

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA
NEUROLOGIA

Novos critérios diagnósticos da angiopatia amilóide cerebral: impacto na investigação etiológica de sinais neurológicos focais transitórios

Ana Rita Martins Neto

M

2023



Novos critérios diagnósticos da angiopatia amilóide cerebral: impacto na investigação etiológica de sinais neurológicos focais transitórios

Dissertação de candidatura ao grau de Mestre em Medicina, submetida ao Instituto Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

2 de Junho de 2023

Ana Rita Martins Neto

Aluna do 6º ano profissionalizante do Mestrado Integrado em Medicina

Afiliação: Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto

Endereço: Rua de Jorge Viterbo Ferreira nº 228, 4050-313 Porto

Endereço eletrónico: up201705051@icbas.up.pt | anaritamn1999@gmail.com

Orientador: Dr. Rui Jorge Rocha Felgueiras

Assistente Hospitalar Graduado de Neurologia no Centro Hospitalar Universitário de Santo António

Afiliação: Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar

Endereço: Rua de Jorge Viterbo Ferreira nº 228, 4050-313 Porto

Coorientador: Professor Doutor Luís Filipe Oliveira da Maia

Professor Associado Convidado do Instituto Ciências Biomédicas Abel Salazar

Assistente Hospitalar Graduado de Neurologia no Centro Hospitalar Universitário de Santo António

Afiliação: Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar

Endereço: Rua de Jorge Viterbo Ferreira nº 228, 4050-313 Porto

**Novos critérios diagnósticos da angiopatia amilóide cerebral: impacto na investigação etiológica
de sinais neurológicos focais transitórios**

Dissertação de candidatura ao grau de Mestre em Medicina, submetida ao Instituto Ciências
Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

Porto, 2 de Junho de 2023

Ana Rita Martins Neto

Autora: Ana Rita Martins Neto

R. J. F.

Orientador: Dr. Rui Jorge Rocha Felgueiras

L. F. Oliveira

Coorientador: Professor Doutor Luís Filipe Oliveira Maia

Agradecimentos

Gostaria de proferir os mais sinceros agradecimentos ao meu orientador, Dr. Rui Felgueiras, pela sua excecional orientação ao longo deste trabalho, honrando, assim, o compromisso inicialmente aceite. De ressaltar a sua dedicação, auxílio, prontidão de resposta, bem como o seu conhecimento sobre a temática, que foram imprescindíveis para o sucesso desta dissertação. Da mesma forma, ao Professor Doutor Luís Maia pelo interesse e vasto conhecimento acerca do assunto, fornecendo sempre *insights* valiosos que contribuíram largamente para a minha formação académica.

Ao Professor Doutor Rui Magalhães por todo o apoio na metodologia estatística adotada neste trabalho e pela disponibilidade no aperfeiçoamento do mesmo.

De igual forma, gostaria de expressar a minha profunda gratidão à Dra. Liliana Igreja, pela análise e avaliação criteriosa das ressonâncias magnéticas dos doentes neste estudo. O seu extenso conhecimento e dedicação foram fundamentais para a compreensão detalhada das imagens. Agradecer também pelas suas orientações, sugestões e assistência incansável na realização deste trabalho.

Gostaria de agradecer, ainda, a todas as pessoas que de uma forma direta ou indireta tornaram este trabalho possível e me auxiliaram na realização desta dissertação.

Resumo

Introdução: Os sintomas e sinais neurológicos focais transitórios (SNFT) são quadros clínicos breves, recorrentes e estereotipados, incluindo sintomas positivos ou negativos. A angiopatia amilóide cerebral (AAC) é uma causa rara de SNFT e com maior incidência em idosos, podendo ser diagnosticada através de critérios clínicos e radiológicos. Em 2022, os critérios usados até então foram revistos, originando os critérios de Boston 2.0. Nesta nova versão foi modificado o critério idade, os fenótipos clínicos e a possibilidade de o diagnóstico de AAC incluir unicamente alterações na substância branca, na ausência de manifestações hemorrágicas. O objetivo principal deste estudo é comparar a aplicação dos critérios de Boston versão 2.0 com os critérios 1.5, numa coorte de doentes com SNFT como apresentação clínica.

Métodos: Na presente investigação, utilizou-se uma base de dados pré-existente de um estudo sobre SNFT – *“Sintomas neurológicos focais transitórios: otimizar diagnóstico e tratamento”*. Corresponde a uma coorte hospitalar consecutiva e prospetiva de 507 doentes adultos que recorreram ao serviço de urgência (SU) do CHUdSA com SNFT no período de 1 de novembro de 2019 a 31 de março de 2021. Destes, 278 foram observados em contexto de consulta, dos quais 180 em consulta no âmbito desse estudo realizada nos primeiros 7 dias após evento. Foi realizada ressonância magnética (RM) mediante necessidade clínica. Para inclusão no presente estudo, foram selecionados pacientes com mais de 50 anos que realizaram RM. Todas as RM selecionadas foram analisadas e os doentes foram classificados à luz dos critérios 2.0 e 1.5. Foi realizada uma avaliação adicional para averiguar a distribuição topográfica das hiperintensidades da substância branca (SB) e a relação entre hipertensão arterial e as diferentes localizações dos espaços perivascularares (EPV) alargados.

Resultados: Das 110 RM realizadas, selecionaram-se os 70 doentes com mais de 50 anos. Devido a questões técnicas e de co-patologia, 7 doentes foram excluídos (n=63). Em 3 doentes foi realizado outro diagnóstico de causa atribuível, que não a AAC. Após a classificação de acordo com ambos os critérios, verificou-se que nenhum doente apresentava qualquer tipo de critério de diagnóstico segundo os critérios 1.5. Em contrapartida, 27 (45,0%) doentes estavam incluídos no diagnóstico possível de AAC e 33 (55,0%) doentes não apresentavam diagnóstico segundo os critérios 2.0. Nos novos diagnósticos possíveis de AAC (n=27), verificou-se que nenhum apresentava marcadores hemorrágicos e que a inclusão neste grupo se devia à presença de marcadores não hemorrágicos, nomeadamente as hiperintensidades da SB em *multispot* (92,6%) e EPV alargados proeminentes no CS (44,4%). Da avaliação adicional realizada não se constatou uma distribuição preferencial topográfica nos doentes com diagnóstico possível de novo ou uma relação entre a presença de hipertensão arterial e a localização dos EPV (p=0.107 vs. p=1.000).

Conclusão: O estudo realizado revelou que os marcadores não hemorrágicos assumidos nos critérios 2.0 se associam a um número elevado de novos diagnósticos de AAC em doentes com SNFT. Consideramos, contudo, que a baixa especificidade dos marcadores não hemorrágicos pela sua associação a outras patologias e mesmo a dificuldade na contabilização das lesões da SB, levanta questões sobre a sua aplicabilidade na prática clínica.

Palavras-chave: Sinais neurológicos focais transitórios; angiopatia amilóide cerebral; critérios de Boston 2.0; Espaços perivasculares centro semioval; Hiperintensidades da substância branca em padrão *multispet*

Abstract

Introduction: Transient focal neurological episodes (TFNE) are brief, recurrent and stereotyped clinical manifestation, including positive or negative symptoms. Cerebral amyloid angiopathy (CAA) is a rare cause of TFNE being more incident in the elderly and can be diagnosed using clinical and radiological criteria. In 2022, the criteria used until then were revised, originating the Boston 2.0 criteria, allowing the diagnosis of possible CAA in patients older than 50 years, with cognitive decline, dementia or TFNE, without hemorrhagic markers that present only white matter lesions. The main objective of this study was to compare the applicability of the Boston criteria version 2.0 with the previous 1.5 criteria, within the same population of patients with TFNE as clinical presentation.

Methods: In the present investigation, we used a pre-existing database from a study on TFNE - *“Sintomas neurológicos focais transitórios: otimizar diagnóstico e tratamento”*. It corresponds to a consecutive and prospective hospital cohort of 507 adult patients who recurred to the emergency department of CHUdSA with TFNE in the period from November 1, 2019 to March 31, 2021. Of these, 278 were seen in a neurological appointment, in which 180 in a study appointment within the first 7 days after the event. Magnetic resonance imaging (MRI) was performed as clinically needed. For inclusion in the present study, patients who underwent MRI and had more than 50 years were selected. All selected MRIs were analyzed, and patients were classified as according to the criteria 2.0 and 1.5. Further evaluation was performed to investigate the topographic distribution of white matter (WM) hyperintensities and the relationship between hypertension and the different locations of enlarged perivascular spaces (PVS).

Results: Among 110 MRI performed, 70 corresponded to patients over 50 years of age. Due to technical and co-pathology issues, 7 patients were excluded (n=63). In 3 patients, another diagnosis, that wasn't CAA, was established. After classifying the patients according to both criteria, it was found that none of the patients presented any type of diagnosis according to criteria 1.5. In contrast, 27 (45,0%) patients were included in the possible diagnosis of AAC, and 33 (55,0%) patients did not have a diagnosis according to criteria 2.0. Among patients with possible diagnosis of CAA (n=27), it was verified that none presented haemorrhagic markers and that the inclusion in this group was due to the presence of non-haemorrhagic marker, such as hyperintensities of the WM in multispot (92.6%) and prominent enlarged PVS in the centrum semiovale (44.4%). From the additional assessment performed, there was no topographic preferential distribution in patients with new possible diagnosis or a relationship between the presence of hypertension and the location of PVS.

Conclusion: This study revealed that non-hemorrhagic markers in MRI were associated with a significant higher number of possible new diagnoses of CAA. However, their low specificity due to

common association with other pathologies and uncertainty in counting confluent lesions in the WM raises questions about their applicability in clinical practice.

Keywords: Transient focal neurological episodes; cerebral amyloid angiopathy; Boston 2.0 criteria; Perivascular spaces in the centrum semiovale; White matter hyperintensities in a multispot pattern

Lista de abreviaturas

AAC - Angiopatia amilóide cerebral
ACys - Amiloidose por cistatina C
AGel - Amiloidose por gelsolina
AIT - Acidente isquémico transitório
AL - Amilóide de cadeias leves
ApoE - Apolipoproteína E
APP - Proteína precursora amilóide
APrP - Amiloidose por proteína priónica
ATTR - Amiloidose por transtirretina
A β a - Amiloidose por β amilóide
CHUdSA - Centro Hospitalar Universitário de Santo António
CS - Centro semioval
ECG - Eletrocardiograma
EEG - Eletroencefalograma
EPV - Espaços perivasculares
GB - Gânglios da base
HIC - Hemorragia intracerebral
HICL - Hemorragia intracerebral lobar
HSaC - Hemorragia subaracnoideia da convexidade
LCR - Líquido cefalorraquidiano
RM - Ressonância magnética
SB - Substância branca
SNFT - Sintomas e sinais neurológicos focais transitórios
SSC - Siderose superficial cortical
SU - Serviço de Urgência

List of abbreviations

CAA - Cerebral amyloid angiopathy

PVS - Enlarged perivascular spaces

SWI - Susceptibility-Weighted Imaging

TFNE - Transient focal neurological episodes

WM - White matter

Índice

Agradecimentos	i
Resumo	ii
Abstract	iv
Lista de abreviaturas	vi
List of abbreviations	vii
Lista de tabelas.....	ix
Lista de figuras	x
Introdução.....	1
Métodos.....	5
Resultados.....	7
Discussão.....	9
Conclusão	12
Tabelas	13
Tabela I.....	13
Tabela II.....	14
Tabela III.....	15
Tabela IV	16
Tabela V	17
Figuras.....	18
Figura 1	18
Figura 2	19
Figura 3	20
Figura 4	21
Figura 5	22
Apêndice	23
Apêndice I	23
Apêndice II	24
Apêndice III	25
Apêndice IV	26
Referências.....	28

Lista de tabelas

Tabela I – Descrição das características demográficas e clínicas dos doentes de acordo com o diagnóstico de AAC segundo os critérios de Boston 2.0.

Tabela II – Descrição das características imagiológicas da amostra estudada

Tabela III - Descrição das características imagiológicas do subgrupo de doentes que possui um diagnóstico possível apenas com os critérios 2.0.

Tabela IV- Caracterização da distribuição das hiperintensidades de substância branca e dos doentes que possuem a mesma quantidade de espaços perivasculares no centro semioval e gânglios da base no subgrupo de diagnóstico possível

Tabela V – Comparação da presença de hipertensão arterial com a localização de espaços perivasculares alargados proeminentes, nos doentes com diagnóstico possível de AAC de novo.

Lista de figuras

Figura 1: Imagens axiais ponderadas em SWI (A-C) e T2* (D e E). Estão incluídos nos critérios de Boston os marcadores hemorrágicos, nos quais integram as microhemorragias lobares (A-C), hemorragias lobares (círculo - C) e siderose superficial cortical (círculo - A). Outros exemplos ilustrativos de lesões hemorrágicas não lobares, talâmica (seta - D) e infratentorial (seta - E).

Figura 2: Fluxograma ilustrativo do processo de inclusão e exclusão dos doentes no estudo.

Figura 3: Classificação da amostra estudada (n=60) segundo os critérios 1.5 e 2.0.

Figura 4: Imagens axiais ponderadas em T2 (A) e T2/FLAIR (B e C), ilustrando os marcadores não hemorrágicos incluídos nos critérios 2.0: a proeminência de espaços perivasculares alargados nos centros semiovais (>20) (A) e as múltiplas hiperintensidades da substância branca, com localização subcortical e multifocal (B e C).

Figura 5: Imagens axiais ponderadas em T2 (A) e coronais em T2/FLAIR (B e C). Exemplo ilustrativo de doente que, apesar da ausência de marcadores hemorrágicos, cumpriu critérios de angiopatia amiloide cerebral possível à luz dos novos critérios imagiológicos: proeminência de espaços perivasculares alargados nos centros semiovais (grau 3) (A) e pequenas hiperintensidades multifocais dispersas pela substância branca subcortical dos hemisférios cerebrais (>10) (B e C).

Introdução

Os sintomas e sinais neurológicos focais transitórios (SNFT) consistem em quadros clínicos de origem neurológica localizados, breves, recorrentes e estereotipados. Tal como o nome indica, têm um início agudo e são transitórios, regredindo na totalidade num período inferior a 24 horas. O espectro clínico pode englobar tanto sintomatologia positiva, tal como acontece habitualmente nas auras visuais ou crises epiléticas, como sintomatologia negativa, como por exemplo parestesia no acidente isquémico transitório (AIT). A compreensão das causas das síndromes neurológicas transitórias e da sua fenomenologia pode auxiliar o diagnóstico, estadiamento e tratamento dessas condições de uma forma mais eficaz. As causas mais frequentes incluem diversas síndromes neurológicas transitórias nomeadamente o acidente isquémico transitório, a enxaqueca com aura, as crises epiléticas parciais, a encefalopatia hipoglicémica, a síndrome de hiperventilação, a amnésia global transitória, a narcolepsia ou as parassónias. Assim se entende que os SNFT são uma entidade muito frequente e desafiante na prática clínica, visto que uma grande maioria dos doentes é observada numa fase assintomática.¹⁻⁷ Etiologicamente menos comuns listam-se a esclerose múltipla, discinesias paroxísticas ou a angiopatia amilóide cerebral com os designados “*amyloid spells*”. Assim, elementos como a correlação dos sintomas com o território vascular, pródromos, estímulos, sintomas motores, confusão e comportamento durante o sono revelam-se imprescindíveis na abordagem e direcionamento correto do diagnóstico.¹

A angiopatia amilóide cerebral (AAC) é uma doença de pequenos e médios vasos, que cursa com deposição de material amilóide na vasculatura cerebral. A sua incidência está intimamente associada ao envelhecimento, sendo incomum em doentes com uma idade inferior a 60 anos, havendo uma igual predominância em ambos os sexos.⁸ Em doentes idosos a prevalência de AAC é superior nos que possuem demência. Desta forma, AAC apresenta-se como um importante fator contribuidor para o declínio cognitivo relacionado com a idade. Podemos, ainda, identificar esta como causa principal de hemorragia intracerebral lobar (HICL) no idoso.⁹⁻¹¹

Primeiramente, é fundamental esclarecer que a AAC é classificada de acordo com o tipo de proteína amilóide envolvida e que cada proteína terá um fenótipo clínico específico associado. Podemos elencar os seguintes tipos de amiloidose, tendo em conta a deposição das proteínas implicadas: amiloidose por cistatina C (ACys), amiloidose por proteína priónica (APrP), amiloidose por Abri/Adan, amiloidose por transtirretina (ATTR), amiloidose por gelsolina (AGel), amilóide de cadeias leves (AL) e a amiloidose por β amilóide (A β a). Podemos dividir este último tipo de AAC de

acordo com o seu padrão de hereditariedade. A forma mais comum é a esporádica, estando esta fundamentalmente associada ao envelhecimento ou à doença de Alzheimer esporádica. Noutro espectro, temos diversas formas genéticas associadas, tais como hemorragia cerebral hereditária com amiloidose do tipo holandês - E693Q, italiana - E693K, ártico- E693G ou Iowa - E694N.¹²⁻¹⁵ A AAC esporádica com deposição de β amilóide ($A\beta$) é a mais frequente dentre as diversas entidades referidas e é subtipo sobre o qual os critérios de Boston 2.0 incidem.

Tal como mencionado, os vasos leptomeníngeos e corticais dos lobos cerebrais são os locais mais comumente afetados pela AAC. Relativamente à predominância local, o lobo occipital é o mais frequentemente atingido, sendo muito raramente observado nos gânglios da base (GB), tálamos, tronco cerebral ou substância branca (SB). A gravidade da patologia em questão é ditada pela quantidade de deposição de proteína β amilóide presente. Nos casos de AAC ligeira, apenas uma pequena proporção de vasos leptomeníngeos ou corticais superficiais é atingida, ao passo que na AAC grave a maioria das pequenas artérias e arteríolas estão afetadas. A patogénese da AAC não é totalmente compreendida, pensando-se que numa grande maioria dos casos seja provocada por uma produção anormal ou uma *clearance* inadequada da proteína β amilóide (através de alterações na barreira hematoencefálica ou sistema linfático), devido à degradação da proteína precursora amilóide (APP). Isto irá levar a uma consequente agregação e acumulação nas paredes das artérias. Inicialmente o componente amilóide vai-se depositando focalmente na membrana basal externa dos vasos, na camada adventícia. Com a progressão da doença existirá uma degeneração das células musculares lisas da camada média resultantes da concentração elevada de amilóide. Em casos extremos, as arteríolas ou pequenas artérias podem ter a sua parede substituída na íntegra por este componente, com exceção das células endoteliais. Todas estas alterações originam vasculopatias geralmente associadas à AAC grave com alterações da camada íntima, degeneração hialina, dilatação microaneurismática e necrose fibrinóide.^{6, 12, 16-18}

As alterações fisiopatológicas irão condicionar diversas características clínicas, sendo a hemorragia intracerebral espontânea lobar a manifestação mais comumente associada à AAC. Contudo, é também muito típica a presença de microhemorragias corticais/ cortico-subcorticais, siderose superficial cortical/ hemorragias subaracnoideias da convexidade, alterações da substância branca e raramente processos inflamatórios secundários a AAC.^{12, 14} As microhemorragias corticais associadas à AAC apresentam uma distribuição lobar, ocorrendo preferencialmente em regiões com elevada concentração de depósitos amilóides. Como seria expectável, o risco de hemorragias lobares sintomáticas futuras aumenta substancialmente na presença de microhemorragias.¹⁹⁻²² A siderose superficial cortical (SSC) e as hemorragias subaracnoideias da convexidade (HSaC) estão

intimamente relacionadas, visto que ambas as condições se podem originar entre si. Adicionalmente, a SSC é muito prevalente na AAC, ocorrendo em indivíduos com uma quantidade menor de microhemorragias corticais e mais frequentemente se apresentam clinicamente sob a forma de SNFT. A causa explicativa para tal facto prende-se pela depressão de propagação cortical, originada pela deposição de ferro.^{3, 8, 17, 23, 24} As alterações da substância branca resultam de hipoperfusão cerebral ou oclusão de pequenos vasos. Estas lesões podem ser visualizadas como hiperintensidades nas imagens ponderadas em T2, geralmente occipitais, na ressonância magnéticas (RM), compatíveis com a predileção para as regiões cerebrais posteriores da patologia em questão (Figura 1).²⁵⁻²⁷ A demência é uma possível manifestação clínica, especialmente em casos da AAC grave, estando associada a um desempenho comprometido em domínios cognitivos específicos, sobretudo na velocidade de processamento, memória episódica e memória semântica, independentemente da idade, sexo ou educação.^{14,28} Os processos inflamatórios secundários a AAC relacionam-se com reações imunitárias de células da linhagem mieloide, nomeadamente monócitos e macrófagos. Isto irá originar uma inflamação acentuada, resultando numa leucoencefalopatia subaguda caracterizada por lesões assimétricas da substância branca hiperintensas nas imagens ponderadas em T2 de RM e por um aumento de anticorpos anti-A β no líquido cefalorraquidiano (LCR).^{12, 29-31} Através de estudos recentes, verificou-se que o declínio cognitivo, a demência e os sintomas neurológicos focais transitórios, para além da HICL, são fenótipos clínicos de extrema relevância e importância no diagnóstico da patologia em questão.^{14, 15, 32}

Existem diversos fatores de risco conhecidos que predis põem ao desenvolvimento de AAC, podendo estes serem divididos em genéticos e não genéticos. A progressão da idade é um fator de risco não genético determinante para o desenvolvimento de AAC, sendo raramente relatada antes da sexta década de vida.³³ Dentro dos fatores genéticos, para além dos genes envolvidos nos casos anteriormente mencionados de AAC hereditária, podemos incluir o gene Apolipoproteína E (ApoE), nomeadamente os alelos $\epsilon 4$ e $\epsilon 2$. Estes alelos aumentam o risco de HICL associada a AAC, relacionam-se com a gravidade clínica e estão também associados a uma idade mais precoce de primeira HICL, maior probabilidade de expansão do hematoma e maior risco de recorrência. Além disso, as duas variantes alélicas interagem levando a um início mais precoce da doença e o maior risco de recorrência de HICL.³⁴⁻³⁹ De igual forma, é fundamental ressaltar que a hipertensão, apesar de não ser considerada um fator de risco para o desenvolvimento de AAC, pode aumentar o risco de HICL secundária à AAC. De facto, num estudo de coorte multicêntrico em pacientes com HICL espontânea verificou-se que a prevalência de hipertensão na HICL relacionada com AAC era significativamente menor do que na hemorragia intracerebral (HIC) não relacionada com AAC.^{40, 41}

Em adição, foi relatada também uma prevalência significativamente maior de hipertensão nos doentes com AAC e HICL em comparação com os sem HICL, sugerindo um papel importante da hipertensão no desenvolvimento da HICL relacionada com AAC.⁴²

Relativamente ao diagnóstico definitivo de AAC, é requerido um exame histopatológico completo do tecido cerebral no doente *post-mortem*. Neste sentido, foram publicados pela primeira vez em 1995 um conjunto de critérios clínicos e radiológicos, os critérios de Boston³⁴, com o propósito de realizar um diagnóstico de AAC no doente *ante-mortem*. Foram definidas 3 possibilidades baseadas na localização, número de hemorragias cerebrais e presença de amostra anatomopatológica: a AAC possível – hemorragia unilobar, cortical ou cortico-subcortical e ausência de outra causa de hemorragia; AAC provável – hemorragias múltiplas nas regiões lobar, cortical ou cortico-subcortical; AAC provável com amostra anatomopatológica – hemorragia lobar, cortical ou subcortical na presença de amostra histopatológica (através de biópsia cortical ou hematoma excisado). Em 2010, foram adicionados os seguintes critérios: na AAC provável a presença de hemorragia unilobar, cortical, ou cortico-subcortical e focal ou siderose superficial disseminada e na AAC possível a existência de siderose superficial focal ou disseminada sem outra causa explicável para a siderose, alterando a denominação para critérios de Boston modificados. Com esta alteração a sensibilidade dos critérios aumentou de 89,5% para 94,7%, e a especificidade foi de 81,2%.²³ No ano de 2022 os critérios de AAC foram revistos e validados, originando, assim, os critérios de Boston versão 2.0.⁴³ Estes últimos permitem a realização de um diagnóstico de AAC possível em doentes com mais de 50 anos, alterações na substância branca (espaços perivasculares visíveis no centro semioval ou hiperintensidades dispersas num padrão *multispot*) mesmo sem evidência de manifestações hemorrágicas.

Atualmente, não se encontram disponíveis terapias modificadoras de doença para a AAC. No caso de hemorragia intracerebral lobar é possível a realização de procedimentos neurocirúrgicos, especialmente a evacuação de hematomas, com um período peri e pós operatório mais seguro, eficaz e com menos intercorrências do que o relatado anteriormente.⁴⁴ No caso de leucoencefalopatia subaguda associada a inflamação relacionada com AAC foi comprovada resposta a tratamento imunossupressor.^{29, 45, 46}

Métodos

Coorte “SNFT”

Na presente investigação foi usada uma base de dados pré-existente de um trabalho de investigação sobre SNFT – *“Sintomas neurológicos focais transitórios: otimizar diagnóstico e tratamento”*. Corresponde a uma coorte hospitalar consecutiva e prospetiva de doentes adultos que recorreram ao SU do CHUdSA com SNFT. O estudo decorreu entre 1 de novembro 2019 e 31 de março 2021. No total de 520 episódios de recorrência ao SU com SNFT (correspondentes a 507 doentes), 278 doentes foram observados posteriormente em contexto de consulta, dos quais 180 no âmbito de uma consulta de estudo na primeira semana de sintomas (Figura 2).

Exames/Investigação Clínica

Nos doentes com observação presencial no contexto do estudo foram realizados os exames complementares de diagnóstico necessários para esclarecimento da etiologia. Nos casos de suspeita de AIT foi sempre realizado eco-Doppler dos vasos do pescoço e transcraniano e eletrocardiograma (ECG). Nos casos de suspeita de epilepsia foi realizada RM craniana e eletroencefalograma (EEG). Nos casos de SNFT com etiologia desconhecida realizaram-se RM craniana, EEG, ECG e eco-Doppler dos vasos do pescoço e transcraniano.

Diagnóstico

Após a consulta de seguimento os doentes foram agrupados de acordo com os seguintes diagnósticos: crise epiléptica, aura de enxaqueca, acidente isquémico transitório, síndrome vertiginosa, SNFT de etiologia indeterminada e outros.

Coorte sub-estudo AAC

Para inclusão neste estudo particular, selecionaram-se os doentes com realização de RM e idade superior a 50 anos, de acordo com a idade mínima de inclusão para possível AAC segundo os critérios de Boston 2.0.⁴³ Todas as RM's selecionadas para este estudo foram analisadas por uma interna de formação específica em Neurorradiologia. Além dos critérios estabelecidos, foi também realizada uma avaliação adicional para investigar a distribuição topográfica das hiperintensidades de substância branca. Essa avaliação envolveu o cálculo do score occipital e frontal em cada uma das regiões e a sua consequente subtração para determinar a predominância. Esse procedimento adicional foi conduzido para obter uma compreensão mais abrangente da distribuição das hiperintensidades de substância branca. De igual forma, foram avaliados os graus de espaços perivasculares alargados dos gânglios da base para posterior comparação com os espaços perivasculares alargados do centro semioval, inicialmente avaliados. Adicionalmente, foi estudada

a relação entre a hipertensão arterial e as diferentes localizações dos espaços perivasculares alargados.

Definições

(Consultar Apêndice I)

Análise estatística

Na análise descritiva foram utilizadas proporções para descrever as variáveis qualitativas, média e desvio-padrão para as variáveis quantitativas contínuas com distribuição normal. Na comparação de uma variável quantitativa contínua de distribuição normal com uma qualitativa utilizou-se o teste t-independente. Ao estudar a relação entre variáveis qualitativas, utilizou-se o teste do Qui-quadrado ou o teste exato de Fisher, quando adequado. Considerou-se um resultado significativo para um valor de $p < 0,05$. A análise estatística foi realizada com o Statistical Package for Social Sciences, SPSS® versão 29.

Autorização Institucional e Ética

O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética para a Saúde do Centro Hospitalar Universitário do Santo António e obteve aprovação por parte do Departamento de Ensino, Formação e Investigação e por parte do Conselho de Administração do CHUdSA

Resultados

Entre 1 de novembro 2019 e 31 de março foram realizadas 278 consultas (180 do estudo, restantes por rotina) de doentes com SNFT. Deste grupo de doentes foram realizadas 110 RM cerebral, 70 das quais em adultos com mais de 50 anos. Após revisão imagiológica foram excluídos 7 doentes (14,3%): 2 por apresentarem lesões tumorais intra-axiais e 5 por questões técnicas na interpretação da imagem (artefactos de movimento ou ausência de ponderação de suscetibilidade (SWI) ou T2* e/ou axiais ponderadas em T2). Em 3 dos 63 doentes selecionados, foi realizado outro diagnóstico de causa atribuível, que não a AAC, nomeadamente 2 por malformação venosa cavernosa e 1 por hemorragia subaracnoideia perimesencefálica por aneurisma do topo da artéria basilar. Os restantes 60 doentes foram classificados de acordo com os critérios 2.0 de Boston e também segundo os critérios modificados ou 1.5 da AAC.

A idade média foi de $69,9 \pm 10,7$ anos, sendo 48,3 % (n=29) dos doentes homens.

No global, em termos de fatores de risco cardiovasculares, 67,1% (n=37) dos doentes apresentavam hipertensão arterial, 21,7% (n=13) antecedentes de doença cerebrovascular, 6,7% doença cardíaca isquémica, 3,3% (n=2) fibrilhação auricular, 15% (n=9) tinham diabetes mellitus, 46,7% (n=28) tinham dislipidemia e 18,3% (n=11) eram fumadores (Tabela I). Dividindo os grupos de acordo com diagnóstico Boston 2.0 (ter ou não ter critérios para AAC), não houve diferença na distribuição das comorbilidades supramencionadas, da proporção do sexo ou diferença na idade média dos doentes. Em termos de distribuição em grupos de diagnóstico, do global de 60 doentes, 35% (n=21) dos doentes tiveram um AIT, 23,3% (n=14) uma crise epilética, 10,0% (n=6) um SNFT sem etiologia (ANT), 15% (n=9) síndromes vertiginosas, 10% (n=6) aura e 6,7% (n=4) outros diagnósticos. (Tabela I).

De acordo com os critérios de Boston 2.0 verificou-se diagnóstico possível em 45,0% (n=27), ausência de diagnóstico em 55,0% (n=33) dos casos e nenhum doente apresentou diagnóstico provável. No que toca aos critérios 1.5 verificou-se que nenhum doente apresentava qualquer tipo de diagnóstico possível ou provável (Figura 3). Podemos inferir que a percentagem de diagnósticos possíveis incrementou 45,0% do critério 1.5 para o de Boston 2.0.

Relativamente às características imagiológicas da amostra global, nenhum doente apresentou siderose superficial cortical. Avaliando a classificação atribuída aos doentes estudados (n=60), segundo os critérios de Boston 2.0, podemos constatar que os 27 doentes que entravam no diagnóstico, nomeadamente o diagnóstico possível, se incluíam neste grupo devido à presença de

marcadores não hemorrágicos, nomeadamente as hiperintensidades da substância branca em *multispot* (92,6%) e EPV alargados proeminentes no CS (44,4%) e não apresentando qualquer tipo de lesão hemorrágica. (Tabela III).

Não houve nenhum diagnóstico possível ou provável segundo os critérios 1.5 dado que, mesmo os doentes com lesões hemorrágicas lobares, apresentavam concomitantemente lesões hemorrágicas profundas. A necessidade de assumir as hemorragias lobares como critério de diagnóstico implicava que estas fossem estritamente lobares, impedindo que esses doentes cumprissem critérios de diagnóstico.

Da avaliação adicional realizada e não incluída nos critérios de Boston 2.0, investigou-se a distribuição topográfica das hiperintensidades de substância branca, havendo uma preferência para localização frontal. De igual forma, não se observou uma associação entre um número igual de espaços perivasculares alargados no centro semioval e nos gânglios da base e a presença de um diagnóstico possível ($p=0.236$) (Tabela IV). Por fim, também não foi encontrada qualquer tipo de relação entre a presença de hipertensão arterial prévia e a localização dos EPV alargados proeminentes, quer do centro semioval ($p=0.107$), quer dos gânglios da base ($p=1.000$) (Tabela V).

Discussão

Com a realização deste estudo foi possível verificar que os marcadores não hemorrágicos, nomeadamente as hiperintensidades subcorticais da substância branca em padrão de *multispot* e os espaços perivasculares alargados proeminentes no centro semioval, estão associados a uma taxa significativa (45,0%) de novos diagnósticos possíveis de AAC. Estes achados levam-nos a considerar que os novos critérios diagnósticos sejam menos específicos. Adicionalmente, os marcadores implicados são altamente inespecíficos, tornando difícil uma associação confiável entre a sua presença nos exames de imagem e um diagnóstico de AAC, mesmo que apenas “possível”.

De acordo com a literatura, a prevalência das hiperintensidades subcorticais da substância branca aumenta com a idade e está associada a fatores de risco cardiovasculares tais como, diabetes, hipertensão arterial, antecedentes de doença cerebrovascular e hábitos tabágicos.⁴⁷⁻⁵⁰ Visto que a AAC se encontra fortemente associada ao envelhecimento e, ainda, considerando que nesta faixa etária a presença concomitante de inúmeras comorbilidades aumenta significativamente, é questionável se o valor obtido deste marcador não hemorrágico não possa ser atribuído às comorbilidades e idade avançada em detrimento da presença de AAC na realidade. De facto, a idade média dos doentes neste estudo foi de 69,9 (± 10.6) anos e mais de metade dos doentes observados possuíam hipertensão arterial. Adicionalmente, por ser um marcador inespecífico existem inúmeros estudos que comprovam a relação entre a sua presença e diversas co-patologias.^{51, 52} Podemos encontrar na literatura um estudo que comprovou a relação das hiperintensidades da substância branca com a certeza diagnóstica de AIT's⁵³, independentemente de fatores de risco cardiovasculares. Atendendo sobretudo à relação das alterações da substância branca com idade e hipertensão e de se poderem associar a várias outras patologias, inferimos que existem outras razões para além da AAC que podem cursar com este padrão imagiológico. Isto torna estes novos critérios pouco específicos, aumentando assim o risco de “falsos positivos” numa doença sem tratamento e de prognóstico incerto. Similarmente, apesar de estar descrito na literatura uma distribuição occipital preferencial das hiperintensidades da substância branca na presença de AAC^{25, 26}, tal não se verificou no nosso estudo. Aliás, de todos os 27 doentes com diagnóstico possível, apenas 1 apresentou uma distribuição occipital.

Relativamente ao outro marcador não hemorrágico, tem vindo a ser descrita a associação entre a presença de espaços perivasculares alargados proeminentes no centro semioval e o envelhecimento, hipertensão arterial e a uma taxa de filtração glomerular baixa.^{54, 55} Tal como já referido, e tendo em conta as características epidemiológicas da patologia em causa, é discutível se o valor obtido desse marcador não hemorrágico seja resultado das comorbilidades e da idade

avançada ao invés da presença real de AAC. Apesar disso, por não termos encontrado valores semelhantes dos EPV proeminentes nos CS e GB, suspeitamos que estas alterações não possam ser completamente atribuíveis ao avanço da idade. Estudos anteriores, tornam evidente uma associação entre este marcador não hemorrágico e as doenças de pequenos vasos cerebrais⁵⁶. De entre as manifestações de doenças de pequenos vasos cerebrais podemos elencar a aterosclerose (dependente de fatores de risco cardiovasculares), a angiopatia amilóide cerebral, CADASIL, CARASIL, acidentes vasculares cerebrais lacunares, acidentes isquémicos transitórios, doença de Fabry, entre muitas outras causas.^{57, 58} Apesar de existirem estudos promissores que estabelecem uma relação entre a presença de AAC e de EPV no CS e entre a arteriopatia hipertensiva e os EPV nos GB⁵⁹⁻⁶¹, muitos apresentam limitações tais como ausência de confirmação anatomopatológica, viés de seleção, aplicação do estudo a uma população apenas com HIC como manifestação clínica. Aliás, do nosso estudo, apesar de não ter sido estabelecida uma relação entre a presença de hipertensão arterial e a localização dos espaços perivasculares, depreendemos que existe uma probabilidade maior de haver uma associação entre esta patologia e os espaços perivasculares do CS. Em contrapartida, diversas evidências afirmam que haja uma correlação, causa comum e influência muito forte entre os EPV alargados do CS e dos GB, não fazendo referências a fisiopatologias diferentes que justifiquem as patologias acima mencionadas.^{56, 62-64}

Ainda que tenha sido replicado o protocolo aplicado para a realização dos critérios de Boston 2.0, constatarem-se incertezas inerentes à avaliação imagiológica dos espaços perivasculares alargados e das lesões de substância branca, mais especificamente na sua correta contabilização e, particularmente, quando confluentes, levantando sérias questões de aplicabilidade destes critérios imagiológicos na prática clínica, como já descritos na literatura.⁶⁵

Tendo em conta o supramencionado é necessário ter cautela ao incluir estes marcadores não hemorrágicos no diagnóstico da AAC, visto que podem ter sérias implicações na prática clínica. É muito frequente que os doentes com suspeita clínica de AAC apresentem outras comorbilidades. A fim da implementação de uma prática clínica holística e centrada no doente, assegurando, sempre, as melhores abordagens e tratamentos, é fundamental que o profissional de saúde faça a gestão terapêutica otimizada dos seus doentes. A título de exemplo, aquando da atribuição de um diagnóstico possível de AAC concomitante a uma fibrilação auricular prévia, será necessário um controlo rígido do risco hemorrágico e embólico desse paciente¹⁴, podendo mesmo levar à tomada de decisão de alteração da terapêutica. Desta forma, na ausência de critérios imagiológicos hemorrágicos, mesmo perante um diagnóstico possível de AAC (baseado em doença da SB) parece-nos inadequado que um doente com fibrilação auricular seja privado de hipocoagulação pelo receio do risco hemorrágico. Devido à possibilidade de diagnósticos incorretos, os danos causados podem superar os benefícios potenciais.

Adicionalmente, com a falta de especificidade destes marcadores podemos ter um aumento de falsos positivos, que irá gerar ansiedade desnecessária para o doente relacionada à atribuição de um diagnóstico. Um diagnóstico equivocado pode acarretar inúmeras consequências adversas tanto do ponto de vista físico quanto emocional para os pacientes. É importante salientar que tais consequências assumem uma relevância ainda mais significativa quando consideramos a ausência de recursos terapêuticos conhecidos para lidar com a AAC. A sensação de impotência perante a falta de opções de tratamento irá originar uma frustração adicional aos pacientes, levando a uma incerteza e preocupação constante com o seu estado de saúde.⁶⁶

Como limitações deste estudo elencamos as dificuldades técnicas e consequente subjetividade da avaliação imagiológica das lesões de substância branca e espaços perivasculares. Consideramos útil que haja no futuro uma validação destes cálculos por outro neurorradiologista experiente. Outro aspecto a considerar é o tipo de seleção de doentes que realizaram RM no âmbito do estudo previamente realizado. Ou seja, foram feitas RMs sobretudo a crises epiléticas e a SNFT sem etiologia. É possível, por isso, que outros doentes com diagnóstico clínico de “AIT”, a maior parte dos quais com fatores de risco como hipertensão arterial, pudessem também apresentar as alterações imagiológicas e contribuir para um número ainda maior de AAC possível segundo os novos critérios.

Em suma, são necessários estudos adicionais para uma melhor compreensão da relação entre os marcadores não hemorrágicos e a AAC, bem como para aprimorar os critérios diagnósticos para que possam ser consequentemente aplicados na prática clínica de uma forma segura e eficaz. Propomos assim um seguimento destes doentes a longo prazo para averiguar quantos terão hemorragias cerebrais no futuro, além de eventualmente um estudo adicional com estes doentes para tentar confirmar, através de um biomarcador imagiológico (PET) ou bioquímico (LCR), qual a real presença de patologia amilóide nos vasos.

Conclusão

O estudo realizado revelou que os marcadores não hemorrágicos, nomeadamente as hiperintensidades subcorticais da substância branca em padrão de *multispot* e os espaços perivasculares alargados proeminentes no centro semioval, são comuns nos doentes com SNFT e associam-se a um maior número de novos diagnósticos possíveis de AAC. No entanto, esses achados levantam questões sobre a especificidade dos critérios diagnósticos atuais, uma vez que os marcadores são altamente inespecíficos e podem estar relacionados a outras condições patológicas como hipertensão ou mesmo apenas ao envelhecimento.

Além disso, são levantadas questões sobre a aplicabilidade desses critérios imagiológicos na prática clínica devido às incertezas na contabilização de lesões, particularmente quando confluentes.

Portanto, é necessário ter cautela ao utilizar esses marcadores não hemorrágicos no diagnóstico da AAC, pois podem levar a diagnósticos incorretos e ter implicações significativas no tratamento e prognóstico destes doentes.

Tabelas

Tabela I

Descrição das características demográficas e clínicas dos doentes de acordo com o diagnóstico de AAC segundo os critérios de Boston 2.0.

	Global	Diagnóstico de ACC		Valor de p
		Critérios Boston 2.0		
		SIM (n=27)	NÃO (n=33)	
Idade média (DP)	69.9 (10.7)	69.3 (11.2)	70.6 (10.3)	0.657
Homens	29 (48.3%)	11 (40,7%)	18 (54,5%)	0.287
Fatores de risco cardiovasculares				
Hipertensão arterial	37 (61.7%)	17 (63,0%)	20 (60,6%)	0.852
Doença cerebrovascular	13 (21.7%)	4 (14,8%)	9 (27,3%)	0.244
Doença cardíaca isquêmica	4 (6.7%)	3 (11,1%)	1 (3,0%)	0.318
Fibrilhação auricular	2(3.3%)	1 (3,7%)	1 (3,0%)	0.506
Diabetes mellitus	9 (15%)	7 (20,0%)	2 (8,0%)	0.199
Dislipidemia	28 (46.7%)	13 (48,1%)	15 (45,5%)	0.835
Fumador	11 (18.3%)	4 (14,8%)	6 (24,0%)	0.739
Ex- fumador	3 (5%)	1 (3,7%)	2 (6,1%)	1.000
Diagnóstico na Consulta externa				
AIT	21 (35%)	10 (37,0%)	11 (33,3%)	0.765
Crises epilética	14 (23.3%)	8 (29,6%)	6 (18,2%)	0.079
ANT	6 (10%)	3 (11,1%)	3 (9,1%)	0.795
Síndromes vertiginosos	9 (15%)	3 (11,1%)	6 (18,2%)	0.495
Aura	6 (10%)	2 (7,4%)	4 (12,1%)	0.681
Outro	4 (6.7%)	1 (3,7%)	3 (9,1%)	0.620

Tabela II

Descrição das características imagiológicas da amostra estudada

		Global	Diagnóstico de ACC	
		(n=60)	Critérios Boston 2.0	
			SIM	NÃO
			(n=27)	(n=33)
Hematomas Intra parenquimatosos				
Lobares		2 (3,3%)	-	2 (6,1%)
Não Lobares		6 (10,0%)	-	6 (18,2%)
Microhemorragias Lobares				
Lobares		7 (11,7%)	-	7 (21,2%)
Não Lobares		13 (21,7%)	-	13 (39,4%)
Múltiplas hiperintensidades da substância branca (>10)		35 (58,3%)	25 (92,6%)	10 (30,3%)
Espaços Perivasculares (EPV) no Centro Semioval	> 20	15 (25,0%)	12 (44,4%)	3 (9,1%)

Tabela III

Descrição das características imagiológicas do subgrupo de doentes que possui um diagnóstico possível apenas com os critérios 2.0.

		Critérios 2.0
		Possível - Novas inclusões (n=27)
Múltiplas hiperintensidades da substância branca (>10)		25 (92,6%)
EPV no Centro Semioval	> 20 EPV	12 (44,4%)

Tabela IV

Caraterização da distribuição das hiperintensidades de substância branca e dos doentes que possuem a mesma quantidade de espaços perivasculares no centro semioval e gânglios da base no subgrupo de diagnóstico possível

Critério 2.0	
Possível - Novas	
inclusões (n=27)	
Distribuição preferencial das hiperintensidades de SB	
Occipital	1 (3,7%)
Sem distribuição preferencial	7 (25,9%)
Frontal	19 (70,4%)
EPV centro semioval = EPV gânglios da base	9 (33,3%)

Tabela V

Comparação da presença de hipertensão arterial com a localização de espaços perivasculares alargados proeminentes, nos doentes com diagnóstico possível de AAC de novo.

	Critério 2.0		Valor de p
	Possível - Novas inclusões (n=27)		
	Hipertensão arterial		
	Sim	Não	
EPV no Centro Semioval >20	10	2	0.107
EPV nos Gânglios da base >20	4	2	1.000

Figuras

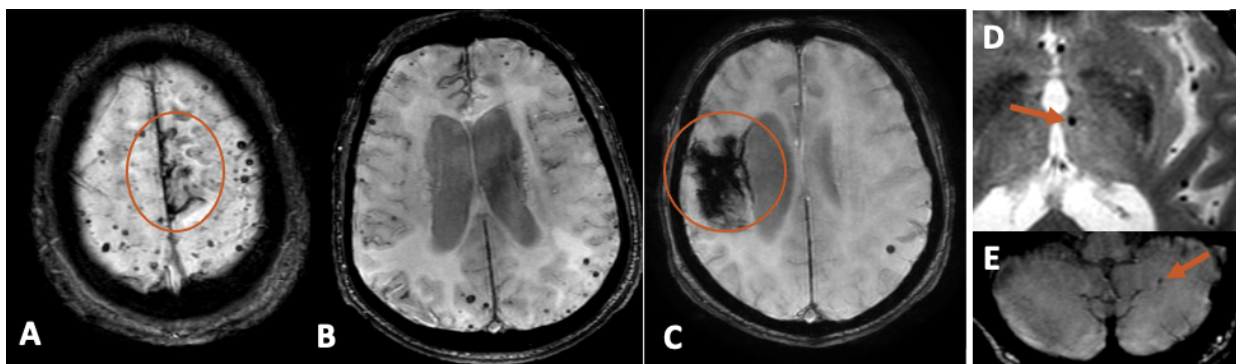


Figura 1- Imagens axiais ponderadas em SWI (A-C) e T2* (D e E). Estão incluídos nos critérios de Boston os **marcadores hemorrágicos**, nos quais integram as microhemorragias lobares (A-C), hemorragias lobares (círculo - C) e siderose superficial cortical (círculo - A). Outros exemplos ilustrativos de lesões hemorrágicas não lobares, talâmica (seta - D) e infratentorial (seta - E).

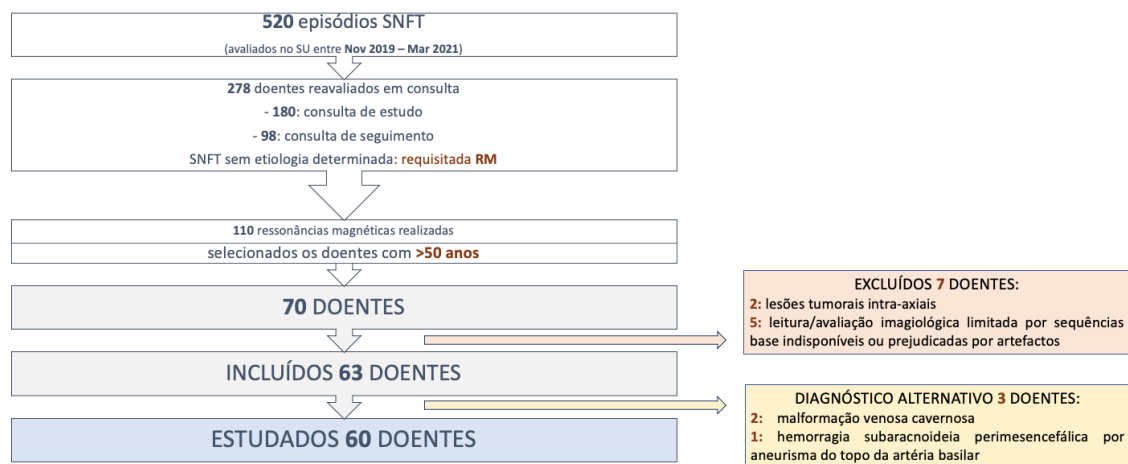


Figura 2 - Fluxograma ilustrativo do processo de inclusão e exclusão dos doentes no estudo.

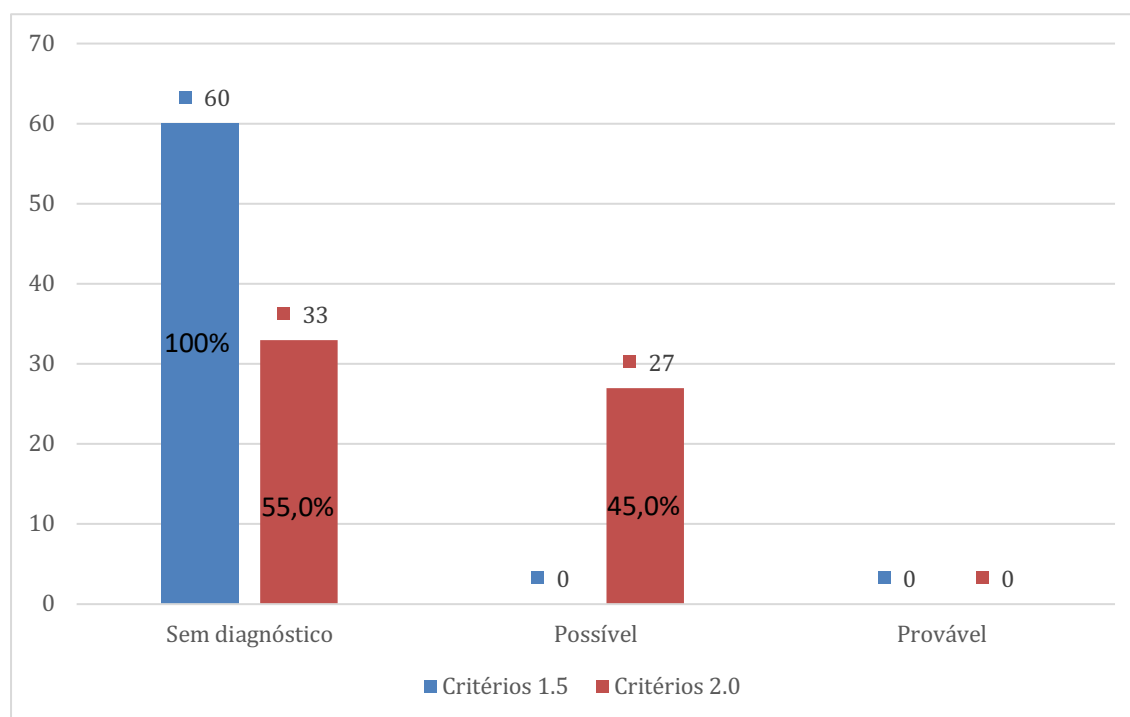


Figura 3 - Classificação da amostra estudada (n=60) segundo os critérios 1.5 e 2.0.

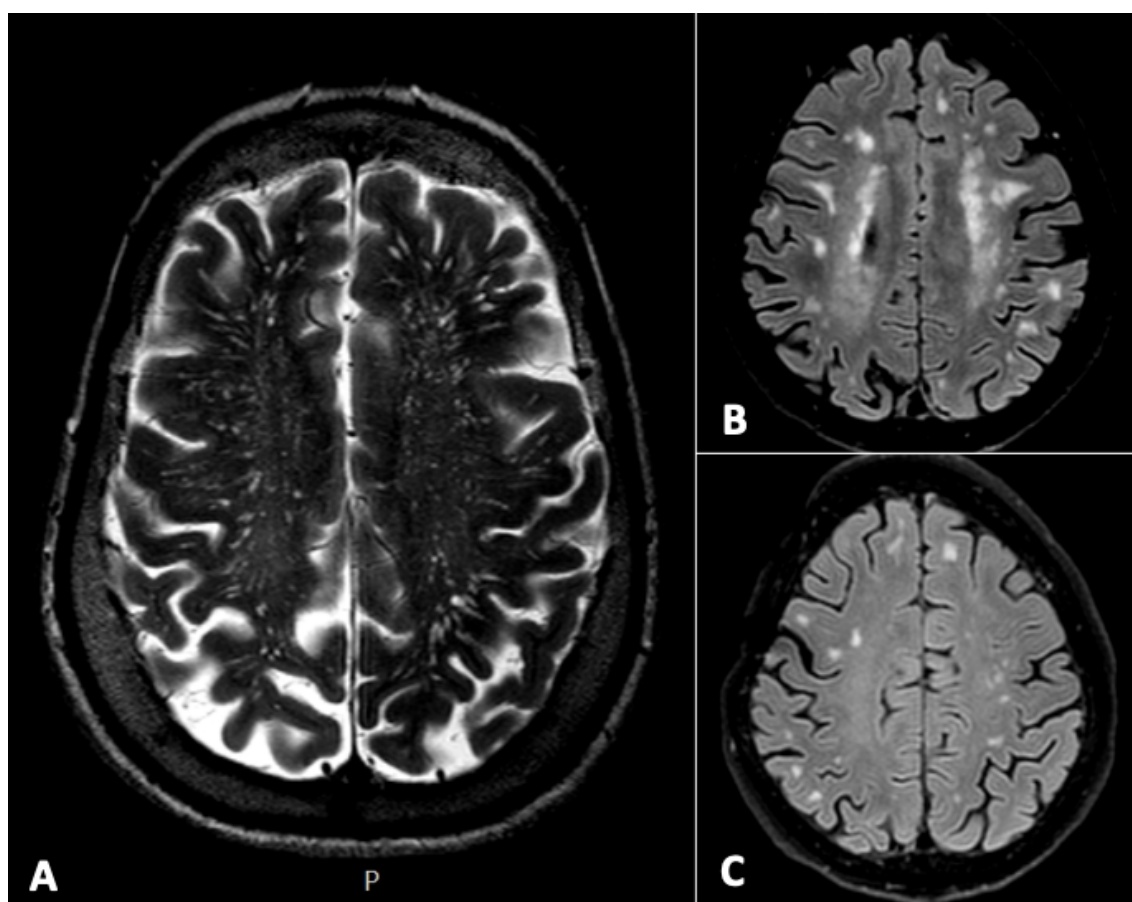


Figura 4 - Imagens axiais ponderadas em T2 (**A**) e T2/FLAIR (**B** e **C**), ilustrando os marcadores não hemorrágicos incluídos nos critérios 2.0: a proeminência de espaços perivasculares alargados nos centros semiovais (>20) (**A**) e as múltiplas hiperintensidades da substância branca, com localização subcortical e multifocal (**B** e **C**).

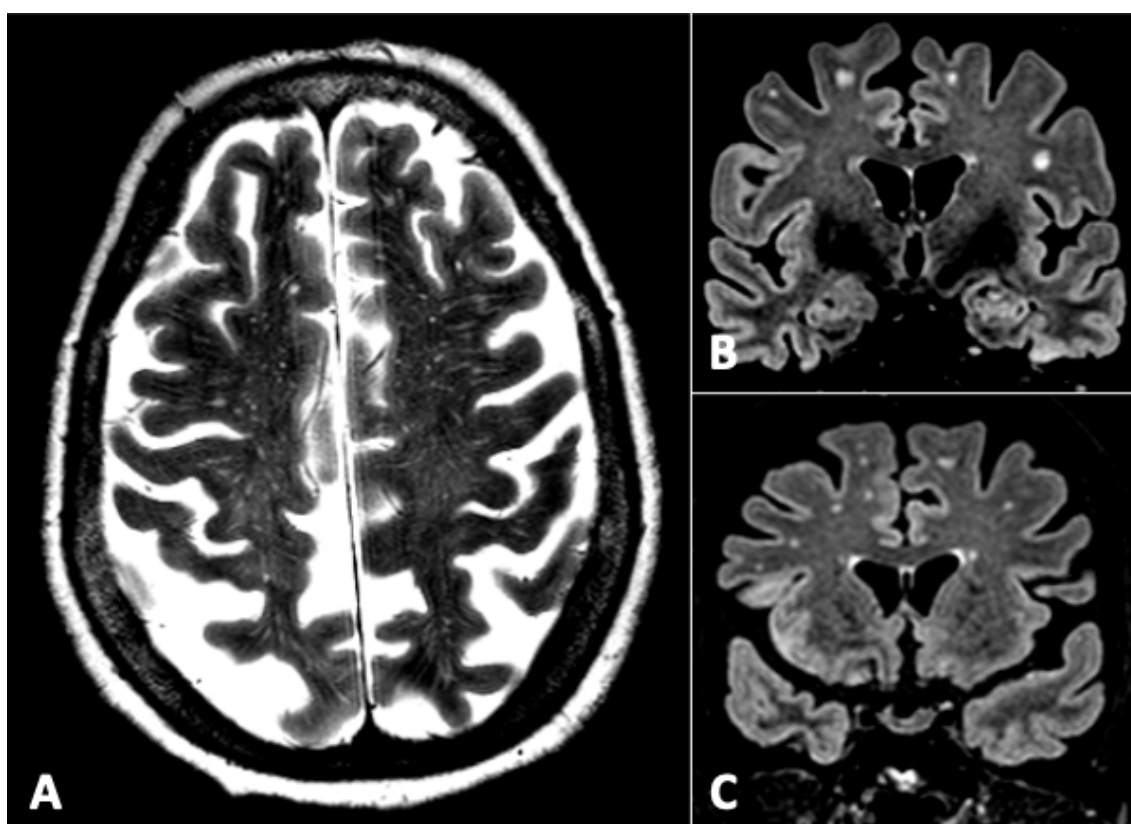


Figura 5 - Imagens axiais ponderadas em T2 (**A**) e coronais em T2/FLAIR (**B e C**). Exemplo ilustrativo de doente que, apesar da ausência de marcadores hemorrágicos, cumpriu critérios de angiopatia amiloide cerebral **possível** à luz dos novos critérios imagiológicos: proeminência de espaços perivascularares alargados nos centros semiovais (grau 3) (**A**) e pequenas hiperintensidades multifocais dispersas pela substância branca subcortical dos hemisférios cerebrais (>10) (**B e C**).

Apêndice

Apêndice I

Definições estabelecidas para cada achado imagiológico nas RM's.

Hematoma intraparenquimatoso lobar	O epicentro do hematoma está localizado no córtex cerebral ou na interface córtico-subcortical; não há envolvimento da substância cinzenta profunda, designadamente dos gânglios da base e/ou tálamos
Hematoma intraparenquimatoso não lobar	O epicentro do hematoma tem localização profunda, particularmente nos gânglios da base, tálamos ou estruturas da fossa posterior (tronco cerebral); não há envolvimento do córtex cerebral.
Microhemorragias lobares	Hemorragias de pequenas dimensões (<10mm) com localização lobar (córtico-subcorticais ou subcorticais), sem envolvimento da substância branca periventricular e/ou profunda
Microhemorragias não lobares	Hemorragias de pequenas dimensões (<10mm) interessando a substância branca profunda, periventricular e/ou as estruturas da fossa posterior (tronco cerebral).
Siderose superficial cortical	Hipointensidades curvilíneas nas sequências T2*-GRE/SWI ao longo da superfície cortical, distintas das estruturas vasculares, as quais foram classificadas relativamente à (multi)focalidade.
Hemorragia Subaracnoideia da convexidade	Hipointensidade linear nas sequências T2*-GRE/SWI interessando o espaço subaracnoideu sulcal, localizada em um ou mais sulcos corticais, com correspondente hipersinal nas imagens ponderadas T1 ou T2/FLAIR.
Hiperintensidades de substância branca (imagens ponderadas em T2)	Focos de hipersinal com distribuição <i>multispot</i> subcortical (>10) e, adicionalmente, a sua distribuição topográfica, pontuadas de acordo com a escala de FAZEKAS ⁶⁷ ; nos doentes com HIC unilateral, o hemisfério não afetado será pontuado e em doentes com HIC bilateral ou edema significativo, será feita uma estimativa utilizando a substância branca não envolvida.
Espaços perivasculares	Espaços preenchidos por líquido que seguem o curso típico de um vaso à medida que passa pela substância cinzenta ou branca. Os espaços têm intensidade de sinal semelhante ao do líquido cefalorraquidiano em todas as sequências. Por seguirem o curso dos vasos penetrantes, eles aparecem lineares quando são visualizados paralelamente ao curso do vaso e redondos ou ovais quando são visualizados perpendicularmente ao curso do vaso.

Apêndice II

Critérios de Boston versão 2.0 para AAC esporádica

1. AAC definitiva Exame <i>post-mortem</i> do cérebro completo que demonstre: - Hemorragia intracerebral espontânea, sinais neurológicos focais transitórios, hemorragia subaracnoideia da convexidade, déficit cognitivo ou demência - CAA grave com vasculopatia - Ausência de outra lesão que explique melhor o diagnóstico
2. AAC provável com suporte patológico Dados clínicos e tecido patológico (hematoma evacuado ou biópsia cortical) demonstrando: - Apresentação com hemorragia intracerebral espontânea, sinais neurológicos focais transitórios, hemorragia subaracnoideia da convexidade, déficit cognitivo ou demência - Algum grau de lesões compatíveis com AAC na amostra - Ausência de outra lesão que explique melhor o diagnóstico
3. AAC provável: Para pacientes com ≥ 50 anos, com dados clínicos e com RM que demonstrem: - Apresentação com hemorragia intracerebral espontânea, sinais neurológicos focais transitórios, hemorragia subaracnoideia da convexidade, déficit cognitivo ou demência - Pelo menos duas das seguintes lesões hemorrágicas estritamente lobares na RM ponderada em T2*: hemorragia intracerebral, microhemorragias cerebrais, focos de siderose superficial cortical ou hemorragia subaracnoideia da convexidade OU - Uma lesão hemorrágica lobar e uma alteração da substância branca (espaços perivasculares graves no centrum semiovale ou hiperintensidades da substância branca num padrão <i>multispet</i>) - Ausência de quaisquer lesões hemorrágicas profundas (por exemplo hemorragia intracerebral ou micro-hemorragias cerebrais) na RM ponderada em T2* - Ausência de outra causa de lesões hemorrágicas - Lesão hemorrágica no cerebelo não é contabilizada como lesão hemorrágica lobar ou profunda
4. AAC possível: Para pacientes com ≥ 50 anos, com dados clínicos e com RM que demonstrem: - Apresentação com hemorragia intracerebral espontânea, sinais neurológicos focais transitórios, hemorragia subaracnoideia da convexidade, déficit cognitivo ou demência - Uma lesão hemorrágica estritamente lobar em T2* RMN: hemorragia intracerebral, microhemorragias cerebrais, focos de siderose superficial cortical ou hemorragia subaracnoideia da convexidade - Ausência de outra causa de hemorragia OU - Uma alteração da substância branca (espaços perivasculares visíveis proeminentes no centrum semiovale ou hiperintensidades da substância branca num padrão <i>multispet</i>) - Ausência de quaisquer lesões hemorrágicas profundas (por exemplo hemorragia intracerebral ou micro-hemorragias cerebrais) na RM ponderada em T2* - Ausência de outra causa de lesões hemorrágicas - Lesão hemorrágica no cerebelo não é contabilizada como lesão hemorrágica lobar ou profunda

Adaptado de Charidimou A, Boulouis G, Frosch MP, et al. The Boston criteria version 2.0 for cerebral amyloid angiopathy: a multicentre, retrospective, MRI-neuropathology diagnostic accuracy study. *Lancet Neurol.* 2022;21(8):p. 714-25.

Apêndice III
Critérios de Boston 1.5 para AAC esporádica

1. AAC definitiva Exame <i>post-mortem</i> do cérebro completo que demonstre: - Hemorragia lobar, cortical ou corticosubcortical - CAA grave com vasculopatia - Ausência de outra lesão que explique melhor o diagnóstico
2. AAC provável com suporte patológico Dados clínicos e tecido patológico (hematoma evacuado ou biópsia cortical) demonstrando: - Hemorragia lobar, cortical ou corticosubcortical - Algum grau de lesões compatíveis com AAC na amostra - Ausência de outra lesão que explique melhor o diagnóstico
3. AAC provável: Para pacientes com ≥ 55 anos, com dados clínicos e com RM que demonstrem: - Hemorragias múltiplas confinadas às regiões lobar, cortical ou corticosubcortical (hemorragia cerebelar incluída) OU - Hemorragia única lobar, cortical ou corticosubcortical e siderose superficial focal ou disseminada. - Ausência de outra causa de hemorragia ou siderose superficial
4. AAC possível: Para pacientes com ≥ 55 anos, com dados clínicos e com RM que demonstrem: - Hemorragia lobar única, cortical ou corticosubcortical OU - Siderose superficial focal ou disseminada - Ausência de outra causa de hemorragia ou siderose superficial

Adaptado de Linn J, Halpin A, Demaerel P, et al. Prevalence of superficial siderosis in patients with cerebral amyloid angiopathy. *Neurology*. 2010;74(17):p. 1346-50.

Apêndice IV

Protocolo imagiológico usado na avaliação das RM, tendo por base o usado na realização dos critérios 2.0 de Boston

Marcadores hemorrágicos:

Microhemorragias Lobares (nº) [MARS] ($\leq 10\text{mm}$)

Lobar

Cut-points: 0, 1, 2-4, 5-10, ≥ 10

Não-lobar

Cut-points: 0, 1, 2-4, 5-10, ≥ 10

Siderose Superficial Cortical (nº) (T2*/SWI)

Escala 1. (simples)

0 – Ausente

1- Focal (≤ 3 sulcos)

1.1 Foco único contínuo;

1.2 Focos independentes

2- Disseminada (≥ 4 sulcos)

Escala 2. (multifocalidade) – hemisfério direito

0 – Ausente

1- 1-3 sulcos adjacentes (inclusive)

2- ≥ 2 não adjacentes ou > 3 sulcos adjacentes

Escala 2. (multifocalidade) - para cada hemisfério esquerdo

0 – Ausente

1- 1-3 sulcos adjacentes (inclusive)

2- ≥ 2 não adjacentes ou > 3 sulcos adjacentes

Score total

0- Ausente

1- Unifocal

≥ 2 - Multifocal

Hemorragia subaracnoideia da convexidade:

0- Ausente, **1**-Presente

(continuação)

Marcadores não hemorrágicos:

Hiperintensidades de substância branca (avaliadas em T2 e FLAIR)

- | | |
|---------|---|
| | 0 - Ausente ou 1 foco único |
| | 1 - Múltiplos focos |
| Fazekas | 2 - Com alguma confluência |
| | 3 - Grande confluência de lesões |

Gradiente Anterior/Posterior - SB FRONTAL e OCCIPITAL

- | | |
|-----------------|---|
| | 0 – Ausente |
| Periventricular | 1 - Delineado periventricular em forma de <i>caps or pencil-thin</i> |
| | 2 - Delineado em forma de <i>smooth halo or thick</i> |

- | | |
|---------------|--|
| Justacortical | 0 – Ausente |
| | 1 - Focos nodulares ou punctiformes |
| | 2 - Áreas confluentes |

- | | |
|----------|--|
| Profunda | 0 – Ausente |
| | 1 - Focos nodulares ou punctiformes |
| | 2 - Áreas confluentes |

- | | |
|--|-------------------------------------|
| GRADIENTE FO (frontal - occipital) (-6 a +6) | <0 - Predomínio occipital |
| | >0 - Predomínio frontal |

- | | |
|--|----------------|
| WMH focos subcorticais múltiplos (>10) | 0 – Não |
| | 1 - Sim |

ESPAÇOS PERIVASCULARES ALARGADOS (nº) (Axial T2)

- | | |
|----------------------|----------------------|
| Gânglios da base | 0 - Sem EPV |
| (EPV >2 - Alto grau | 1 - ≤10 EPV |
| EPV ≤2 - Baixo grau) | 2 - 11-20 EPV |
| | 3 - 21-40 EPV |
| | 4 - ≥40 EPV |
| Centro semioval | 0 - Sem EPV |
| (EPV >2 - Alto grau | 1 - ≤10 EPV |
| EPV ≤2 - Baixo grau) | 2 - 11-20 EPV |
| | 3 - 21-40 EPV |
| | 4 - ≥40 EPV |

Adaptado de Charidimou A, Frosch MP, Al-Shahi Salman R, et al. Advancing diagnostic criteria for sporadic cerebral amyloid angiopathy: Study protocol for a multicenter MRI-pathology validation of Boston criteria v2.0. Int J Stroke. 2019;14(9):p. 956-71.

Referências

1. Abbatemarco JR, Rae-Grant AD. Transient neurologic syndromes: A diagnostic approach. *Cleve Clin J Med*. 2018;85(2):p. 155-63.
2. Charidimou A, Peeters A, Fox Z, *et al*. Spectrum of Transient Focal Neurological Episodes in Cerebral Amyloid Angiopathy. *Stroke*. 2012;43(9):p. 2324-30.
3. Charidimou A, Baron JC, Werring DJ. Transient focal neurological episodes, cerebral amyloid angiopathy, and intracerebral hemorrhage risk: looking beyond TIAs. *Int J Stroke*. 2013;8(2):p. 105-8.
4. Stephen C, Caplan LR. Chapter 76 - Transient Focal Neurological Events. In: Caplan LR, Biller J, Leary MC, Lo EH, Thomas AJ, Yenari M, *et al*., editors. *Primer on Cerebrovascular Diseases (Second Edition)*. San Diego: Academic Press; 2017. p. 365-71.
5. Vales-Montero M, García-Pastor A, Iglesias-Mohedano AM, *et al*. Cerebral amyloid angiopathy-related transient focal neurological episodes: A transient ischemic attack mimic with an increased risk of intracranial hemorrhage. *Journal of the Neurological Sciences*. 2019;406:p.
6. Smith EE, Charidimou A, Ayata C, Werring DJ, Greenberg SM. Cerebral Amyloid Angiopathy–Related Transient Focal Neurologic Episodes. *Neurology*. 2021;97(5):p. 231-8.
7. Sanchez-Caro JM, de Lorenzo Martínez de Ubago I, de Celis Ruiz E, *et al*. Transient Focal Neurological Events in Cerebral Amyloid Angiopathy and the Long-term Risk of Intracerebral Hemorrhage and Death: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Neurology*. 2022;79(1):p. 38-47.
8. Theodorou A, Chondrogianni M, Bakola E, *et al*. Cortical Superficial Siderosis and Transient Focal Neurological Episode Preceding Lobar Hemorrhage in Cerebral Amyloid Angiopathy. *Stroke*. 2023;54(2):p. e48-e51.
9. Greenberg SM, Vonsattel JP. Diagnosis of cerebral amyloid angiopathy. Sensitivity and specificity of cortical biopsy. *Stroke*. 1997;28(7):p. 1418-22.
10. Arvanitakis Z, Leurgans SE, Wang Z, *et al*. Cerebral amyloid angiopathy pathology and cognitive domains in older persons. *Ann Neurol*. 2011;69(2):p. 320-7.
11. Keage HA, Carare RO, Friedland RP, *et al*. Population studies of sporadic cerebral amyloid angiopathy and dementia: a systematic review. *BMC Neurol*. 2009;9:p. 3.
12. Yamada M. Cerebral Amyloid Angiopathy: Emerging Concepts. *J Stroke*. 2015;17(1):p. 17-30.
13. Yamada M. Cerebral amyloid angiopathy: An overview. *Neuropathology*. 2000;20(1):p. 8-22.
14. DeSimone CV, Graff-Radford J, El-Harasis MA, *et al*. Cerebral Amyloid Angiopathy: Diagnosis, Clinical Implications, and Management Strategies in Atrial Fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;70(9):p. 1173-82.
15. Maia LF, Mackenzie IRA, Feldman HH. Clinical phenotypes of Cerebral Amyloid Angiopathy. *Journal of the Neurological Sciences*. 2007;257(1):p. 23-30.
16. Auriel E, Greenberg SM. The Pathophysiology and Clinical Presentation of Cerebral Amyloid Angiopathy. *Current Atherosclerosis Reports*. 2012;14(4):p. 343-50.
17. Charidimou A, Zonneveld HI, Shams S, *et al*. APOE and cortical superficial siderosis in CAA: Meta-analysis and potential mechanisms. *Neurology*. 2019;93(4):p. e358-e71.
18. Gatti L, Tinelli F, Scelzo E, *et al*. Understanding the Pathophysiology of Cerebral Amyloid Angiopathy. *Int J Mol Sci*. 2020;21(10):p.
19. Gurol ME, Dierksen G, Betensky R, *et al*. Predicting sites of new hemorrhage with amyloid imaging in cerebral amyloid angiopathy. *Neurology*. 2012;79(4):p. 320-6.

20. Dierksen GA, Skehan ME, Khan MA, *et al.* Spatial relation between microbleeds and amyloid deposits in amyloid angiopathy. *Ann Neurol.* 2010;68(4):p. 545-8.
21. Yates PA, Sirisriro R, Villemagne VL, *et al.* Cerebral microhemorrhage and brain β -amyloid in aging and Alzheimer disease. *Neurology.* 2011;77(1):p. 48-54.
22. van Etten ES, Auriel E, Haley KE, *et al.* Incidence of symptomatic hemorrhage in patients with lobar microbleeds. *Stroke.* 2014;45(8):p. 2280-5.
23. Linn J, Halpin A, Demaerel P, *et al.* Prevalence of superficial siderosis in patients with cerebral amyloid angiopathy. *Neurology.* 2010;74(17):p. 1346-50.
24. Kumar S, Goddeau RP, Jr., Selim MH, *et al.* Atraumatic convexal subarachnoid hemorrhage: clinical presentation, imaging patterns, and etiologies. *Neurology.* 2010;74(11):p. 893-9.
25. Zhu YC, Chabriat H, Godin O, *et al.* Distribution of white matter hyperintensity in cerebral hemorrhage and healthy aging. *J Neurol.* 2012;259(3):p. 530-6.
26. Thanprasertsuk S, Martinez-Ramirez S, Pontes-Neto OM, *et al.* Posterior white matter disease distribution as a predictor of amyloid angiopathy. *Neurology.* 2014;83(9):p. 794-800.
27. Gurol ME, Viswanathan A, Gidicsin C, *et al.* Cerebral amyloid angiopathy burden associated with leukoaraiosis: a positron emission tomography/magnetic resonance imaging study. *Ann Neurol.* 2013;73(4):p. 529-36.
28. Boyle PA, Yu L, Nag S, *et al.* Cerebral amyloid angiopathy and cognitive outcomes in community-based older persons. *Neurology.* 2015;85(22):p. 1930-6.
29. Kinnecom C, Lev MH, Wendell L, *et al.* Course of cerebral amyloid angiopathy-related inflammation. *Neurology.* 2007;68(17):p. 1411-6.
30. Yamada M, Itoh Y, Shintaku M, *et al.* Immune Reactions Associated With Cerebral Amyloid Angiopathy. *Stroke.* 1996;27(7):p. 1155-62.
31. DiFrancesco JC, Brioschi M, Brighina L, *et al.* Anti-A β autoantibodies in the CSF of a patient with CAA-related inflammation: a case report. *Neurology.* 2011;76(9):p. 842-4.
32. Charidimou A. Cerebral amyloid angiopathy-related transient focal neurological episodes (CAA-TFNEs): A well-defined clinical-radiological syndrome. *J Neurol Sci.* 2019;406:p. 116496.
33. Campbell DM, Bruins S, Vogel H, Shuer LM, Wijman CA. Intracerebral hemorrhage caused by cerebral amyloid angiopathy in a 53-year-old man. *J Neurol.* 2008;255(4):p. 597-8.
34. Greenberg SM, Rebeck GW, Vonsattel JP, Gomez-Isla T, Hyman BT. Apolipoprotein E epsilon 4 and cerebral hemorrhage associated with amyloid angiopathy. *Ann Neurol.* 1995;38(2):p. 254-9.
35. Premkumar DR, Cohen DL, Hedera P, Friedland RP, Kalaria RN. Apolipoprotein E-epsilon4 alleles in cerebral amyloid angiopathy and cerebrovascular pathology associated with Alzheimer's disease. *Am J Pathol.* 1996;148(6):p. 2083-95.
36. O'Donnell HC, Rosand J, Knudsen KA, *et al.* Apolipoprotein E genotype and the risk of recurrent lobar intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med.* 2000;342(4):p. 240-5.
37. Greenberg SM, Briggs ME, Hyman BT, *et al.* Apolipoprotein E epsilon 4 is associated with the presence and earlier onset of hemorrhage in cerebral amyloid angiopathy. *Stroke.* 1996;27(8):p. 1333-7.
38. Biffi A, Sonni A, Anderson CD, *et al.* Variants at APOE influence risk of deep and lobar intracerebral hemorrhage. *Ann Neurol.* 2010;68(6):p. 934-43.

39. Biffi A, Anderson CD, Jagiella JM, *et al.* APOE genotype and extent of bleeding and outcome in lobar intracerebral haemorrhage: a genetic association study. *Lancet Neurol.* 2011;10(8):p. 702-9.
40. Gregoire SM, Charidimou A, Gadapa N, *et al.* Acute ischaemic brain lesions in intracerebral haemorrhage: multicentre cross-sectional magnetic resonance imaging study. *Brain.* 2011;134(Pt 8):p. 2376-86.
41. Arima H, Tzourio C, Anderson C, *et al.* Effects of perindopril-based lowering of blood pressure on intracerebral hemorrhage related to amyloid angiopathy: the PROGRESS trial. *Stroke.* 2010;41(2):p. 394-6.
42. Vonsattel JP, Myers RH, Hedley-Whyte ET, *et al.* Cerebral amyloid angiopathy without and with cerebral hemorrhages: a comparative histological study. *Ann Neurol.* 1991;30(5):p. 637-49.
43. Charidimou A, Boulouis G, Frosch MP, *et al.* The Boston criteria version 2.0 for cerebral amyloid angiopathy: a multicentre, retrospective, MRI-neuropathology diagnostic accuracy study. *Lancet Neurol.* 2022;21(8):p. 714-25.
44. Greene GM, Godersky JC, Biller J, Hart MN, Adams HP, Jr. Surgical experience with cerebral amyloid angiopathy. *Stroke.* 1990;21(11):p. 1545-9.
45. Eng JA, Frosch MP, Choi K, Rebeck GW, Greenberg SM. Clinical manifestations of cerebral amyloid angiopathy-related inflammation. *Ann Neurol.* 2004;55(2):p. 250-6.
46. Scolding NJ, Joseph F, Kirby PA, *et al.* A β -related angiitis: primary angiitis of the central nervous system associated with cerebral amyloid angiopathy. *Brain.* 2005;128(3):p. 500-15.
47. Zhuang F-J, Chen Y, He W-B, Cai Z-Y. Prevalence of white matter hyperintensities increases with age. *Neural Regeneration Research.* 2018;13(12):p. 2141-6.
48. Söderlund H, Nyberg L, Adolfsson R, Nilsson L-G, Launer LJ. High Prevalence of White Matter Hyperintensities in Normal Aging: Relation to Blood Pressure and Cognition. *Cortex.* 2003;39(4):p. 1093-105.
49. Cannistraro RJ, Badi M, Eidelman BH, *et al.* CNS small vessel disease: A clinical review. *Neurology.* 2019;92(24):p. 1146-56.
50. Schmidt R, Fazekas F, Kleinert G, *et al.* Magnetic Resonance Imaging Signal Hyperintensities in the Deep and Subcortical White Matter: A Comparative Study Between Stroke Patients and Normal Volunteers. *Archives of Neurology.* 1992;49(8):p. 825-7.
51. Figiel GS, Krishnan KRR, Rao VP, *et al.* Subcortical hyperintensities on brain magnetic resonance imaging: a comparison of normal and bipolar subjects. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences.* 1991;3 1:p. 18-22.
52. Hickie IB, Scott EM, Mitchell P, *et al.* Subcortical hyperintensities on magnetic resonance imaging: Clinical correlates and prognostic significance in patients with severe depression. *Biological Psychiatry.* 1995;37:p. 151-60.
53. Nagy M, Azeem MU, Soliman Y, *et al.* Pre-existing White Matter Hyperintensity Lesion Burden and Diagnostic Certainty of Transient Ischemic Attack. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2019;28(4):p. 944-53.
54. Ishikawa M, Yamada S, Yamamoto K. Dilated Perivascular Spaces in the Centrum Semiovale Begin to Develop in Middle Age. *J Alzheimers Dis.* 2018;61(4):p. 1619-26.
55. Riba-Llena I, Nafría C, Mundet X, *et al.* Assessment of enlarged perivascular spaces and their relation to target organ damage and mild cognitive impairment in patients with hypertension. *European Journal of Neurology.* 2016;23(6):p. 1044-50.

56. Wardlaw JM, Smith EE, Biessels GJ, *et al.* Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. *Lancet Neurol.* 2013;12(8):p. 822-38.
57. Chen X, Wang J, Shan Y, *et al.* Cerebral small vessel disease: neuroimaging markers and clinical implication. *Journal of Neurology.* 2019;266(10):p. 2347-62.
58. Litak J, Mazurek M, Kulesza B, *et al.* Cerebral Small Vessel Disease. *Int J Mol Sci.* 2020;21(24):p.
59. Raposo N, Planton M, Payoux P, *et al.* Enlarged perivascular spaces and florbetapir uptake in patients with intracerebral hemorrhage. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging.* 2019;46(11):p. 2339-47.
60. Wu B, Yao X, Lei C, Liu M, Selim MH. Enlarged perivascular spaces and small diffusion-weighted lesions in intracerebral hemorrhage. *Neurology.* 2015;85(23):p. 2045-52.
61. Charidimou A, Meegahage R, Fox Z, *et al.* Enlarged perivascular spaces as a marker of underlying arteriopathy in intracerebral haemorrhage: a multicentre MRI cohort study. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry.* 2013;84(6):p. 624-9.
62. Mestre H, Kostikov S, Mehta RI, Nedergaard M. Perivascular spaces, glymphatic dysfunction, and small vessel disease. *Clin Sci (Lond).* 2017;131(17):p. 2257-74.
63. Wang X, Feng H, Wang Y, Zhou J, Zhao X. Enlarged Perivascular Spaces and Cerebral Small Vessel Disease in Spontaneous Intracerebral Hemorrhage Patients. *Frontiers in Neurology.* 2019;10:p.
64. Wardlaw JM, Smith C, Dichgans M. Mechanisms of sporadic cerebral small vessel disease: insights from neuroimaging. *Lancet Neurol.* 2013;12(5):p. 483-97.
65. Potter GM, Chappell FM, Morris Z, Wardlaw JM. Cerebral Perivascular Spaces Visible on Magnetic Resonance Imaging: Development of a Qualitative Rating Scale and its Observer Reliability. *Cerebrovascular Diseases.* 2015;39(3-4):p. 224-31.
66. Moura J, Maia LF. Boston criteria version 2.0 and non-haemorrhagic presentations. *The Lancet Neurology.* 2023;22(6):p. 466.
67. Fazekas F, Chawluk JB, Alavi A, Hurtig HI, Zimmerman RA. MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging. *AJR Am J Roentgenol.* 1987;149(2):p. 351-6.

INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR

