

Aju amüloidi ladestumise haigused

Daniil Dementjev, arst-resident

Amüloidi ladestumise haigused e. amüloidoosid

- Heterogeenne haiguste grupp, mis on tingitud patoloogiliste proteiinide (amüloid fibrillid) ladestumisest kudedes
- Primaarne, sekundaarne, pärilik, seniilne, **lokaalne**
- Alzheimer'i tõbi, tserebraalne amüloidne angiopaatia (CAA), põletikuline CAA ning amüloidoom

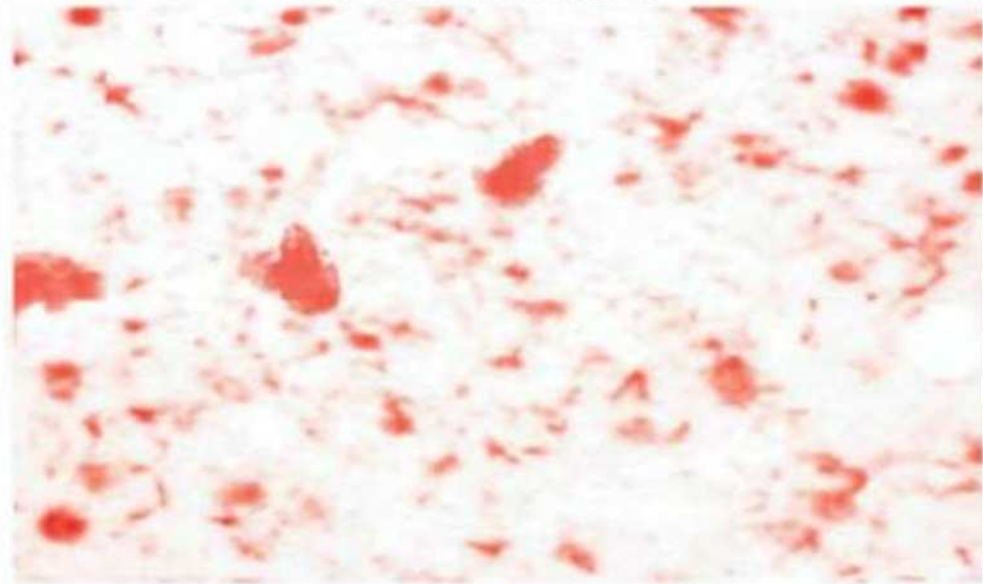
Amüloid-beeta ($A\beta$)

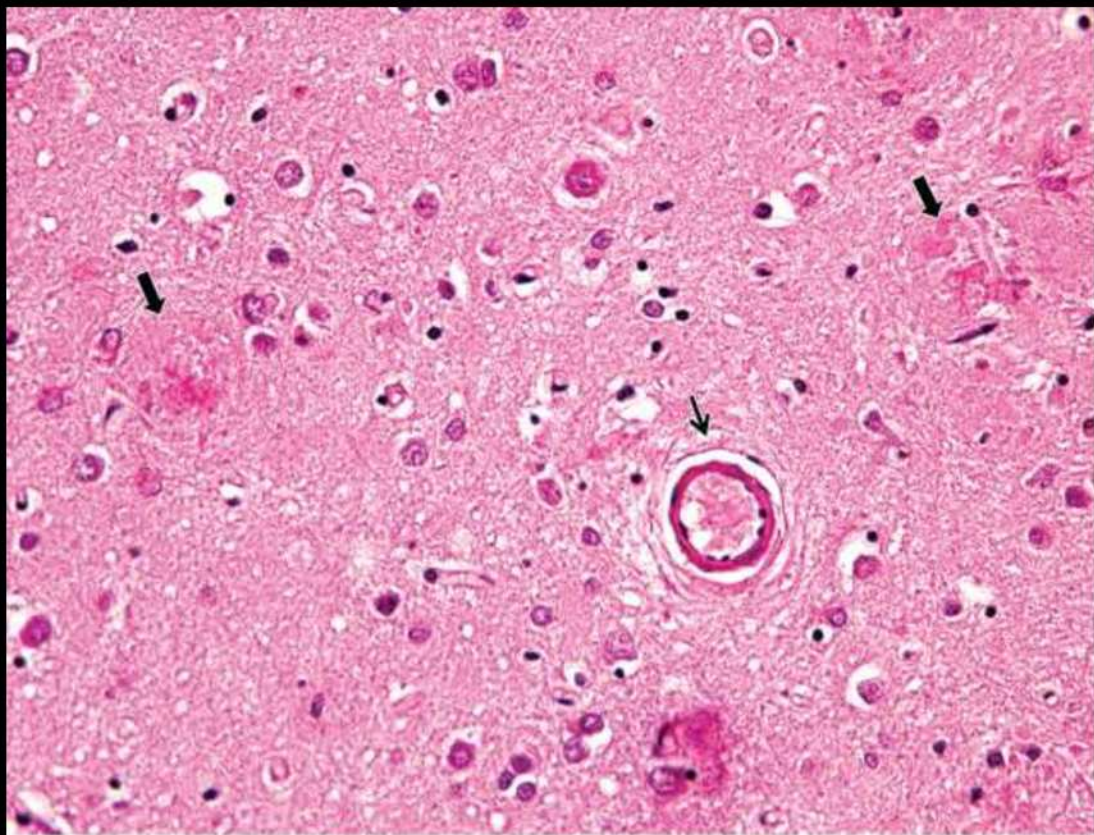
- $A\beta$ on amüloid prekursorproteiini (transmembr. glükoproteiin, kromosoom 21, ekspr. sünapsites) lõhenemise produkt
- 2 kõige sagedasemat alatüüpi: $A\beta_{40}$ (CAA) ja $A\beta_{42}$ (AT)
- Ladestub KNS rakkudes ja tugistruktuurides
- $A\beta$ peptiidid kogunevad ekstratsellulaarses ruumis või soonte seintes, moodustades nn. $A\beta$ neuriitilisi naaste, mis histoloogilisel uuringul visualiseeruvad hästi Kongo punase või tioflaviin S värviga

Control

AD brain

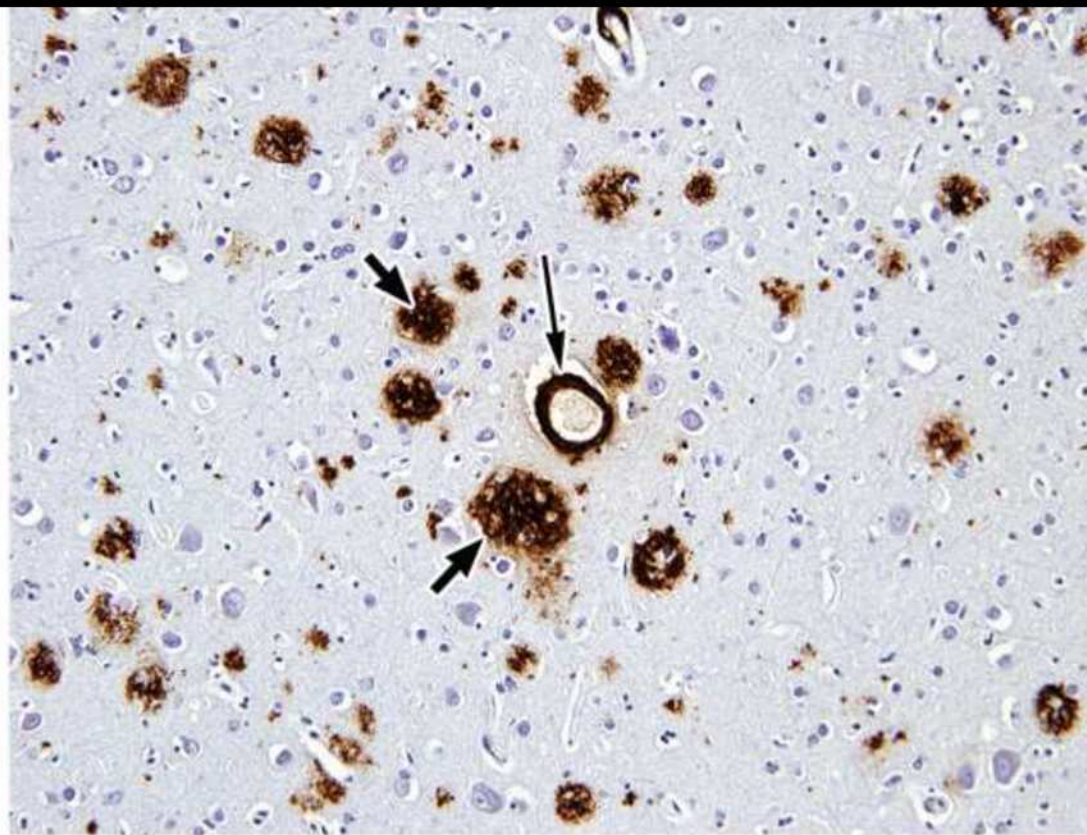
Congo Red





a.

AT + CAA H&E



b.

AT + CAA Immunohistochemistry

Alzheimeri tõbi

- Kõige sagedasem dementsuse põhjus (60-80%)
- Dementsus — ajufunktsioonide (mälu, mõtlemine, arutlemine, planeerimine) suhteliselt kiire järk-järguline langus
- AT riskifaktorid: kõrge vanus, naissugu, suitsetamine, apolipoproteiin E (ApoE) $\epsilon 4$ alleeli kandlus, pärilikkus, amüloid prekursorproteiini mutatsioon, Down'i sündroom, krooniline põletik, mõned sotsiomajanduslikud tegurid (haridus, töö, tulu, pere ja sotsiaalsõrgustik)

Patofüsioloogia

- A β kogunemine — kõige tähtsam faktor
- Neuriitilised naastud — krooniline põletik – progressiivne neuronite kadu
- On seotud apolipoprotein E ϵ 4 (APOE- ϵ 4) alleeliga (1 alleel — x3 risk, 2 — x15 risk)
- Amüloid prekursorproteiini ja presenilinide mutatsioonid soodustavad A β ₄₂ ladestumist, esinevad enamikul varase (alla 65a.) AT pt-dest
 - Amüloid prekursorproteiini üleekspressioon esineb Down'i sündroomiga pt-del, AT muutused peaaegu kõikidel >40a.
- Taupaatia
 - Tau proteiinide pat. voltimine — aksonaalne transport häiritud — neurofibrillaarsed kimbud ekstratsellulaarsel — neurodegeneratsioon

Diagnostika

- Traditsiooniliselt kliiniline: anamnees + neuropsühh. uuringud
 - National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke—Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (NINCDS-ADRDA) kriteeriumid (kõige tähtsam — käitumis- või kognitiivne häire, mis häirib igapäevast elu ning ei ole seletatav deliiriumi ega psüh. haigusega)
- Ebatõenäoline AT (kiire algus, fokaalsed neur. defitsiidid, krambid)
- Võimalik AT: dementsus, AT:le ebatüüpiline või segane kliiniline pilt
- Tõenäoline AT: dementsus, AT:le tüüpiline kliiniline pilt, puuduvad teised dementsust põhjustavad haigused (tundlikkus 83%, spets. 74%)
- Kindel AT: eelmine + histoloogiliselt kinnitatud
- Radiol. ning lab. (veri, liikvor) uuringud teiste haiguste välistamiseks

Radioloogilised uuringud

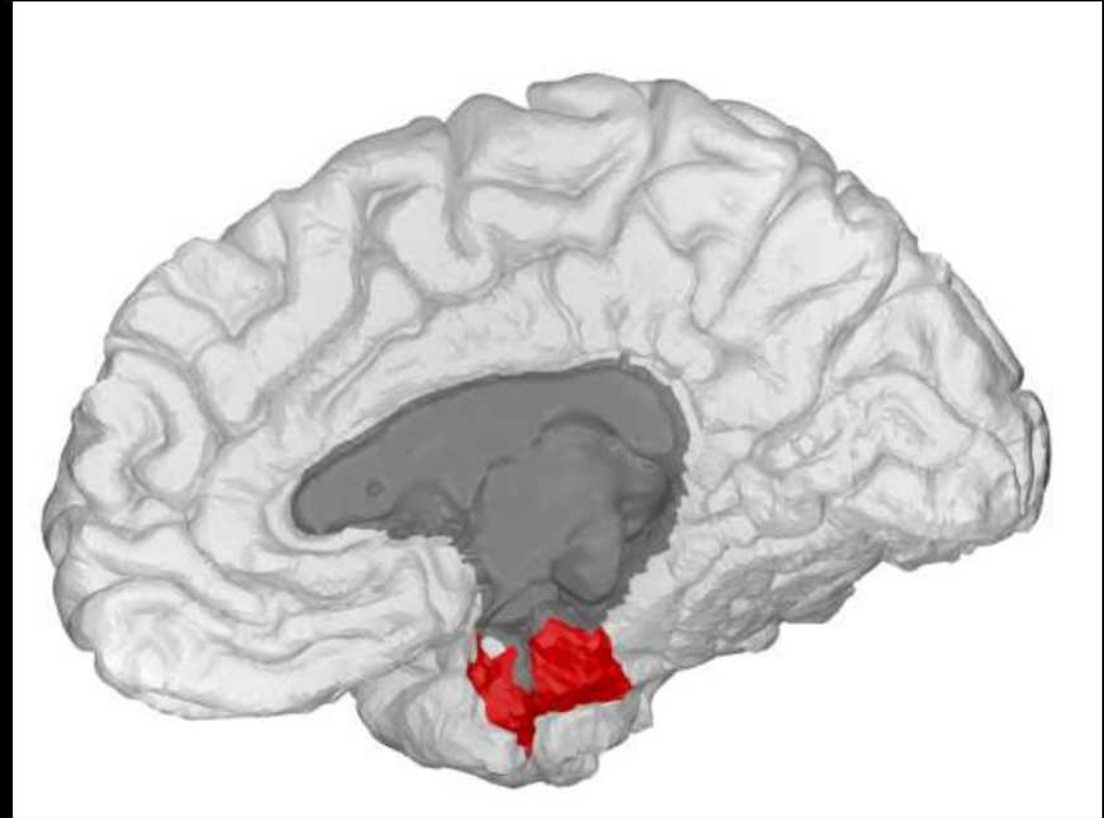
- KT
- Tavaliselt esimese rea uuring (kättesaadav, kiire)
- Kasutatakse eeskätt muude tähtsate ajupatoloogiate välistamiseks (vana isheemia, hemorraagiad, tuumor)
- Enamasti natiivuuring on piisav (tuumori, mts, veresoonte anomaalia kahtlusel k/a-ga)
- Kaasaegsed KT-seadmed võimaldavad hinnata ka atroofiat

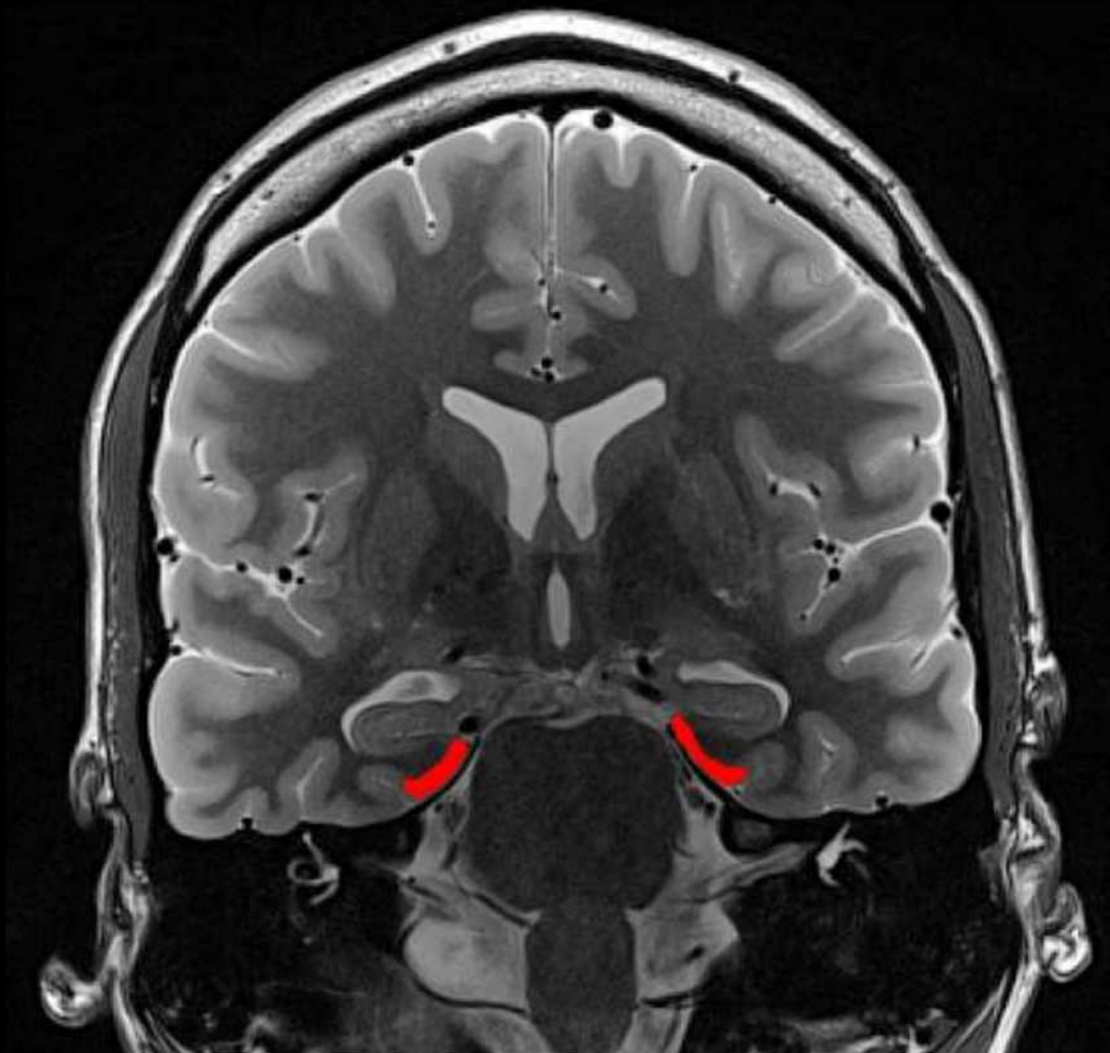
MRI

- Peamine soovitatav uuring
- Põhiprotokoll:
 - T1 (ax, sag, cor) — struktuuri, atroofia hindamiseks
 - T2/FLAIR — valgeaine, vanemate infarktide hindamiseks
 - DWI/ADC — värskema isheemia hindamiseks
 - T2*/SWI — mikroverdumiste hindamiseks
- Optionaalselt:
 - Gd — tuumori, infektsiooni, vaskuliidi kahtlusel
 - MRA — vaskulaarse patoloogia kahtlusel
 - Morfomeetria — mahumuutuste kvantitatiivne hindamine
 - fMRI, MRS — teadustöös

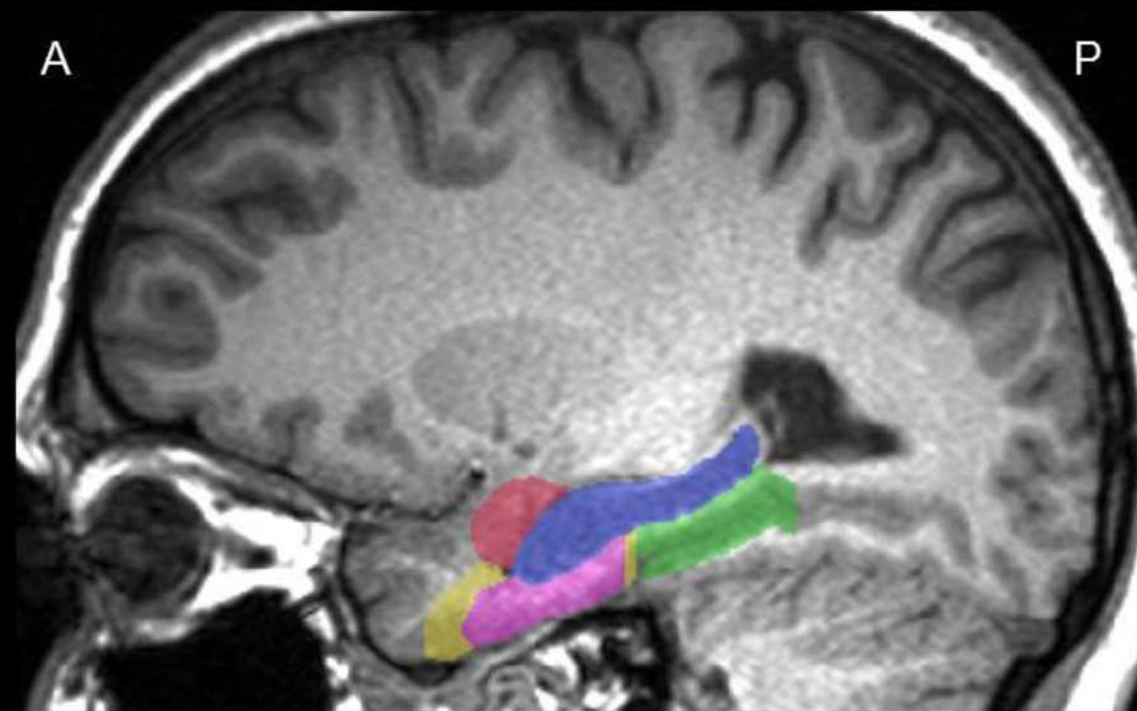
MRI leid

- Kortikaalne atroofia — peamine tunnus, kuid esineb suhteliselt hilja
 - Enam väljendunud parietaalsetes ja temporaalsagarates, eriti haaratud on entorinaalne korteks ning hipokampus (EC-hippocampus system)
- Peab arvestama normaalse vananemisega (0.5%/a vs 1%/a, hüppokampuses 1.5%/a vs 4.7%/a)





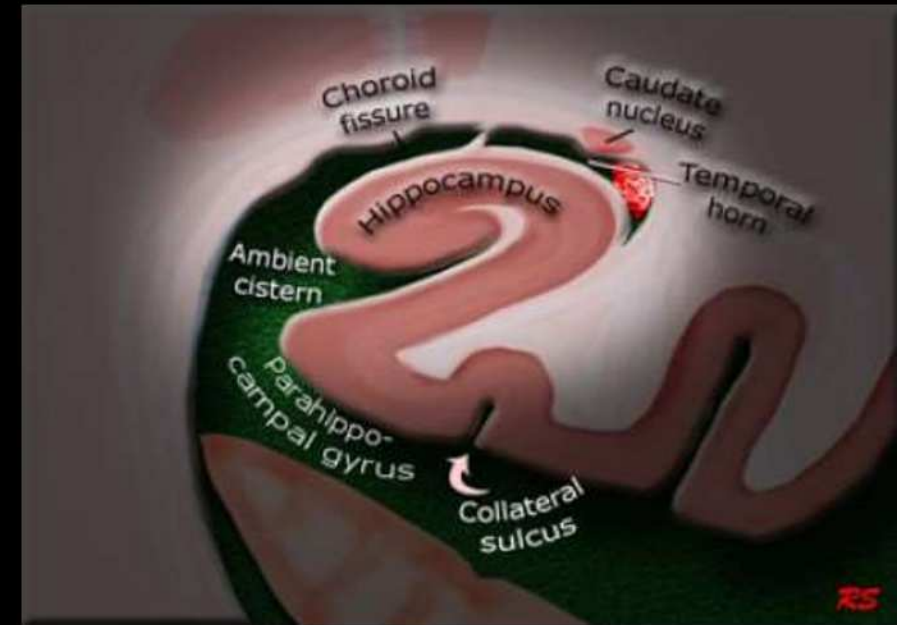
Entorinaalne korteks (cor)



- Amygdala
- Perirhinal Cortex
- Parahippocampal Cortex
- Hippocampus
- Entorhinal Cortex

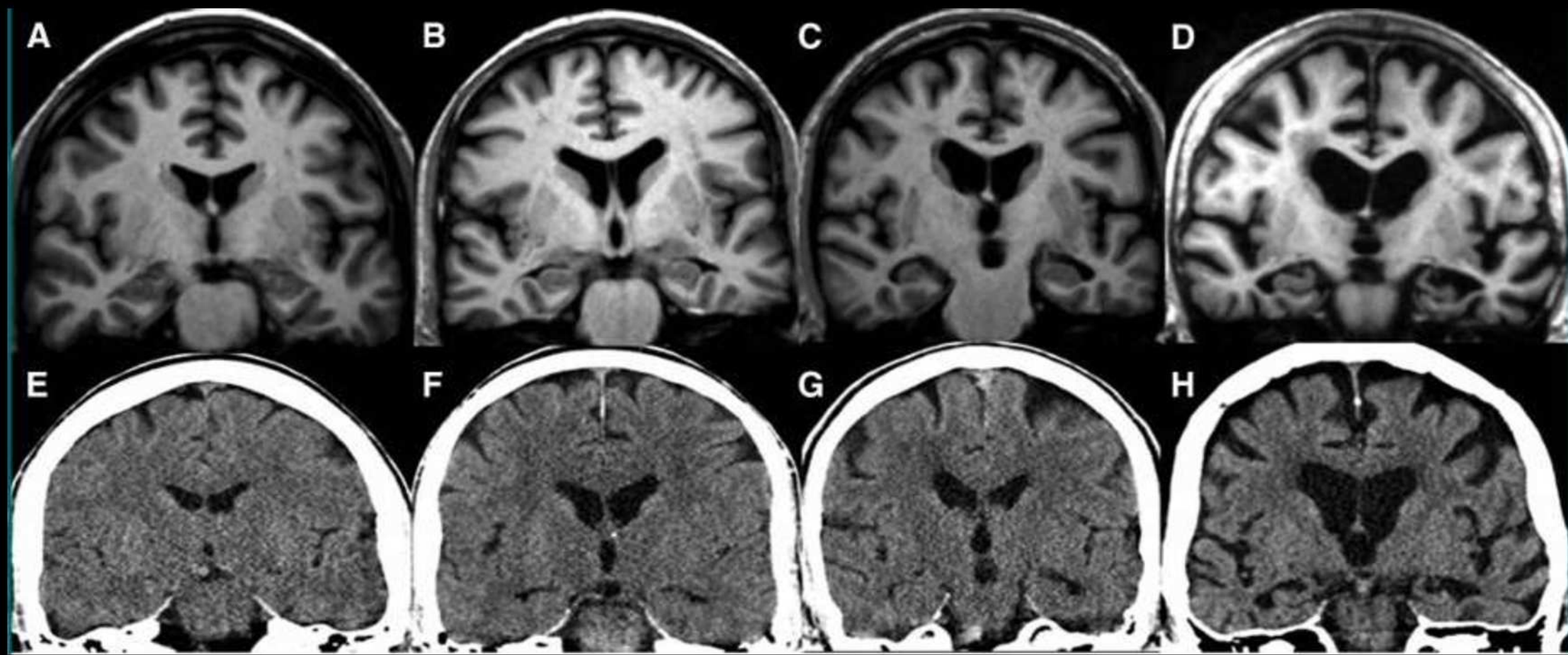
Medial temporal lobe atrophy (MTA) score

- T1 cor lõige, paralleelne ajutüve teljega, perpendikulaarne hipokampuse teljega anterioorse ponsi tasemel
 - Koroidlõhe laius
 - Lateraalse vatsakese temporaalse sarve laius
 - Hipokampuse paksus



MTA score

- 0: CSF hipokampuse ümber puudub
- 1: kerge koroidlõhe laienemine
- 2: mõõdukas k.lõhe laienemine, kerge temporaalsarve laienemine ja hipokampuse paksuse vähenemine
- 3: väljendunud k.lõhe laien., mõõdukas ts. laienemine ja h. paksuse vähenemine
- 4: väljendunud hipokampuse atroofia, struktuursuse langus ning ts. ja lõhe laienemine
- AT:le viitab:
 - <75a. ≥ 2 score
 - ≥ 75 a. ≥ 3 score



0

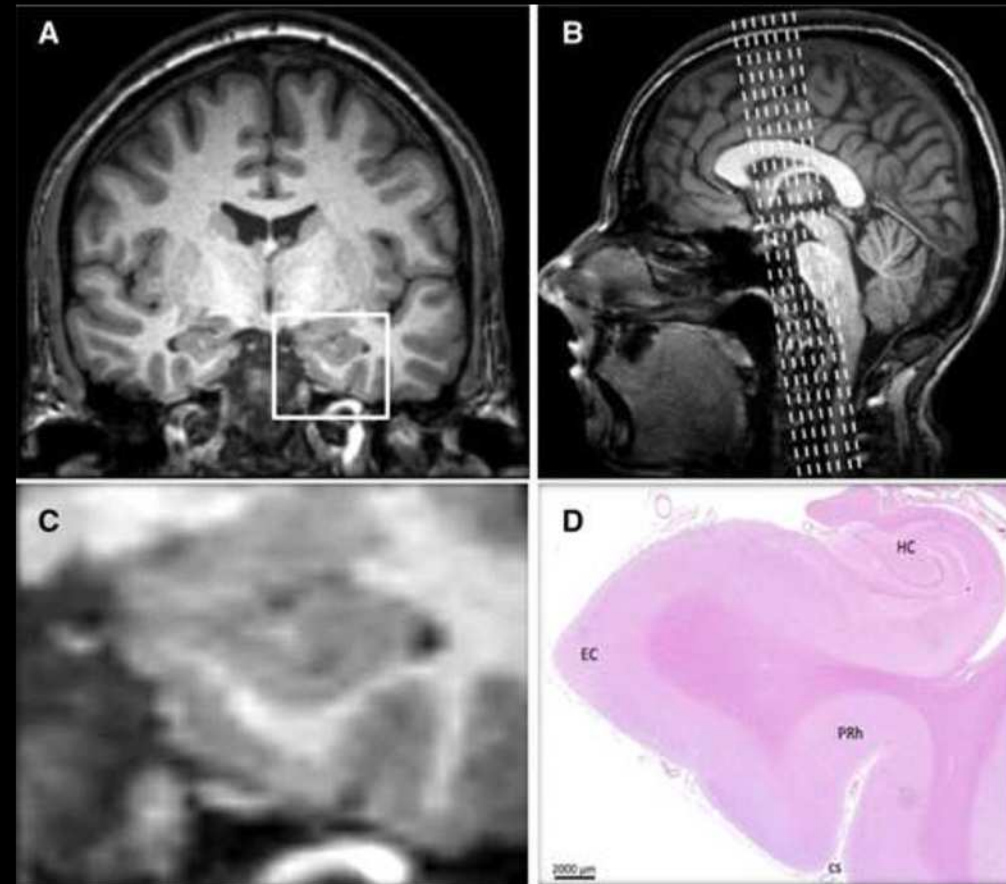
1

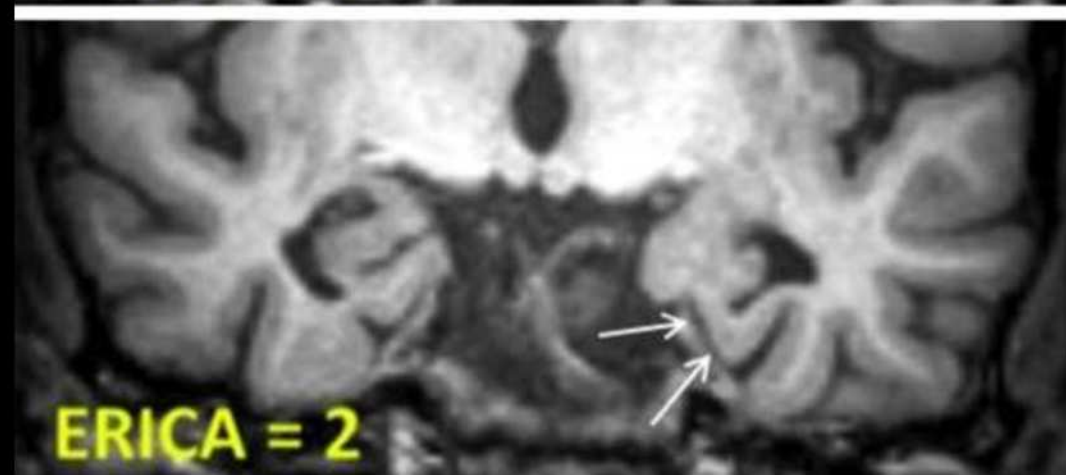
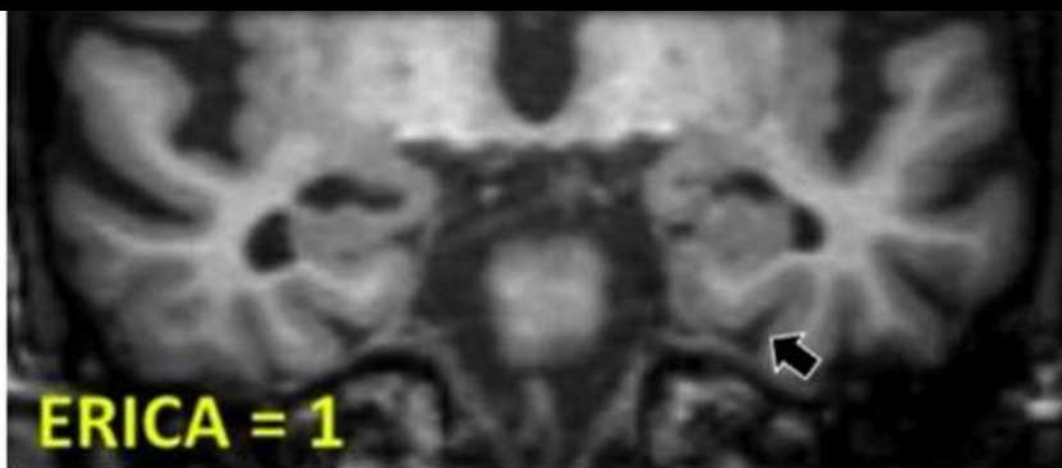
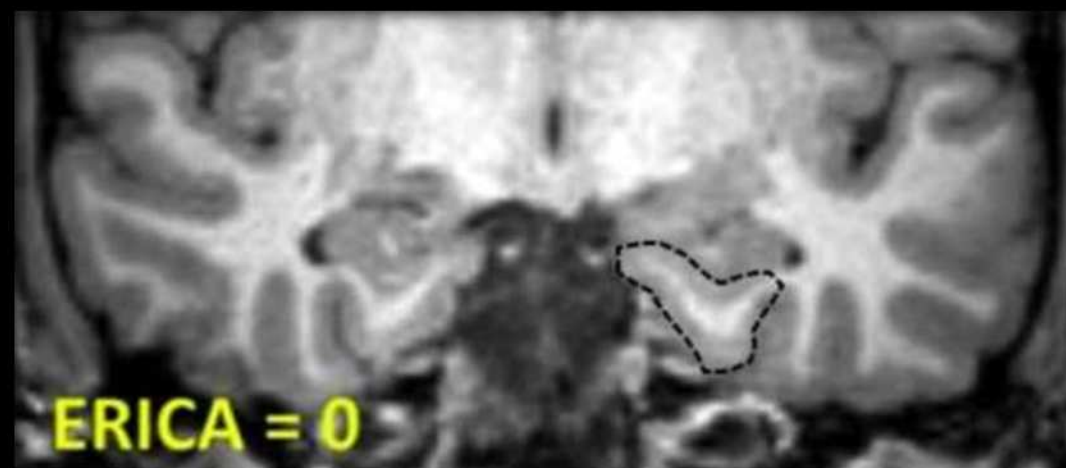
2

3/4

Entorhinal cortical atrophy (ERICA) score

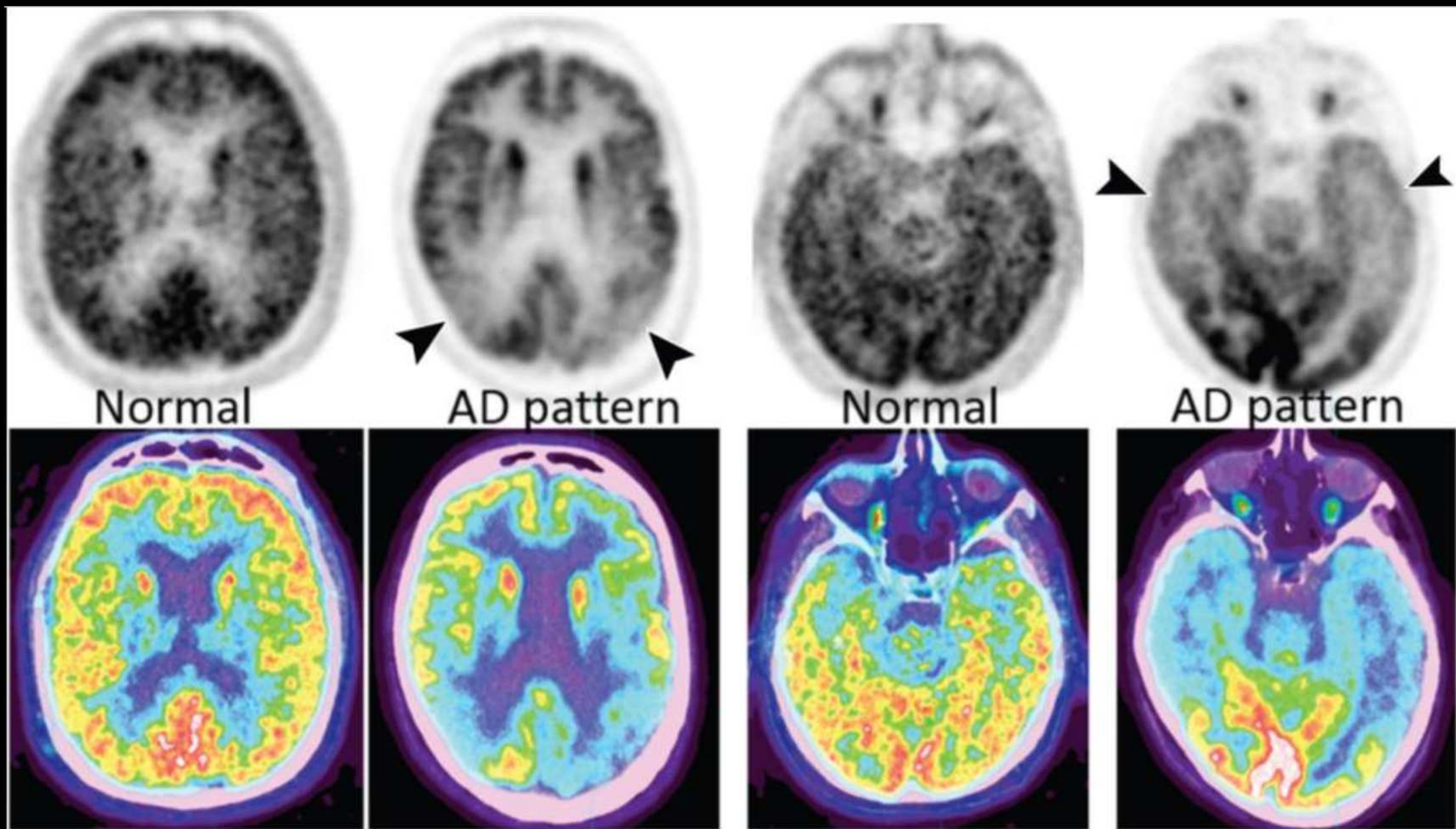
- T1 cor perpendindikulaarne hüppokampuse teljega mamillaarkehade tasemel
 - Hinnatakse entorinaalne korteks ja parahipokampaalne ajukäär
- 0: normipärased mahud
- 1: vähene atroofia, kollateraalse sulkuse laienemine
- 2: mõõdukas atroofia, CSF entorinaalse korteksi ja tentooriumi vahel
- 3: väljendunud atroofia, lai lõhe entorinaalse korteksi ja tentooriumi vahel (tentorial cleft sign)





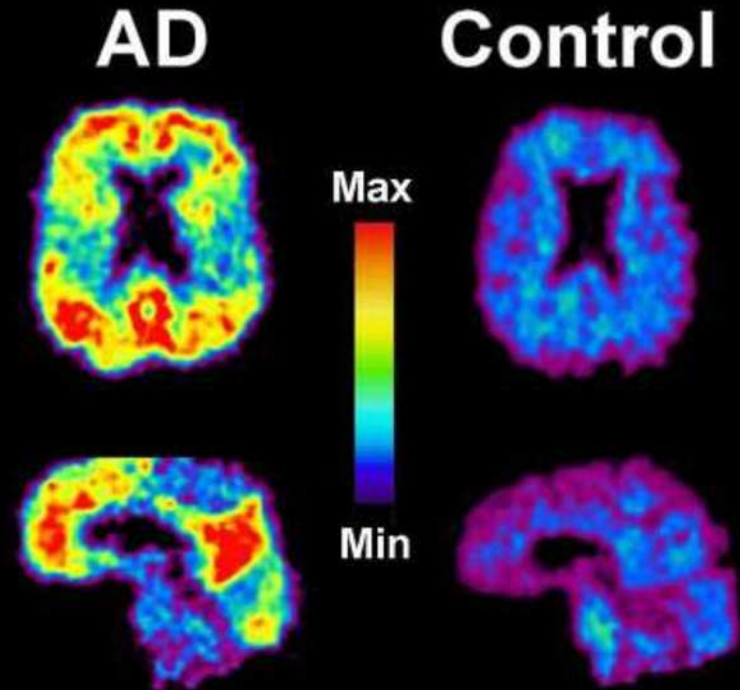
FDG PET

- Kortikaalne atroofia ja sünaptilise aktiivsuse langus tekitavad FDG kogunemise vähenemist
- AT varasemas staadiumis esineb hüpometabolism PT-l, precuneus'es. Hiljem ka frontaalsel; on jälgitav enne struktuursete muutuste ilmumist
- Mediaalsel temporaalsel muutused ei visualiseeru nii hästi
- Väheste kognitiivse defitsiidiga pt-del ennustab hüpometabolism PT-l progresseerumist AT'ni (tundlikkus ja spetsiifilisus 70-95%)
- Sobib eristamiseks AT Lewy kehadega, vaskulaarsest ja eriti frontotemporaalsest dementsusest
- Kallis, kättesaadavus vähene



Amyloid PET

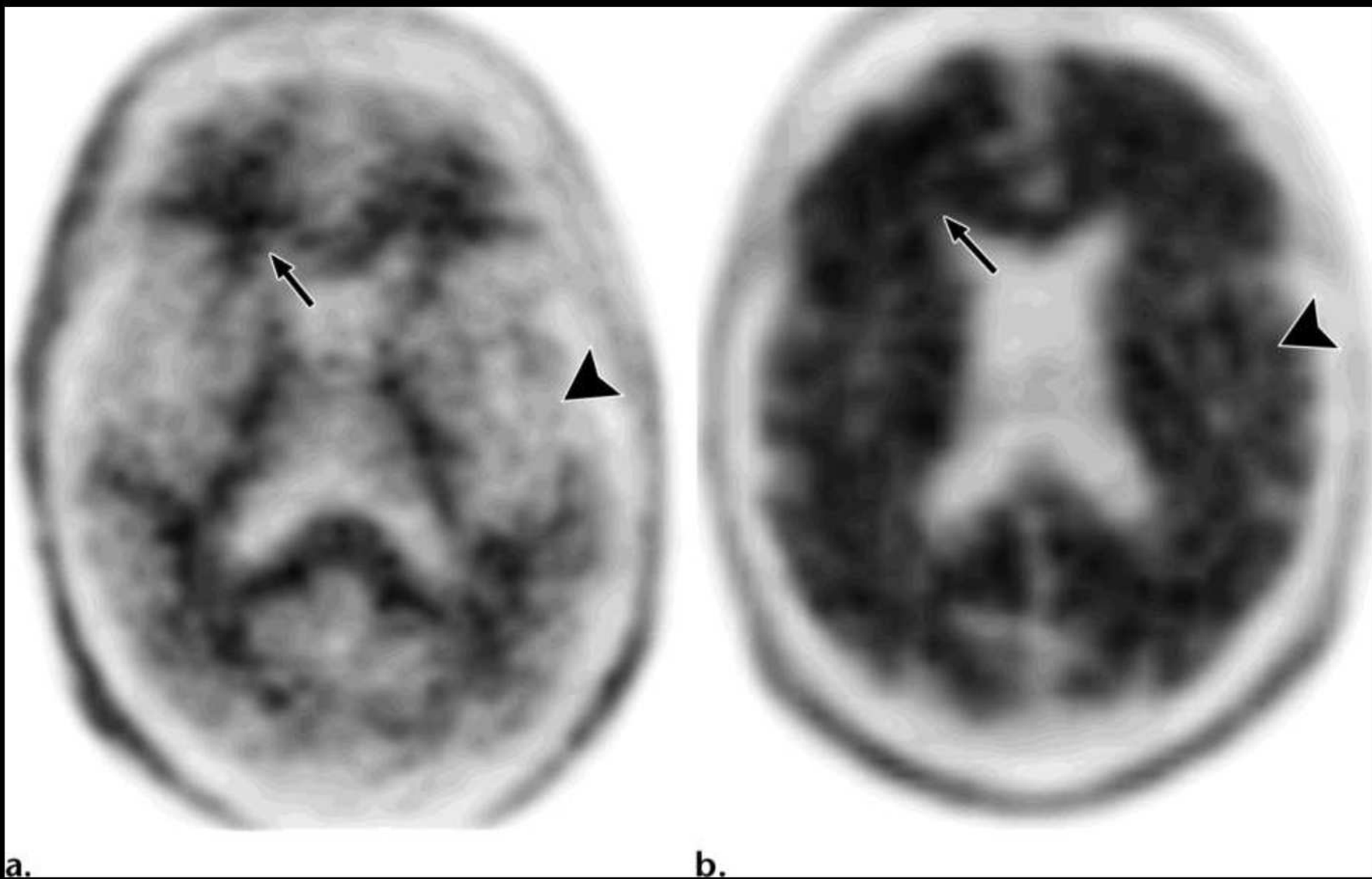
- Mitmed märkained kõrge afiinsusega A β naastudele (Pittsburgh compound B (PiB), ^{11}C märgistatud; florbetapir, flutametamol, florbetaben, ^{18}F märgistatud)
- Näitab A β kogunemist hallaines
- Peab arvestama kliinilist leidu (A β esineb ka ilma dementsuseta pt-del ning teiste dementsuste puhul)
- Negatiivne amyloid PET vähendab oluliselt AT tõenäosust



PiB PET SCANS

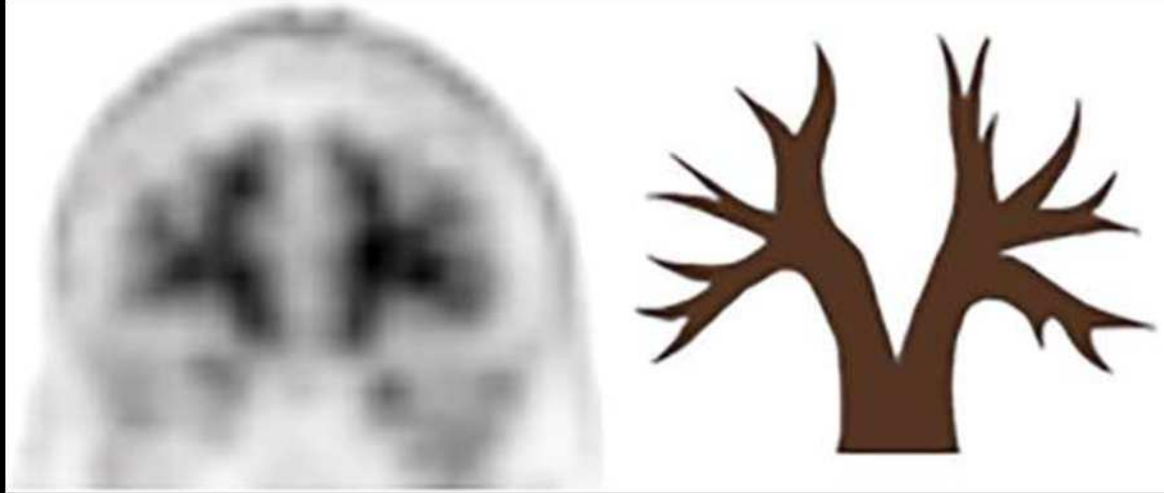


University of Pittsburgh
PET Amyloid Imaging Group

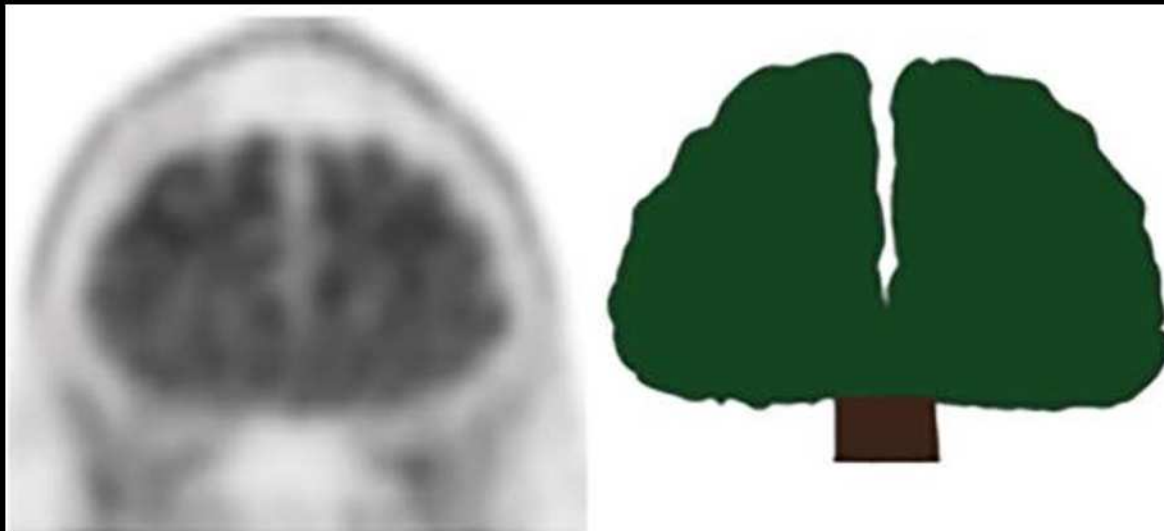


Florbetapir. Norm vs AD

Florbetapir



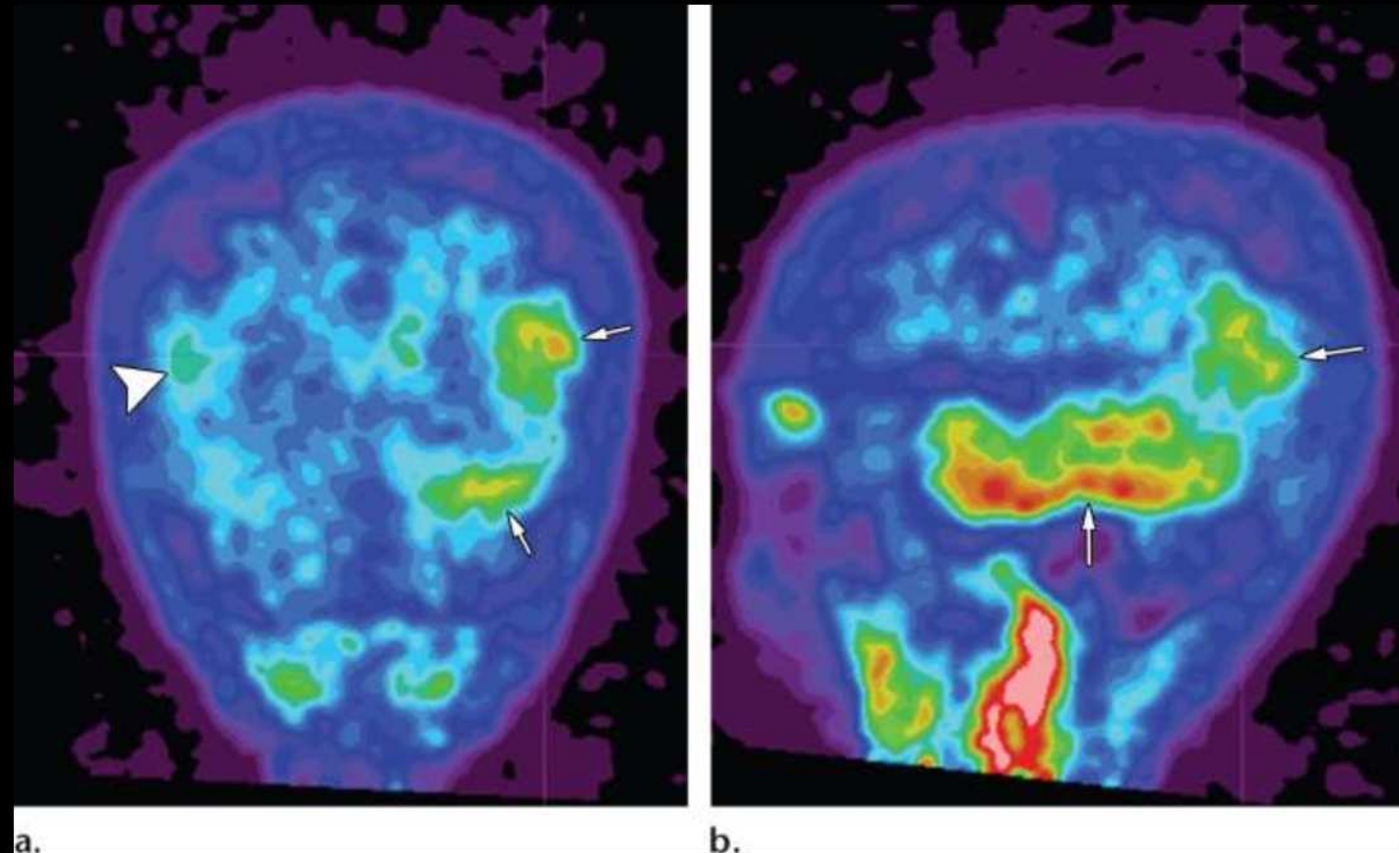
Norm. Tree in winter



AT. Tree in summer

Tau PET

- Näitab neurofibrillaarsete kimpude kogunemist, eeskätt PT-I
- Potentsiaalselt oluline, kuna korreleerub neurodegeneratsiooniga ja dementsuse raskusega rohkem kui A β aga visualiseerub hiljem



Review > Pharmaceuticals (Basel). 2021 Jan 30;14(2):110. doi: 10.3390/ph14020110.

Tauvid™: The First FDA-Approved PET Tracer for Imaging Tau Pathology in Alzheimer's Disease

Caitlin V M L Jie ¹, Valerie Treyer ², Roger Schibli ¹, Linjing Mu ^{1,2}

Affiliations + expand

PMID: 33573211 PMCID: PMC7911942 DOI: 10.3390/ph14020110

[Free PMC article](#)

Vahekokkuvõte:

- AT diagnoosimine on eeskätt kliiniline
- Laboratoorsed ja radioloogilised uuringud tõstavad diagnostilist tõenäosust eriti segatüüpi või ebatüüpilise kuluga dementsuse puhul
 - Aitavad kaardistada AT esinemissagedust populatsioonis

Tserebraalne amüloidne angiopaatia e. CAA

- A β ladestumine veresoonte seintes
- Sageli esineb koos AT'ga (lahangul kuni 90%)
- Avaldub 2 viisil:
 - Lobaarne, tserebellaarne hemorraagia — insult, fokaalsed defitsiidid, kooma, surm
 - Kognitiivne defitsiit: astmeline lob. hemorraagiate tõttu ja jätkuv mikrohemorraagiate, leukoentsefalopaatia, mikroinsultide tõttu
- Sporaadiline ja perekondlik:
 - Sporaadiline enamasti normotensiivsetel vanematel (60-90a.) pt-l, ei korreleeru muude riskifaktoritega
 - Perekondlik on seotud am. prekursorproteiini mutatsiooniga, avaldub varasemas eas (30-70a.)

Radioloogilised uuringud

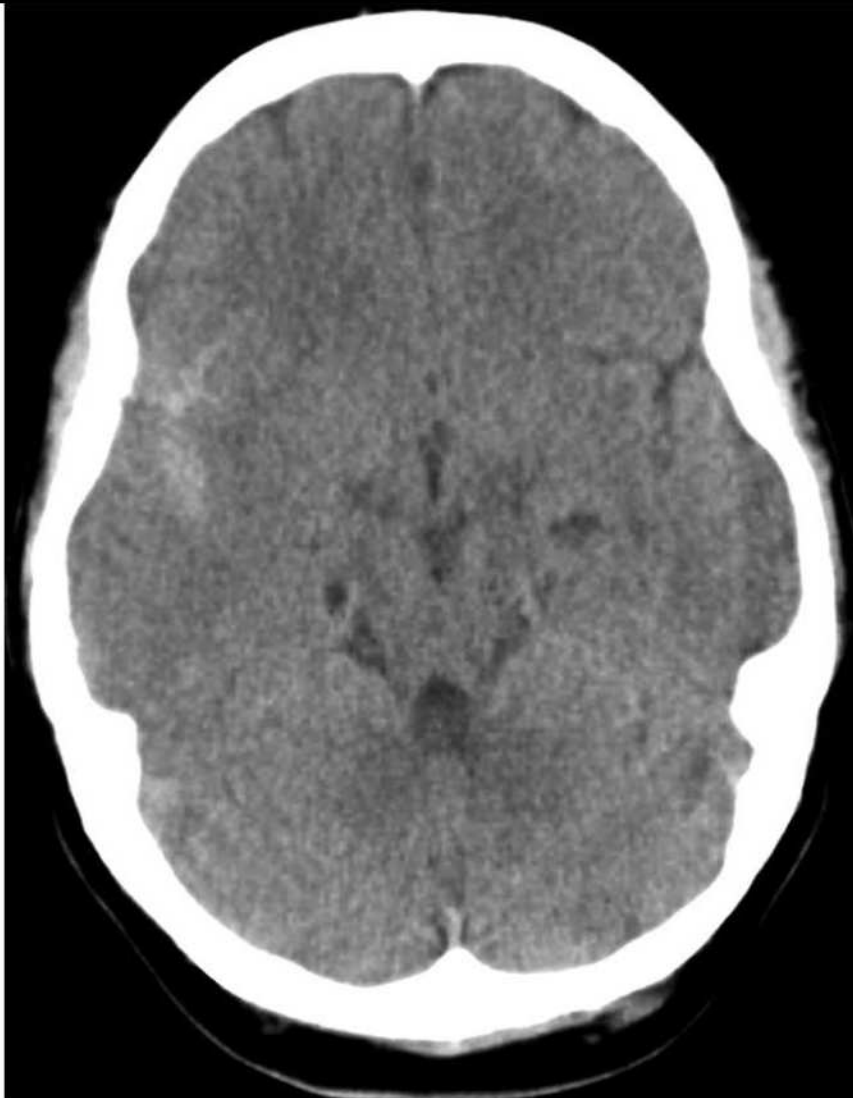
- KT
 - Lobaarne hemorraagia, SAH
 - Isheemiline leukoentsefalopaatia
 - Vanad lakunaarsed infarktid
- MRI:
 - Mikrohemorraagiad, prevaleeruvalt hall-valgeaine piiril
 - Kortikaalne nind tserebellaarne pindmine sideroos
 - Globaalne kortikaalne atroofia

Modified Boston criteria

- Kindel: lahangul hemorraagiad ja veresoontes rohked A β ladestused
- Tõenäoline: >55a., kliiniline leid, MRI:l mitmed hemorraagiad lobaarsel, kortikaalsel, kortikosubkortikaalsel ilma muu põhjusega **või** üksik hemorraagia **ja** fokaalne või dissemineeritud pindmine sideroos
- Tõenäoline + histoloogiliselt kinnitatud: kliiniline ja radioloogiline leid + histoloogia (evakueeritud hematoom või biopsia)
- Võimalik: >55a., kliiniline leid, MRI:l üksik hemorraagia **või** pindmine sideroos (fokaalne või pindmine) ilma muu põhjusega

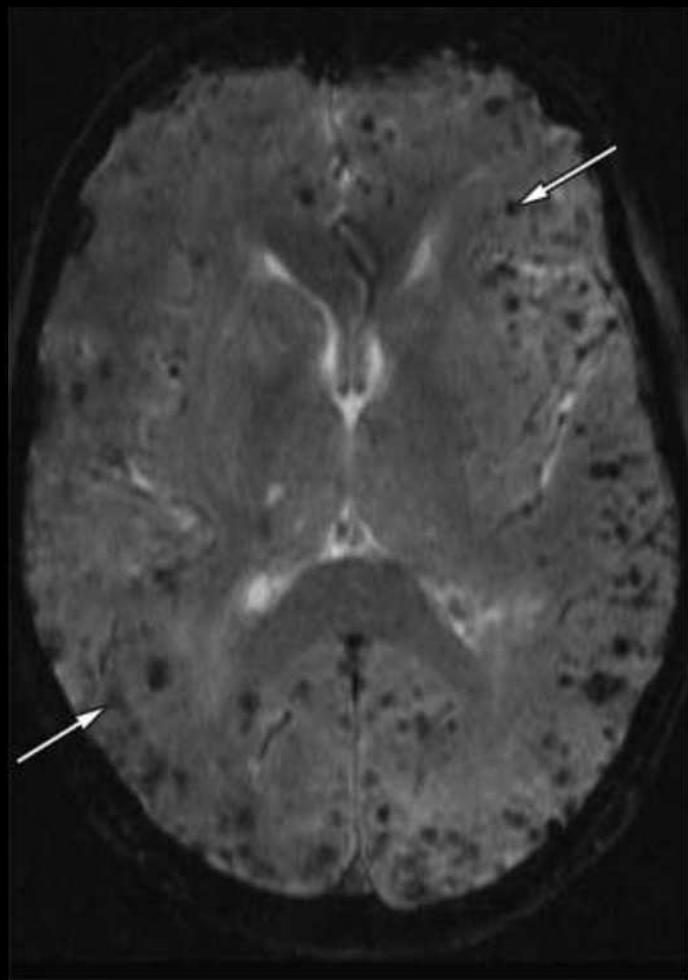


a.



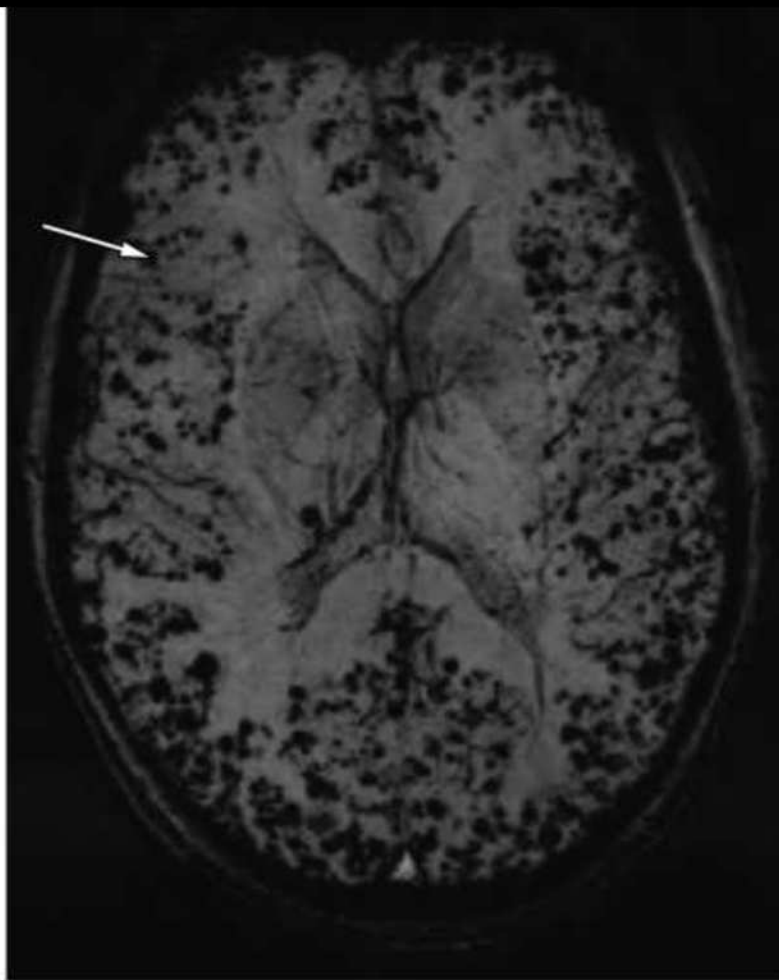
b.

64a. Naine. Lobaarne h. + SAH



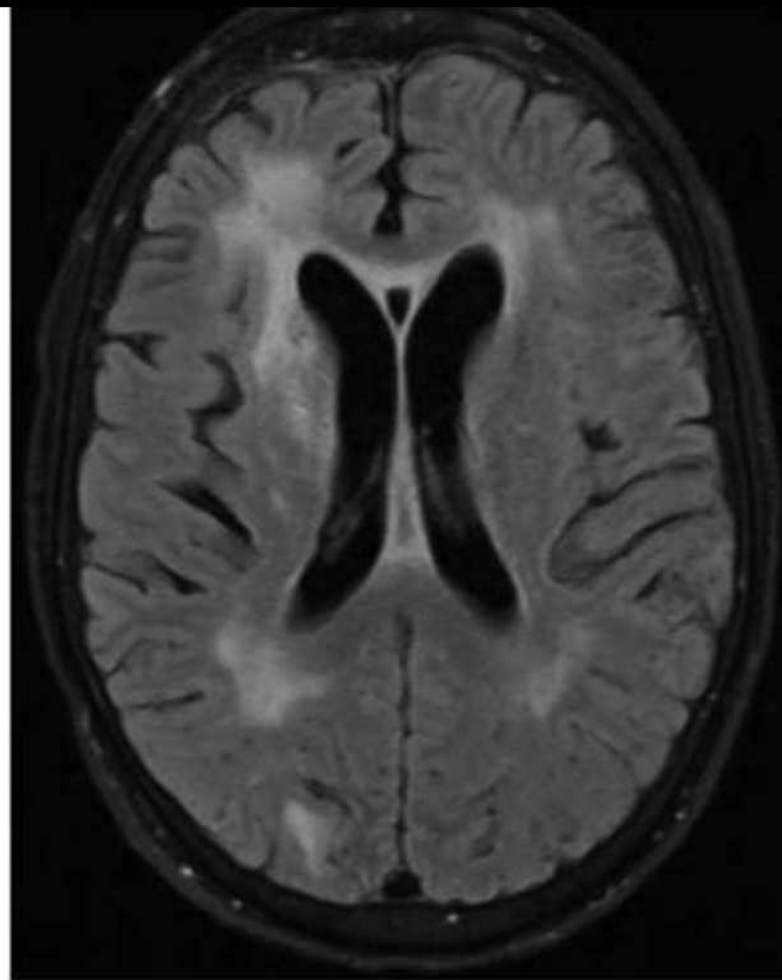
a.

T2*



b.

SWI



c.

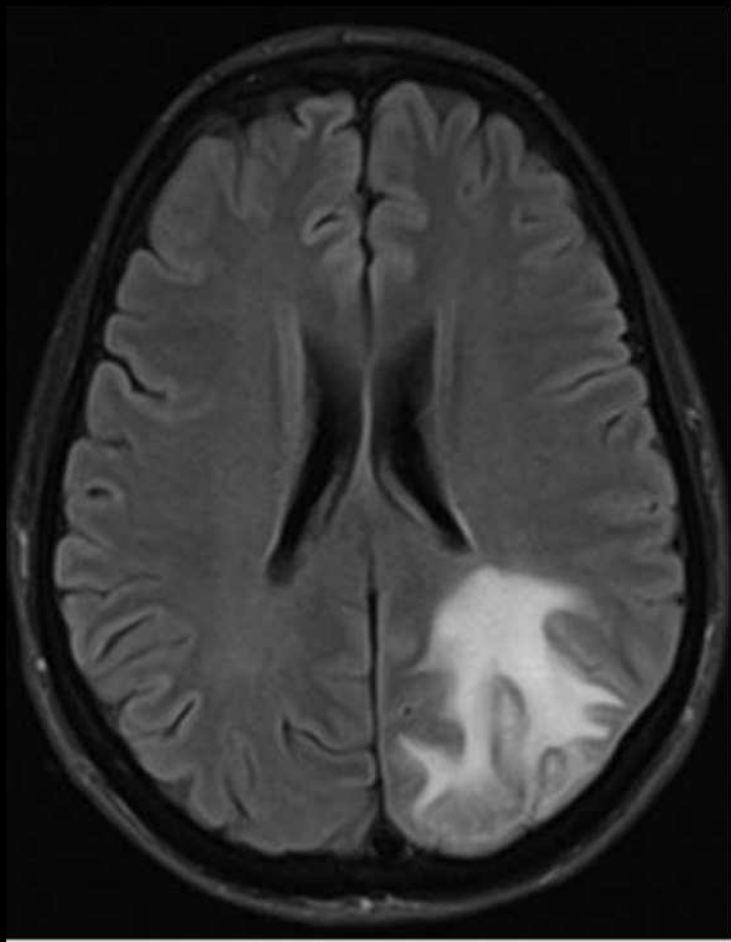
FLAIR

Põletikuline CAA

- CAA + väljendunud põletik, esineb harva, patofüsioloogia ebaselge
- Ägedam kulg, tavaliselt varasemas eas
- Segavus, krambid, fokaalne neur. defitsiit, peavalu
- Ravi: kortikosteroidid, tsütostaatikumid
- Prognoos halb, 60%-l surm või raske puude vaatamata ravile

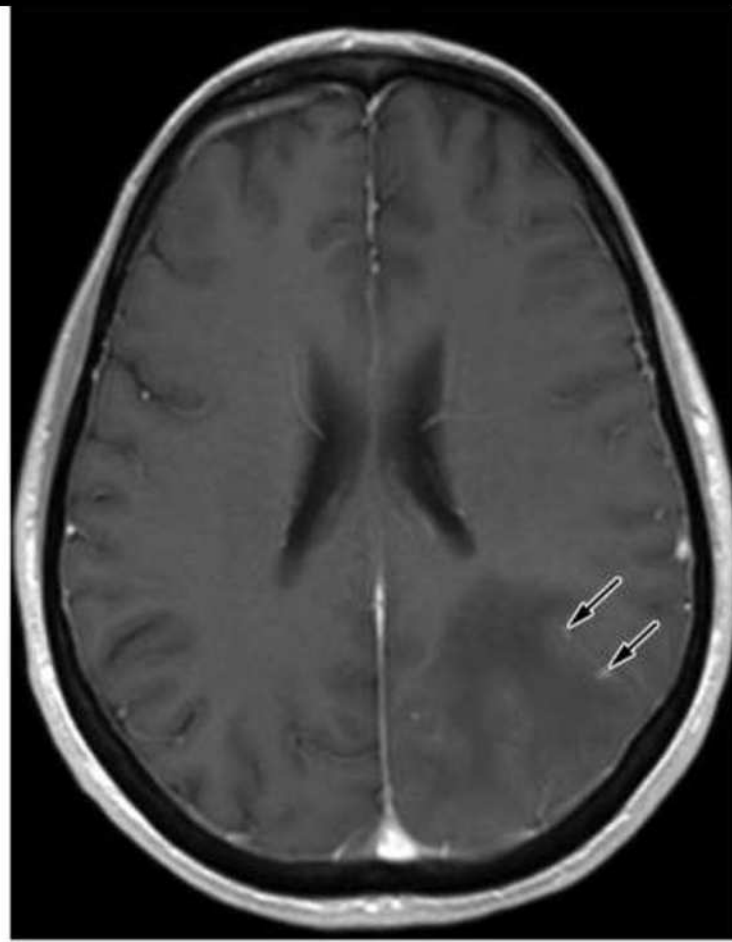
Radioloogilised uuringud

- Fokaalne või multifokaalne turse, mis on jälgitav ka KT:l, tavaliselt asümmeetriline, kui multifokaalne
- MRI:l mikrohemorraagiad (rohkem turse piirkonnas), SAH, pindmine sideroos, leptomeningeaalne kontrasteerumine



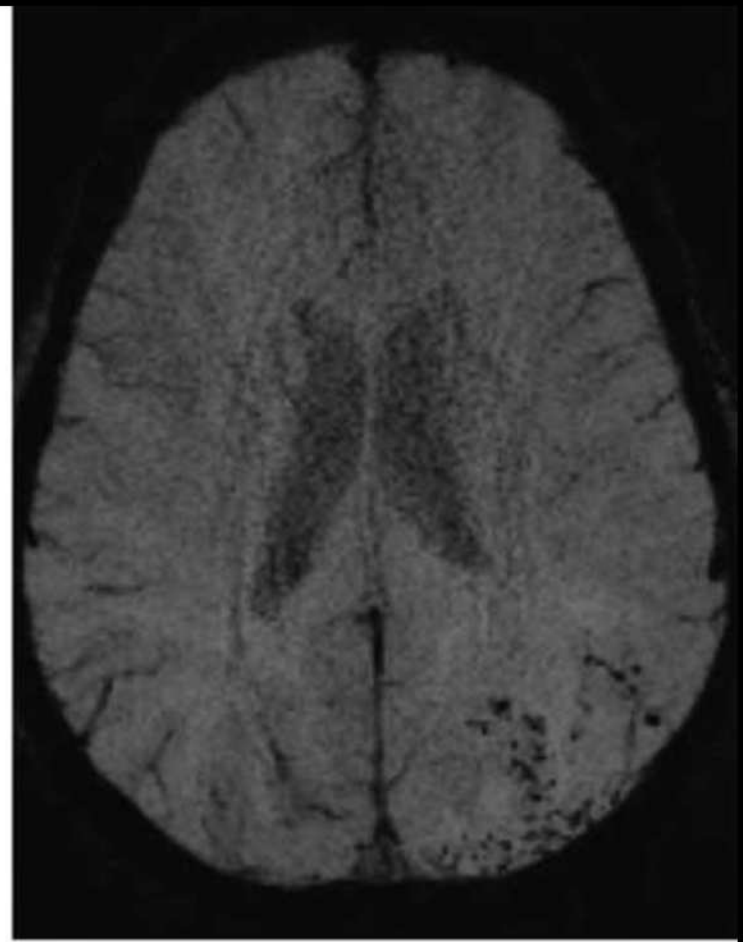
a.

44a. FLAIR



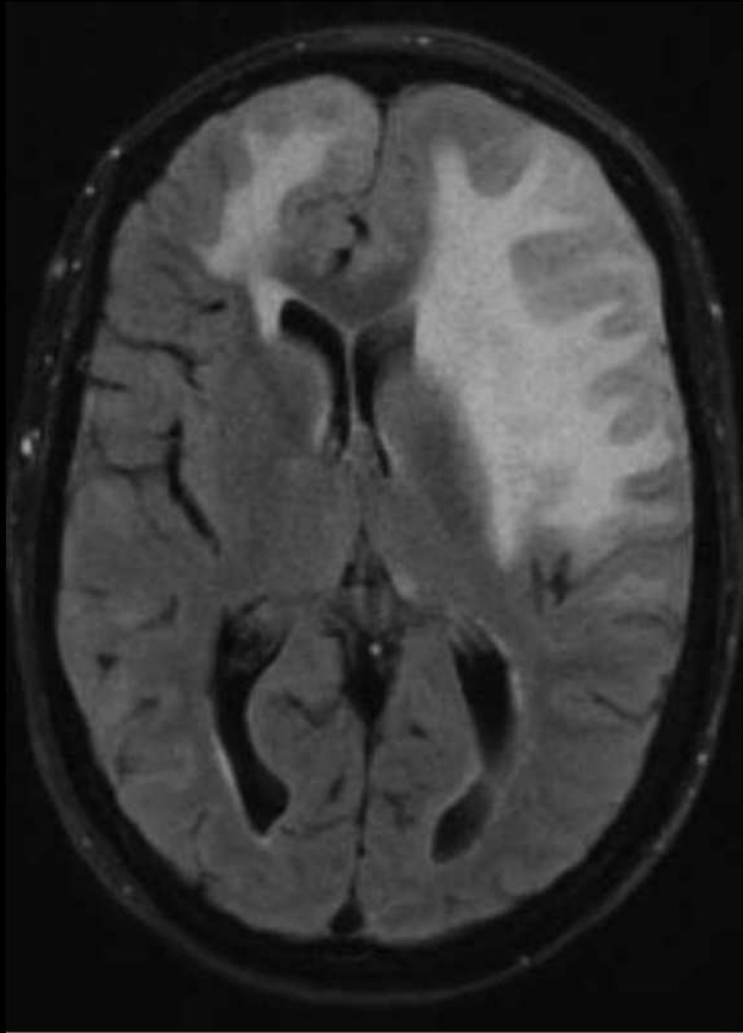
b.

T1 + C



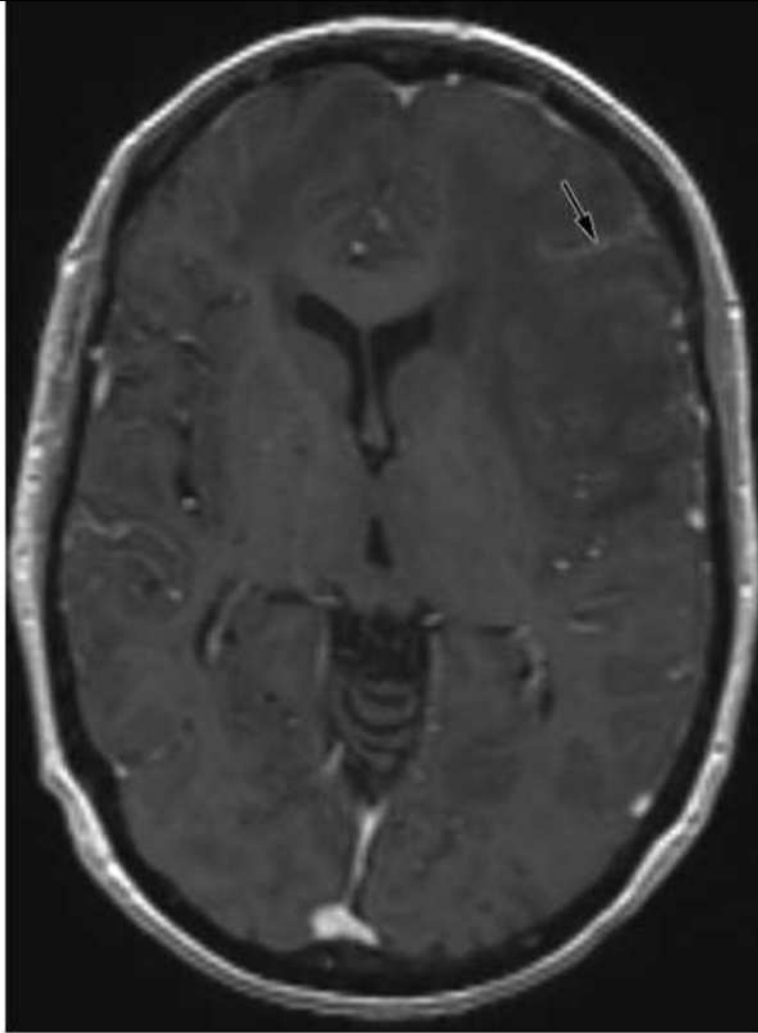
c.

SWI



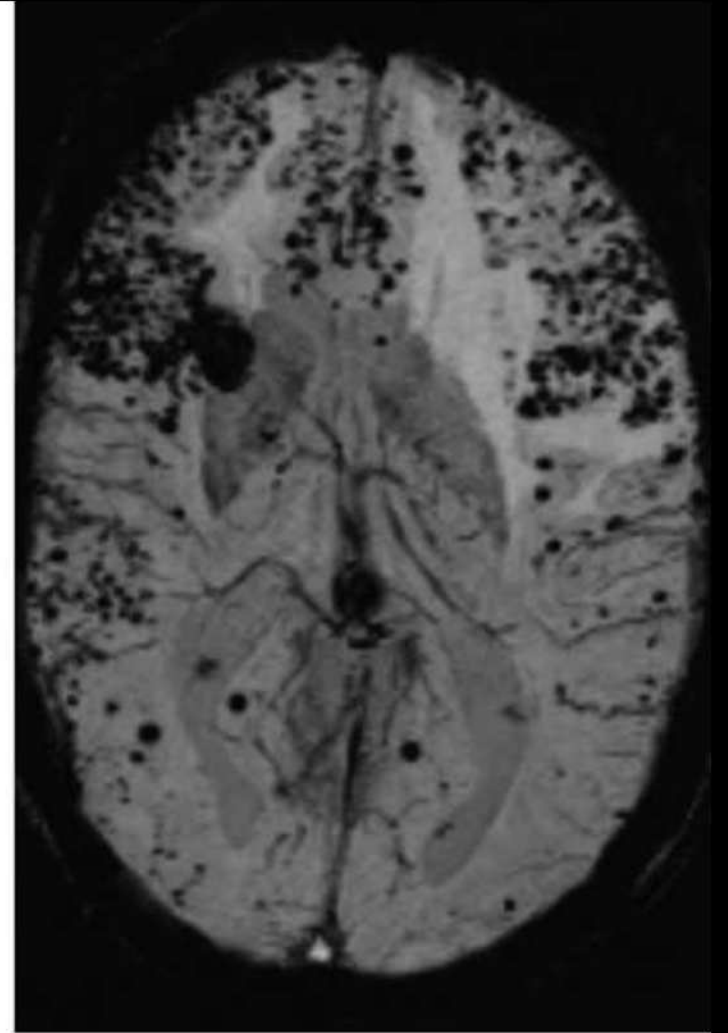
a.

67a. Naine FLAIR



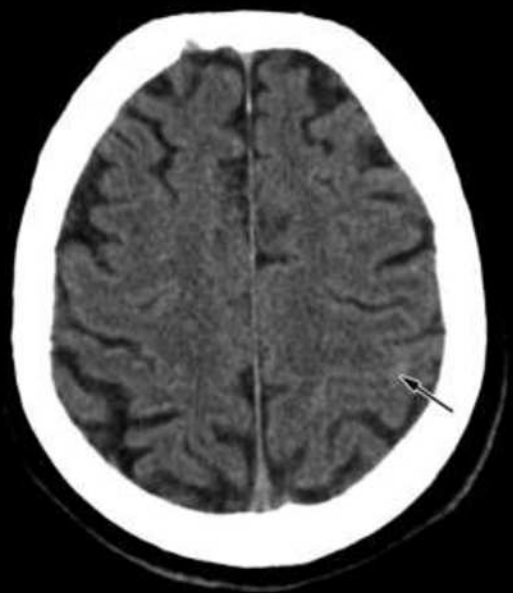
b.

T1 + C

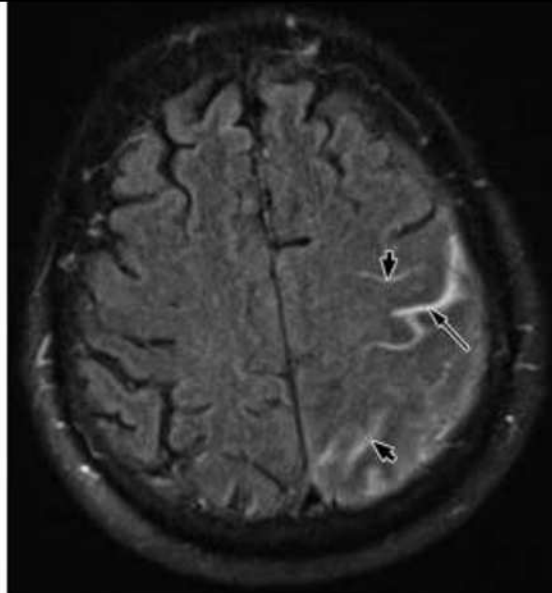


c.

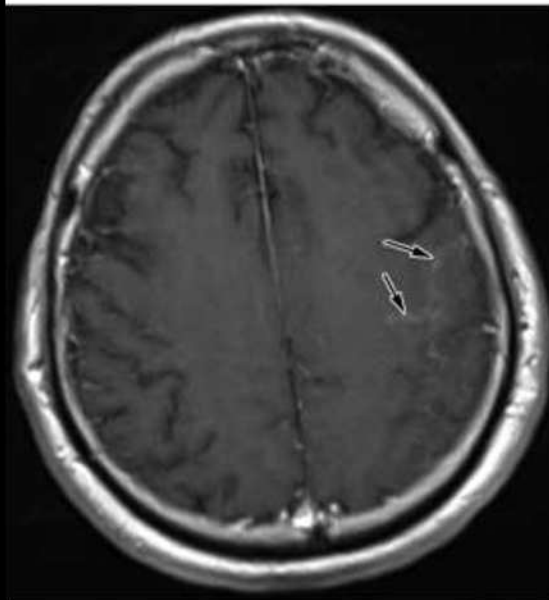
SWI



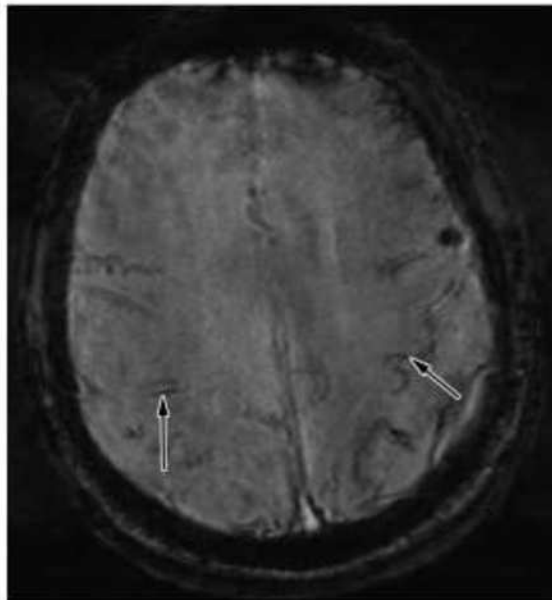
a.



b.



c.



d.

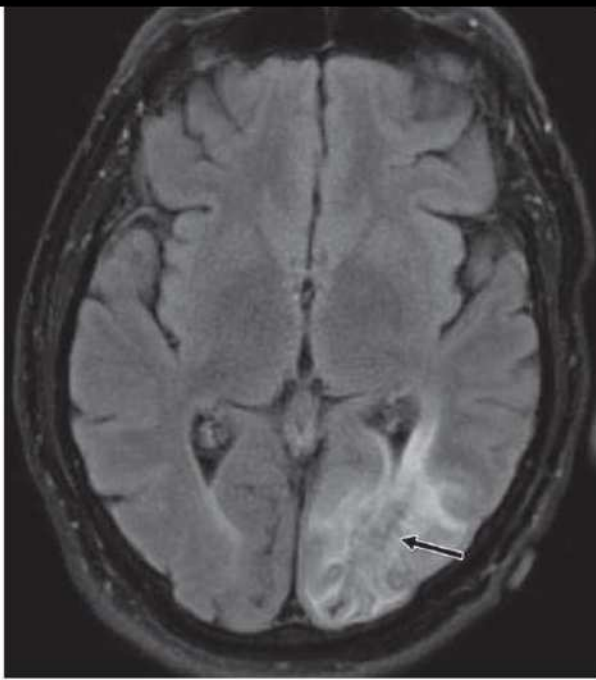
70a. mees

Tserebraalne amüloidoom

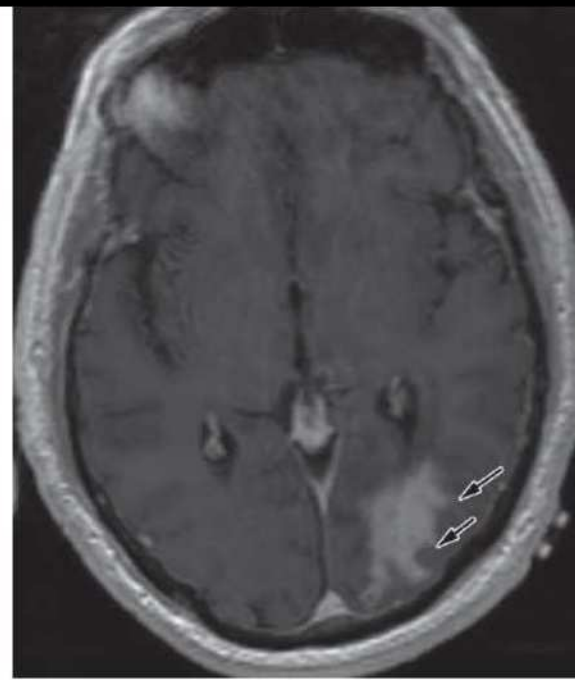
- Makroskoopiline tuumorilaadne A β kogum
- Väga harva (<50 juhtumit kirjanduses), ilmselt nooremas eas (30-50a.)
- Sümptomid sõltuvad paiknemisest (fokaalne defitsiit, krambid, nägemishäired, peavalu, mäluhäired)
- Nodulaarne mass, tavaliselt valgeaines periventrikulaarsel
- KT:l tavaliselt kõrgema tihedusega, kontrasteeruv, ümber võib esineda turse
- MRI:l T1 ja T2 sekventsidel signaali intensiivsused varieeruvad, kontrasteeruv, võivad esineda mikrohemorraagiad
- Vajab biopsiat, kuna ei saa eristada KNS tuumorist, resetseerimine on tavaliselt kuratiivne



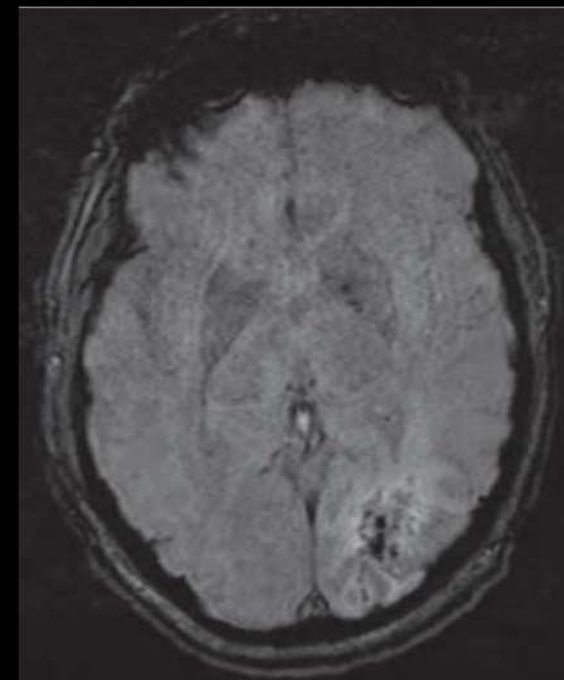
KT. Isodense mass,
turse



FLAIR



T1 + C



SWI

Tänan!

Kasutatud kirjandus

- <http://radiopaedia.org>
- Wippold FJ 2nd, Cairns N, Vo K, Holtzman DM, Morris JC. Neuropathology for the neuroradiologist: plaques and tangles. AJNR Am J Neuroradiol 2008;
- Alzheimer's Association. 2014 Alzheimer's disease facts and figures. Alzheimers Dement 2014;
- McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging–Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. Alzheimers Dement 2011;
- Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging–Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. Alzheimers Dement 2011;
- Jagust W, Reed B, Mungas D, Ellis W, Decarli C. What does fluorodeoxyglucose PET imaging add to a clinical diagnosis of dementia? Neurology 2007;
- Lee J, Krol G, Rosenblum M. Primary amyloidoma of the brain: CT and MR presentation. AJNR Am J Neuroradiol 1995;
- Linn J, Herms J, Dichgans M, et al. Subarachnoid hemosiderosis and superficial cortical hemosiderosis in cerebral amyloid angiopathy. AJNR J Neuroradiol 2008;
- Eng JA, Frosch MP, Choi K, Rebeck GW, Greenberg SM. Clinical manifestations of cerebral amyloid angiopathy-related inflammation. Ann Neurol 2004;