

**ÖZGÜN ARAŞTIRMA**

**ORIGINAL ARTICLE**

**ATRAVEMATİK KONVEKSİYEL SUBARAKNOİD KANAMANIN SEREBRAL AMİLOİD ANJİYOPATİ  
HASTALARINDA PROGNOSTİK ÖNEMİ**

**Özlem AYKAÇ, Fatma GER AKARSU, Atilla Özcan ÖZDEMİR**

**Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, ESKİŞEHİR**

**ÖZ**

**GİRİŞ ve AMAÇ:** Serebral amiloid anjiyopati (SAA), küçük ve büyük serebral arterlerin media ve adventisia tabakasında amiloid beta-peptid ( $A\beta$ ) birikimine bağlı gelişen serebrovasküler bir patolojidir. İskemik veya hemorajik inme, demans ve ensefalopati görülebilir. Çalışmamızda konveksal subaraknoid kanama sıklığını ve prognoz üzerine etkisini araştırmayı amaçladık.

**YÖNTEM ve GEREÇLER:** 2016-2017 yılları arasında nöroloji kliniğinde yatarak tetkik ve tedavi edilen, gradient EKO ve SWI MR görüntüleme yapılan olası serebral amiloid anjiyopati tanılı 24 hasta çalışmamıza dahil edildi. Travma öyküsü olan, yakın zamanda cerrahi geçiren hastalar, çalışmadan çıkarıldı. Tüm hastaların demografik özellikleri, vasküler risk faktörleri, antitrombotik veya antikoagülan kullanımı, nörogörüntüleme bulguları, başvuru NIHSS ve 3 ay sonraki mRS değerleri kaydedildi.

**BULGULAR:** Çalışmaya 24 hasta alındı. On bir (%45,8) kadındı. Yaş ortalaması  $72,5\pm 8,79$  idi. Hastalarımızın %17'sinde konveksal subaraknoid kanama, %21'inde lobar hemoraji mevcuttu. %42'sinde ise hem lobar hemoraji hem de konveksal subaraknoid kanama izlendi. Gruplar arasında prognoz ve mortalite açısından anlamlı fark izlenmedi.

**TARTIŞMA ve SONUÇ:** Çalışmamızda konveksal subaraknoid kanamanın prognoz üzerinde belirgin etkisinin olmadığı ve hipertansiyon, diyabet, sigara kullanımı, antiagregan, antikoagülan kullanımı ile ilişkisinin olmadığı sonucuna varıldı.

**Anahtar Sözcükler:** Serebral amiloid anjiyopati, subaraknoid kanama, prognoz.

**PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF ATRAUMATIC CONVEXAL SUBARACHNOID HEMORRHAGE IN  
PATIENTS WITH CEREBRAL AMYLOID ANGIOPATHY**

**ABSTRACT**

**INTRODUCTION:** Cerebral amyloid angiopathy (SAA) is a cerebrovascular pathology that develops due to the accumulation of amyloid beta-peptide ( $A\beta$ ) in the media and adventisia layer of small and large cerebral arteries. Ischemic or hemorrhagic stroke, dementia and encephalopathy can be seen. In our study, we aimed to investigate the frequency of convexal subarachnoid hemorrhage and its effect on prognosis.

**METHODS:** Twenty-four patients diagnosed with cerebral amyloid angiopathy who were examined and treated in the neurology clinic between 2016 and 2017, and who received gradient ECO and SWI MR imaging were included in our study. Patients with a history of trauma and recent surgery were excluded from the study. Demographic features, vascular risk factors, antithrombotic or anticoagulant use, neuroimaging findings, application NIHSS and mRS values after 3 months were recorded.

**RESULTS:** 24 patients were included in the study. Eleven (45.8%) were women. The average age was  $72.5 \pm 8.79$ . 17% of our patients had convex subarachnoid hemorrhage and 21% had lobar hemorrhage. In 42%, both lobar hemorrhage and convex subarachnoid hemorrhage were observed. There was no significant difference between the groups in terms of prognosis and mortality.

**Yazışma Adresi:** Dr. Öğr. Üyesi Özlem Aykaç, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Eskişehir.

**Telefon:** 0 222 239 29 79

**E-posta:** drzlm@yahoo.com

**Geliş Tarihi:** 22.05.2020

**Kabul Tarihi:** 11.06.2020

**Tüm yazarlar ORCID ID:** Özlem Aykaç 0000-0003-4987-0050, Fatma Ger Akarsu 0000-0003-3171-4535, Atilla Özcan Özdemir 0000-0002-9864-6904

**Bu makale şu şekilde atıf edilmiştir:** Aykaç Ö, Akarsu Ger F, Özdemir AÖ. Atravmatik konveksiyel subaraknoid kanamanın serebral amiloid anjiyopati hastalarında prognostik önemi. Türk Beyin Damar Hastalıkları Dergisi 2020; 26(2): 162-166. doi: 10.5505/tbdhd.2020.82621

**DISCUSSION AND CONCLUSION:** In our study, it was concluded that convexal subarachnoid hemorrhage did not have a significant effect on prognosis and was not related to hypertension, diabetes, smoking and anticoagulant use.

**Keywords:** Cerebral amyloid angiopathy, subarachnoid hemorrhage, prognosis.

## GİRİŞ VE AMAÇ

Intrakranial kanama hastaların %80-85'inde primer, %15-20'sinde sekonder nedenlere bağlıdır. Primer intraserebral kanamaların %50'si hipertansiyonla ilişkilidir. %30'u ise serebral amiloid anjiyopatiye bağlıdır (1). Serebral amiloid anjiyopati (SAA), küçük ve orta serebral arterlerin media ve adventisia tabakasında amiloid beta-peptid (A $\beta$ ) birikimi ile tanımlanan serebrovasküler bir patolojidir(2). A $\beta$  birikiminin daha çok kortikal ve kortikosubkortikal alanlarda olduğu görülür. Temporal ve oksipital lob en çok etkilenen bölgedir (3). Demans, iskemik inme ve ensefalopati şeklinde klinik bulgu verebilir(4). SAA yaşlı popülasyondaki spontan ve antikoagülan tedaviye bağlı lobar kanamaların da en sık nedenidir (5).

SAA, gradient EKO ve susceptibility weighted imaging (SWI) Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) sekanslarında görülen serebral mikrokanamalara da neden olabilir. Serebral mikrokanamalarının sayısının fazla olması hastalığın kötü seyri hakkında bilgi verir. SAA'de iskemik beyaz cevher değişiklikleri de görülebilir. Hemorajik ve iskemik değişikliklerin, hastalardaki bilişsel fonksiyon kaybından sorumlu olduğu düşünülmektedir.

Son yıllarda yapılan çalışmalar, SAA nörogörüntüleme belirteçlerinin, intraserebral hemoraji nüksüyle yüksek oranlarda ilişkili olduğunu göstermiştir (4).

Modifiye Boston kriterlerine göre, 55 yaşın üzerinde beyinde altta yatan başka bir durumla açıklanamayan çok sayıda mikrokanama mevcutsa muhtemel SAA, tek bir kanama varsa olası SAA tanımı kullanılmaktadır (6).

Atravmatik lokalize konveksal subaraknoid kanama (cSAK), kanamanın parankim içine veya interhemisferik fissürlere yayılmadan beynin konveksitesinde lokalize olduğu, ventrikül geçişi gözlenmeyen alışılmadık bir subaraknoid kanama biçimidir. Non-anevrizmal SAK oranı yalnızca %15'tir. Bunun içinde cSAK oranı beklendiği üzere çok daha düşüktür. Venöz tromboz, sistemik lupus eritematozus, gebelik, reversibl serebral vazokonstriksiyon sendromu (RCVS), koagülopati, kokain kullanımı ve serebral amiloid anjiyopati cSAK'ye sebep olabilir (7).

Bu çalışmada Modifiye Boston kriterlerine göre muhtemel SAA tanısı alan hastalarda cSAK sıklığını ve hastalık prognozu üzerine etkisini sistematik olarak değerlendirmeyi amaçladık.

## YÖNTEM VE GEREÇLER

**Çalışma Grubu:** Çalışmamız için Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Değerlendirme Komisyonu'ndan hastaların rutin klinik bakımın bir parçası olan tıbbi kayıtlarının ve nörogörüntülemelerinin retrospektif analizi için 21.05.2020 tarihinde 80558721-050.99-E.49071 sayı numarasıyla onay alındı. Çalışmanın retrospektif dizaynı nedeniyle hastalardan bilgilendirilmiş onam formu alınmadı. Çalışma Helsinki Deklerasyonu etik standartlarına uygun olarak yapıldı. Ağustos 2016-Ağustos 2017 tarihleri arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Kliniği'nde yatarak tetkik ve tedavi edilen hastaların tıbbi kayıtları, retrospektif olarak tarandı ve Boston kriterlerine göre muhtemel SAA tanısı alan tüm hastalar çalışmaya dahil edildi. Herediter serebral amiloid anjiyopati hastaları çalışma dışı bırakıldı. Travma öyküsü olan, yakın zamanda cerrahi geçiren hastalar, çalışmadan çıkarıldı. Tüm hastaların yaş, cinsiyet, vasküler risk faktörleri, antitrombotik veya antikoagülan kullanımı semptomatik konveksal subaraknoid kanama veya intraserebral hemoraji varlığı, iskemik inme öyküsü, hematoma hacmi, başvuru NIHSS ve 3 ay sonraki mRS değerleri gibi demografik ve klinik verileri kayıt edildi. Hastalar subaraknoid kanama olan ve olmayan olmak üzere ikiye ayrıldı. Gruplar karşılaştırıldı.

**Nörogörüntüleme:** Tüm hastaların hastaneye başvuru sırasındaki beyin BT görüntüleri değerlendirildi. Eski-yeni kanamaları veya kortikal ven trombozu tespiti için fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR), difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DWI) ve gradyan EKO, T2 ağırlıklı MRG dizileri (kesit kalınlığı 5 mm) hastalarda görüntülendi. On altı hastaya (%80) semptomların başlamasından sonraki 72 saat içinde MRG yapıldı. Klinik verilere kör olan tek bir uzman (CE), cSAK'ın yerini ve derecesini, yüzeysel sideroz, eski intraparenkimal kanama (5 mm) veya mikrokanamaları (MB) değerlendirerek; modifiye

Boston kriterlerini takiben, çoklu kanamalar veya MB'ler olası CAA olarak kabul edildi. Fokal DWI MRG anormallikler, eski enfarktler/lakünler (10 mm) ve diğer morfolojik anormalliklerin varlığı ve sayısı kaydedildi. Çalışmaya alınan hastaların beyin BT'de hematoma hacmi ABC/2 yöntemi ile hesaplandı (8). Özellikle, hematomun merkezinde temsili bir kesit seçildi. Maksimum doğrusal uzunluk (A), maksimum genişlik (B) ve maksimum derinlik (C) cm cinsinden ölçüldü. Derinlik (C), hematomun görülebildiği dilim sayısının CT taramasında listelenen dilim kalınlığı ile çarpılmasıyla belirlendi. Hacmi cm<sup>3</sup> olarak elde etmek için nihai sonuç 2'ye bölündü (8).

**İstatiksel Analiz:** Çalışma verileri statistical package for the social sciences for windows (SPSS) 20 versiyonu ile değerlendirildi. Student t ve ki kare testleri parametrik ve nonparametrik verilerin karşılaştırılmasında kullanıldı. Ölçüm değerleri ortalama  $\pm$  standart sapma olarak ifade edildi. P değeri <0,05 istatistiksel olarak anlamlı değer kabul edildi.

## BULGULAR

Çalışma, modifiye Boston kriterlerine göre muhtemel SAA tanısı alan, on bir (%45,8) kadın, 24 hasta ile gerçekleştirildi. Yaş ortalaması 72,5 $\pm$ 8,79 idi. Hastaların demografik özellikleri ve medikal özgeçmişleri Tablo I'de gösterildi. On beş hastada cSAK görüldü.

Klinik semptomların başlangıcı ile BT arasında geçen süre 2 saat ile 10 gün (ortalama 29-56 saat) arasında değişmekteydi ve 22 hastada (% 92) 96 saat idi. 24 hastanın 20'sinde 1,5 T beyin MRG mevcuttu. Semptomların başlaması ile G arasındaki süre 6 saat ile 16 gün arasında değişmekteydi (ortalama 76-100 saat). SAA hastalarının 9'unda (%40,9) lobar hemoraji de mevcuttu (p=0,41). Tüm hastalar içinde lobar hemoraji %58,5 oranında görüldü. Lobar hemorajisi olan 5 hastanın antiplatelet, dört hastanın antikoagülan kullanım öyküsü mevcuttu. 6 hastanın ventrikül geçişli kanaması olduğu görüldü. Subaraknoid kanaması olan hastaların %92,9'unda, lobar hemorajisi olan hastaların ise %84,6'sında küçük damar hastalığı görüldü. Antiplatelet kullanan yedi, antikoagülan kullanan üç hastada SAK mevcuttu.

Hastaların %41,7'sinde geçirilmiş intrakranial kanama öyküsü mevcuttu. Dokuz hastanın özgeçmişinde iskemik inme vardı. On beş

(%62,5) hastada hipertansiyon, 7'sinde diabetes mellitus, 8 (%34,8) hastada dislipidemi öyküsü vardı. Hastaların %25'inde koroner arter hastalığı, %16,7'sinde sigara kullanımı mevcuttu. Kanama lokalizasyonlarına göre hastalık şiddeti, klinik sonuç karakteristikleri Tablo II'de gösterildi.

**Tablo I.** Modifiye Boston kriterlerine göre muhtemel SAA tanısı alan hastaların demografik özellikleri ve medikal özgeçmişleri.

Değişken- Klinik bulgular	Sayı-(%)
<b>Hasta Özellikleri</b>	
Toplam Hasta	24 (100)
Yaş	72,5 $\pm$ 8,8 (60-93)
Kadın	11 (46)
<b>Medikal Özgeçmiş</b>	
Hipertansiyon	15 (63)
Diyabet	7 (29)
Koroner Arter Hastalığı	6 (25)
Küçük Damar Hastalığı	21 (91)
Dislipidemi	8 (35)
Sigara Kullanımı	4 (17)
Atrial Fibrilasyon	5 (21)
Antiplatelet Kullanımı	12 (50)
Antikoagülan Kullanımı	5 (21)
Geçirilmiş İskemik İnme	9 (38)
Geçirilmiş Hemorajik İnme	10 (42)

**Tablo II.** Kanama lokalizasyonlarına göre hastalık şiddeti, klinik sonuç karakteristikleri.

Değişken - Bulgular	cSAK		Lobar Hemoraji	
	Sayı-(%)	Sayı-(%)	Sayı-(%)	Sayı-(%)
Sayı *	4 (17)	5 (21)	10 (42)	
Yaş	81 $\pm$ 9	73 $\pm$ 5	72 $\pm$ 10	
Kadın	2 (50)	2(40)	5(50)	
Ventriküle açılma	2 (50)**	1(20)	3(21)	
Hematoma Hacmi	34 $\pm$ 27	51 $\pm$ 44	30 $\pm$ 37	
Başvuru NHISS	10 $\pm$ 8	15 $\pm$ 9	7 $\pm$ 6	
3 ay Sonra mRS	4 $\pm$ 2	4 $\pm$ 2	3 $\pm$ 2	
9 ay Sonra mRS	4 $\pm$ 3	2 $\pm$ 2	2 $\pm$ 2	
Kontrol Görüntüleme süresi***	16 $\pm$ 4	15 $\pm$ 8	18 $\pm$ 10	
Kontrolde Tekrar Kanama	0	0	3(33)	

\*Çalışmadaki toplam sayı (24) içinde yüzde. \*\*Lobar hematoma gözlenmeyen cSAK (4) hastalarından 3'ünde talamik hematoma görülmüş olup 2 tanesinin ventriküle açıldığı saptanmıştır. \*\*\*kaç ay sonra kontrol görüntüleme yapıldığı gösterilmiştir.

## TARTIŞMA VE SONUÇ

Serebral amiloid anjiyopati ile birlikte cSAK görülme sıklığının 60 yaşından sonra arttığı daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir (7). Bizim çalışmamızda SAK görülen hastalarda median yaş 73 iken SAK görülmeyenlerde 68 idi. Bu durum iki şekilde açıklanabilir. İlki SAA'nın etyolojisinde yer alan; leptomeningeal arterler, arteriyoller ve de venüllerin duvarında amiloid-beta (Ab) peptid birikiminin kümülatif olarak artması ve damar

yapısının bozularak cSAK dahil tüm kanamalara eğilimin artmasıdır (3) (Resim I). İkinci olarak daha önce yapılan çalışmalarda gösterildiği üzere; cSAK'ın gençlerde daha çok gök gürültüsü baş ağrısına neden olması, ancak 60 yaş üstü popülasyonda fokal nörolojik semptomlara yol açtığı için hastaneye başvurunun daha fazla olduğu gerçeğidir (7,9).

İntraserebral hemoraji ile başvuran serebral amiloid anjiyopati hastalarında yıllık %9-16 oranında tekrar kanama gözlenebilir (10). Çalışmamızdaki 24 hastanın 10'unda geçirilmiş intraserebral hemoraji öyküsü mevcuttu. Ortalama 15±9,7 aylık takibimizde 3 hastada rekürren kanama tespit ettik. Bu kanamaların hepsinde cSAK olup hastalar parestezi şikayetiyle başvurdu. Daha önceki başvurularında lobar hematoma ve cSAK birlikteliği gösterdikleri saptandı. Semptomlarının geçici olduğu gözlemlendi. Birçok çalışmada değinilen cSAK ile geçici semptom birlikteliğinin nedeni net olarak ortaya konmamakla birlikte subaraknoid aralıkta toplanan kan birikiminin rezorbe olana kadar yayılan kortikal depresyona sebep olduğu; ancak herhangi bir elektroensefalografik veriyle desteklenmediği gösterilmiştir (Resim II). Bu durum migren aurası ile benzer mekanizmayı çağrıştırmakta olup aura-benzeri semptom olarak adlandırılır (7,11).

Biz çalışmamızda daha önce geçirilmiş iskemik inme ile cSAK ya da lobar hemoraji arasında anlamlı ilişki saptamadık. cSAK'ın iskemik inme ile ilişkisi daha önce gösterilmiş olmasına rağmen, bu ilişkinin altında yatan

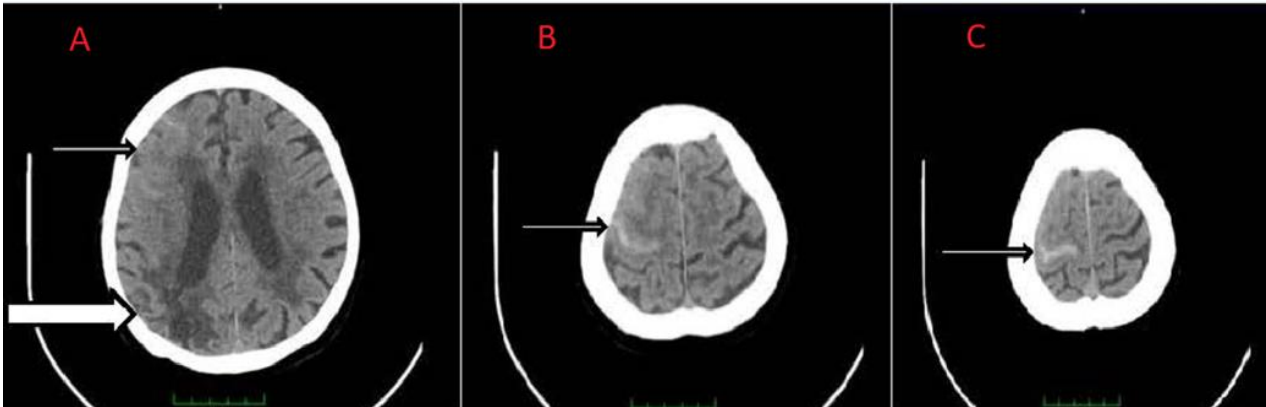
mekanizmalar halen belirsizliğini korumaktadır (9).

cSAK, lobar hemoraji ve cSAK+lobar hemorajisi olan hastalar gruplar halinde değerlendirildiğinde kanamanın ventriküle açılma oranı, kanama hacmi, üç ay ve dokuz ay sonraki mRS değerleri ile The National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) skorları arasında anlamlı fark saptamadık. Bu durum SAA'nın cSAK etyolojisinde yer aldığına daha önce belirlenmesine rağmen cSAK saptanan SAA olgularında klinik prognozun diğerlerinden farklı olmadığını göstermiştir.

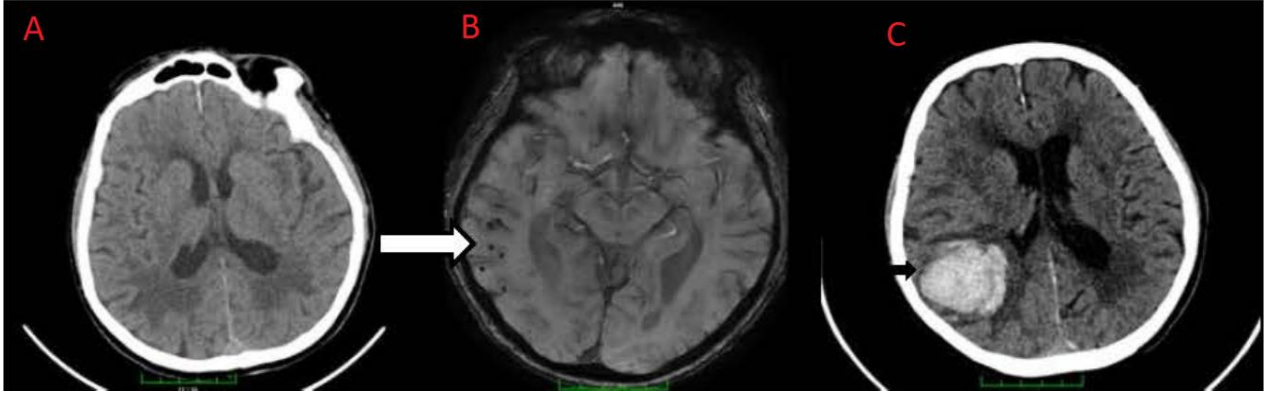
Çalışmanın kısıtlılıkları olarak, çalışmamız retrospektif dizaynda yapılmıştır. Örneklem grubumuz az sayıda hastadan oluşmaktadır.

Modifiye Boston kriterlerine göre kesin SAA tanısı için nöropatolojik tanı da gerekmektedir. Ancak çalışmamızdaki hastaların beyin biyopsisi bulunmamaktadır. Muhtemel SAA hastaları çalışmaya dahil edilmiştir. Sonraki çalışmaların Boston kriterlerine göre kesin tanı grupları üzerinde yapılması daha faydalı olacaktır.

Sonuç olarak, serebral mikrokamaların hastalık ağırlığını saptamada önemli bir belirteç ve SAA için kötü prognostik faktör olduğu bilinmektedir, bizim çalışmamıza göre cSAK'ın böyle bir prognostik değeri olmadığı gibi etyolojik olarak hipertansiyon, diyabet, koroner arter hastalığı, dislipidemi, sigara kullanımı gibi vasküler risk faktörleriyle de ilişkisi saptanmamıştır. Ancak geniş gruplu, prospektif, randomize çalışmalarla etyolojinin aydınlatılabilmesi için yeni klinik araştırmalar yapılmalıdır.



**Resim I.** Fokal motor nöbet nedeniyle acil servise başvuran 89 yaşında kadın hasta. A. Kontrastsız beyin BT'de geçirilen kanamaya bağlı ensefalomalazik alan (kalın ok), B ve C konveksal subaraknoid kanama (ince oklar).



**Resim II.** Başağrısı ve sol hemihipoestezi nedeniyle başvuran 72 yaşında erkek hasta. A. Beyin BT’de periventriküler yaygın iskemik değişiklikler, B. Aynı hastanın 5 ay sonra derin ven trombozu nedeniyle warfarin almakta iken gelişen sol hemiplejisi nedeniyle çekilen MRG’si. SWI sekansında mikrohemorajiler izlenmekte, C. Beyin BT’de lobar kanama (ince ok).

## KAYNAKLAR

1. Michael Brainin. Textbook of Stroke Medicine. Brainin M, editor. 2009.
2. Vinters H V. Cerebral amyloid angiopathy a critical review. Stroke 1987; 18(2): 311–324.
3. Gürol ME. Cerebral Amyloid Angiopathy. 2009.
4. Charidimou A, Gang Q, Werring DJ. Sporadic cerebral amyloid angiopathy revisited: Recent insights into pathophysiology and clinical spectrum. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2012; 83(2): 124–137.
5. Fric-Shamji EC, Shamji MF, Cole J, et al. Modifiable risk factors for intracerebral hemorrhage: Study of anticoagulated patients. Can Fam Physician 2008; 54(8).
6. Zhang HL. Prevalence of superficial siderosis in patients with cerebral amyloid angiopathy. Neurology 2010; 75(17): 1571.
7. Kumar S, Goddeau RP, Selim MH, et al. Atraumatic convexal subarachnoid hemorrhage: Clinical presentation, imaging patterns, and etiologies. Neurology 2010; 74(11): 893–899.
8. Sims JR, Gharai LR, Schaefer PW, et al. ABC/2 for rapid clinical estimate of infarct, perfusion, and mismatch volumes. Neurology 2009; 72(24): 2104–2110.
9. Beitzke M, Gattringer T, Enzinger C, et al. Clinical presentation, etiology, and long-term prognosis in patients with nontraumatic convexal subarachnoid hemorrhage. Stroke 2011; 42(11): 3055–3060.
10. Wilson D, Hostettler IC, Ambler G, et al. Convexity subarachnoid haemorrhage has a high risk of intracerebral haemorrhage in suspected cerebral amyloid angiopathy. J Neurol 2017; 264(4): 664–673.
11. Izenberg A, Aviv RI, Demaerschalk BM, et al. Crescendo transient aura attacks: A transient ischemic attack mimic caused by focal subarachnoid hemorrhage. Stroke 2009; 40(12): 3725–3729.

## Etik Bilgiler

**Etik Kurul Onayı:** Çalışma Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Çalışmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Sayı: 80558721-050.99-E.49071, Tarih: 21.05.2020).

**Onam:** Çalışma retrospektif olduğu için olgulardan imzalı onam alınmamıştır.

**Telif Hakkı Devir Formu:** Tüm yazarlar tarafından Telif Hakkı Devir Formu imzalanmıştır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Hakem değerlendirmesinden geçmiştir.

**Yazar Katkı Oranları:** Cerrahi ve Tıbbi Uygulamalar: ÖA, FGA, AÖÖ. Konsept: ÖA, FGA, AÖÖ. Tasarım: ÖA, FGA, AÖÖ. Veri Toplama veya İşleme: ÖA, FGA, AÖÖ. Analiz veya Yorum: ÖA, FGA, AÖÖ. Literatür Taraması: ÖA, FGA, AÖÖ. Yazma: ÖA, FGA, AÖÖ.

**Çıkar Çatışması Bildirimi:** Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

**Destek ve Teşekkür Beyanı:** Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.