

## GİRİŞ

Serebral amiloid anjiyopati (SAA), beyin parankimi ve leptomeningeal yapının orta ve küçük çaplı damarlarında amiloid beta birikimi ile ortaya çıkan bir hastalıktır. Damar duvarının özellikle media ve adventisya tabakalarının tutulumu ile fibrinoid nekroz ve küçük anevrizmatik dilatasyonlar meydana gelmektedir. Bu durum ise trombüs oluşumunu ve intraserebral hemorajileri kolaylaştırmaktadır (1).

SAA, yaş ile sıklığı artan serebral lobar hemorajilerin önemli bir sebebidir. Özellikle sporadik olmakla birlikte familial olarak da ortaya çıkmaktadır. Alzheimer tipi demans ile birlikteliği sıktır. Genellikle asemptomatiktir. Ancak geçici fokal nörolojik bulgular, demans, baş ağrısı ve nöbetler ile de başlayabilmektedir. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG)'de insidental mikrohemorajiler ve hemosiderozis görülmektedir (1). Kesin tanısı otopsi örneğinin patolojik incelemesi ile konulmaktadır. Ancak gradient recalled echo (GRE) MRG sekansı ile de yüksek duyarlılık ve özgüllük ile tanı konulabilmektedir (2,3).

Deliryum ve ajitasyon serebral parankim hasarının akut döneminden sonra özellikle rehabilitasyon evresinde görülmektedir. Karakteristik özellikleri saldırganlık, huzursuzluk, disinhibisyon ve bilinç durumunun dalgalanmasıdır (4). Çalışmalarda travmatik beyin hasarı ve iskemik inme sonrası deliryum-ajitasyon gelişebileceği bildirilmiştir. Ancak subaraknoid kanamalı hastalarda bu durum daha seyrekdir. Klinik muayeneyi karıştırdığı ve sekonder komplikasyonların saptanmasını zorlaştırdığı için SAK ve ajitasyon birlikteliği tanımak önemlidir (5).

Bu olgu sunumunda başlangıç semptomu deliryum olan ve etiyolojide SAA ilişkili SAK saptanan olgunun klinik ve radyolojik özellikleri değerlendirilmiştir.

## OLGU SUNUMU

Seksen dört yaşında erkek hasta, kişi yer ve zaman oryantasyonunda bozulma, ajitasyon, görsel halisünasyon ve uyumama yakınması ile başvurdu. Şikayetlerinin 1 gün önce başladığı ara ara

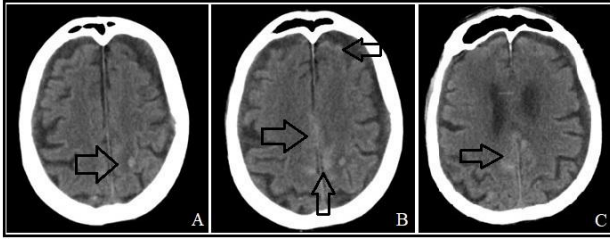
düzelindiği öğrenildi. Özgeçmişinde hipertansiyon ve benign prostat hiperplazisi (BPH) dışında hastalık bulunmamaktaydı. Bunlar için alfa bloker ve anjiotensin enzim inhibitörü kullanılmıyordu.

Nörolojik muayenesinde bilinci konfüzeydi. Kooperasyonu azalmıştı. Kişi, yer ve zaman oryantasyonu bozulmuştu. Pupil ışık cevabı, göz hareketleri normaldi. Diğer kranial sinir muayeneleri normaldi. Sağ kol ve bacakta 4-5/5 derecesinde, minimal kas gücü kaybı belirlendi. Derin tendon refleksi alt ve ekstremitelerde hipoaktifti. Babinski belirtisi bilateral pozitif. Vital bulgularından ateşi 37,6 °C ve kan basıncı 140/80 mmHg idi.

Kan laboratuvar incelemelerinde beyaz küre (WBC)=10,7 K/uL (3,5-10,5), hemoglobin=12,2 g/dL (13,5-17,5), trombosit=248 K/uL (150-450), B12=189,1 pg/mL (191-663), folik asit=5,76 ng/mL (3,1- 17,5) bulundu. Kan şekeri=121 mg/dL (70-110), üre=38 mg/dL (18-55), HbA1C=5,8 (4-6) olarak belirlendi. C-reaktif protein (CRP)=3,4 mg/L (0-5) ve prokalsitonin=0,326 ng/mL (0-0,5) idi. Tiroid stimüle edici hormon (TSH)=0,6 µIU/mL (0,56-5,57), serbest T3, T4, tiroglobulin ve tiroid oto antikorları normaldi. Karaciğer fonksiyon testleri, böbrek fonksiyon testleri, kreatinin fosfokinaz, elektrolitler, lipidler ve kan gazı normal sınırlardaydı.

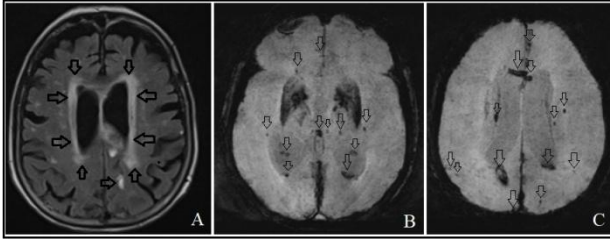
Bilgisayarlı tomografi (BT)'de beyin arka tarafında, interhemisferik fissür çevresinde ve sol frontal lobda parankimal kanama alanları izlendi. İnterhemisferik fissürde de SAK düşündürülen hiperdansite belirlendi. Yaygın kortikal atrofi olduğu görüldü (Resim 1A, 1B, 1C). Beyin MRG; FLAIR sekansında yaygın periventriküler hiperintensite (Resim 2A), GRE sekansında mikrohemorajiler ile uyumlu hipointensite (Resim 2B, 2C) saptandı. MRG venografide venöz kan akımı normaldi. Beyin arteriyel faz BT anjiyografi normaldi.

Hastanın takiplerine nöroloji kliniğinde devam edildi. Mevcut klinik ve radyolojik bulgular ile hastada olası amiloid anjiyopati zemininde gelişen, intraparaknimal ve subaraknoid kanama düşünüldü. Ketiapin ve amlodipin tedavisi başlandı. Bilinç durumu düzelen hasta yatışının on yedinci günü taburcu edildi.



**Resim 1.**

A,B,C) Bilgisayarlı beyin tomografi: beyin arka tarafında, interhemisferik fissür çevresinde ve sol frontal lobda parankimal kanama alanları mevcuttur. İnterhemisferik fissürde SAK düşündürülen hiperdensite ve yaygın kortikal atrofi görülmektedir.



**Resim 2.**

A,B,C) Manyetik rezonans görüntüleme (MRG): A) FLAIR sekans, yaygın periventriküler hiperintensite; B) Gradient EKO sekansı, mikrohemorajiler ile uyumlu hipointensite görülmektedir.

Bir ay sonra tekrar değerlendirilen hastanın bilinç durumunun düzeldiği, ancak gece uykuya dalmakta zorlandığı öğrenildi. Minimal test skalası (MMTSE)'nda 24 puan, geriatrik depresyon ölçeğinde 8 puan ve Hamilton anksiyete ölçeğinde 7 puan saptandı. Kas gücü defisiti olmadığı ve günlük yaşamı bağımsız olarak devam ettirebildiği öğrenildi. Bu testler sonucunda hafif demans ve minör anksiyete bulguları tespit edildi. Depresyon olmadığına karar verildi. Tedavisine donapezil 5 mg/gün ve mirtazapin 15 mg/gün eklendi.

## TARTIŞMA

SAA'deki vasküler yapıları tutan amiloid, Alzheimer hastalığının patolojisinde yer alan senil plaklara benzemektedir. Her ikisi de 39-43 aminoasitten oluşan ve amiloid prekursor proteinin (APP) parçası olan amiloid beta peptid yapısındadır. Bu nedenle SAA ile demans birlikteliği saptanabilmektedir (6). Bizim hastamızda da SAA ve demans koinsidansı sıklıktır. Bazı hastalarda ise APP'i kodlayan gendeki mutasyona bağlı SAA gelişmektedir. Özellikle Apolipoprotein E (APOE) epsilon 2 ve epsilon 4 allelleri SAA ilişkili kanamalarda ve rekürrens gelişiminde risk faktörü olarak tespit edilmiştir.

Amiloid betanın damar duvarında birikmesinden epsilon 2 alleli, nekroz ve kırılabilirliğin artmasından ise epsilon 4 alleli sorumlu tutulmuştur (7).

Kesin tanı postmortem otopside alınan beyin dokusunun patolojik incelemesi ile konulabilmektedir. Ancak yeni MRG sekansları ile Boston kriterleri doğrultusunda tanı daha kolay konulabilmektedir. Elli beş yaş üzerinde, MRG-GRE sekansında kortikal ve subkortikal alanlarda 2 ya da daha fazla kanama, etiyojolojiyi açıklayan başka etmenler yoksa olası SAA'yi düşündürmektedir. Radyolojik ve klinik sonuçlar yüksek oranda patolojik sonuçlar ile uyumludur (8). Bu kriterler doğrultusunda hastamızda da olası SAA düşünülmüştür.

Amiloid subkortikal beyaz cevheri, kapilleri, kortikal yapıları ve leptomeningeal damarları tutar. Sonuçta damar duvarı zayıflar ve vasküler rüptür riski artar (6). SAA, intraserebral lobar hemorajinin hipertansiyon ve anevrizmadan sonra üçüncü en sık sebebidir. En sık oksipital lobda olmak üzere temporal, parietal ve frontol loblarda da hemorajik alanlar görülebilmektedir. Ventiküle açılan geniş hemorajiler bilinç bozukluğu ve ağır motor kayıplar meydana getirir. Küçük hemorajilerde fokal nörolojik defisit, baş ağrısı ve nöbet görülür. Sık görülen küçük kanamalar ise asemptomatiktir. Beyin posterior bölümlerinin SAA ilişkili kanamalara daha yatkın olduğu bilinmektedir. Bu bölgelerin beta amiloid eliminasyonunun az olduğu ve minör travmaya daha hassas olduğu düşünülmektedir (9).

Leptominigeal damarların beta amiloid tarafından sıklıkla tutulduğu bilinmesine karşın, primer SAA ilişkili SAK nadirdir. İki farklı mekanizma SAK etiyojisinden sorumlu tutulmuştur. Birincisi beta amiloid leptomeningeal damar duvarını güçsüzleştirmekte ve vasküler rüptür sonucunda subaraknoid alana kan sızmaktadır. İkincisi ise lobar kanamaların subaraknoid aralığa açılması ile oluşmaktadır. Daha önceki çalışmalar SAA ilişkili SAK sonrası intraserebral kanama rekürrens riskinde artış olmadığını göstermiştir. Ancak son çalışmalar bu ilişkinin yüksek olduğu kanıtlamıştır. Yıllık rekürrens kanama riskinin %19 olduğu belirtilmiştir. (10,11). Bu nedenle 65 yaş üzerinde primer intraserebral ve subaraknoid kanama hastaları SAA

açısından değerlendirilmelidir. Bizim hastamızda da kortikal alanda ve subaraknoid mesafede kanama izlenmiştir. Ayrıca nörogörüntüleme arterial ve venöz yapıların normal olması, yaygın periventriküler tutulumun olması SAA olasılığını düşündürmüştür. Bu amaçla yapılan GRE MRG tanıyı desteklemiştir.

İntraserebral kanamalar neticesinde meydana gelen ajitasyonun özellikle SAK dışı kanamalarda olduğu görülmüştür. Genel olarak tüm iskemik ve hemorajik inmelerde deliryumun %11-48 oranında olduğu saptanmıştır (12). Özellikle hastalık öncesi bilişsel durum bozukluğu ve ek hastalıkları olan hastalarda deliryumun daha sık olduğu gözlenmiştir (13). Sağ hemisfer subkortikal beyaz cevher ve parahipokampal gyrus lokalizasyonundaki kanamaların daha çok deliryuma sebep olacağı bildirilmiştir (14). SAK için veriler sınırlıdır. Özellikle ileri yaş, ağır klinik tablo, ventriküle açılma ve hidrosefali risk teşkil etmektedir (15). SAK tanısı için GRE-MRG sekansı klinik pratikte rutin olarak kullanılmamasına rağmen atipik lokalizasyonlu ve vasküler anomali saptanmayan SAK hastalarında SAA tanısı için önemlidir. Serebral mikrokamaların (lezyon boyutu olarak 5 mm altında olan) saptanmasında oldukça yararlı ve duralı bir nöroradyolojik görüntüleme yöntemidir (16).

Sonuçta, özellikle yaşlı hastalarda deliryum gibi atipik nöropsikiyatrik durumlar SAK nedeni ile de meydana gelebilmektedir. Sekonder nedenler dışlandıktan sonra bu klinik ve radyolojik duruma SAA'nin de sebep olabileceği unutulmamalıdır. Tanıda GRE-MRG incelemesinin duyarlılığı oldukça yüksektir. Rekürrens açısından bu hastaların tanınması ve inme riski açısından değerlendirilmesi önemlidir.

#### KAYNAKLAR

1. Nazliel B, Koçer B, İrkeç C, Baysal Aİ. GUTF Nöroloji ABD'da 1989-1998 Yılları Arasında İzlenen Serebral Kanama Olguları. Ege Tıp dergisi. 2001; 40: 105-9.
2. Calviere L, Cuvinciuc V, Raposo N, Faury A, Cognard C, Larrue V, et al. Acute convexity subarachnoid hemorrhage related to cerebral amyloid angiopathy: clinicoradiological features and outcome. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2016;25(5):1009-16.
3. Wilson D, Hostettler IC, Ambler G, Banerjee G, Jager HR, Werring DJ. Convexity subarachnoid

haemorrhage has a high risk of intracerebral haemorrhage in suspected cerebral amyloid angiopathy. J Neurol. 2017; 264(4): 664-73.

4. Sandel ME, Mysiw WJ. The agitated brain injured patient. Part 1: definitions, differential diagnosis, and assessment. Arch Phys Med Rehabil. 1996; 77(6): 617-23.
5. Wartenberg KE, Schmidt JM, Claassen J, Temes RE, Frontera JA, Ostapovich N, et al. Impact of medical complications on outcome after subarachnoid hemorrhage. Crit Care Med. 2006; 34(3): 617-23.
6. Cosgrove GR, Leblanc R, Meagher-Villemure K, Ethier R. Cerebral Amyloid Angiopathy. Neurology. 1985; 35: 625-31.
7. O'Donnell HC, Rosand J, Knudsen KA, Furie KL, Segal AZ, Chiu RI, et al. Apolipoprotein E Genotype and Risk of Recurrent Lobar Intracerebral Hemorrhage. N Engl J Med. 2000; 342: 240-5.
8. Knudsen KA, Rojand J, Karluk D, Greenberg, S. M. Clinical Diagnosis of Cerebral Amyloid Antipathy: Validation of the Boston Criteria. Neurology. 2001; 56: 537-9.
9. 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.
10. Beitzke M, Gattringer 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(11): 3055-60.
11. Wilson D, Hostettler IC, Ambler G, Banerjee G, Jager HR, Werring DJ. Convexity subarachnoid haemorrhage has a high risk of intracerebral haemorrhage in suspected cerebral amyloid angiopathy. J Neurol. 2017; 264(4): 664-73.
12. Oldenbeuving AW, de Kort PLM, Jansen BPW, Algra A, Kappelle LJ, Roks G. Delirium in the acute phase after stroke: Incidence, risk factors, and outcome. Neurology. 2011; 76(11): 993-9.
13. Shi Q, Presutti R, Selchen D, Saposnik G. Delirium in Acute Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. Stroke. 2012; 43(3): 645-9.
14. Naidech AM, Polnaszek KL, Berman MD, Voss JL. Hematoma Locations Predicting Delirium Symptoms After Intracerebral Hemorrhage. Neurocrit Care. 2015; 24(3): 397-403.
15. Caeiro L, Menger C, Ferro JM, Albuquerque R, Figueira ML. Delirium in Acute Subarachnoid Haemorrhage. Cerebrovasc Dis. 2005; 19(1): 31-8.
16. Haller S, Vernooij MW, Kuijper JPA, Larsson EM, Jäger HR, Barkhof F. Cerebral Microbleeds: Imaging and Clinical Significance. Radiology. 2018; 287(1): 11-28.