



ORIGINAL

Inflamación relacionada con angiopatía amiloide: características clínicas y respuesta al tratamiento en una serie de casos



P. Martín-Jiménez^{a,*}, M. Sánchez-Tornero^b, S. Llamas-Velasco^{a,c,d},
M.P. Guerrero-Molina^a, M. González-Sánchez^{a,c,d}, A. Herrero-San Martín^{a,c,d},
V. Blanco-Palmero^{a,c,d}, P. Calleja-Castaño^a, J. Francisco-Gonzalo^a, A. Hilario^e,
A. Ramos^e, E. Salvador^e, Ó. Toldos^f, A. Hernández-Lain^f, D.A. Pérez-Martínez^{a,c,d,g}
y A. Villarejo-Galende^{a,c,d,g}

^a Servicio de Neurología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

^b Servicio de Neurofisiología, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

^c Grupo de Enfermedades Neurodegenerativas, Instituto de Investigación Hospital 12 de Octubre (I+12), Madrid, España

^d Centro Investigación Biomédica en Red Enfermedades Neurodegenerativas (CIBERNED), Madrid, España

^e Servicio de Radiodiagnóstico, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

^f Servicio de Anatomía Patológica, Sección de Neuropatología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

^g Departamento de Medicina, Universidad Complutense, Madrid, España

Recibido el 28 de octubre de 2020; aceptado el 31 de diciembre de 2020

Accesible en línea el 13 de marzo de 2021

PALABRAS CLAVE

Angiopatia amiloide;
Inflamación;
Beta-amiloide;
Microsangrados;
Neuroimagen

Resumen

Introducción: La inflamación relacionada con la angiopatía amiloide es una entidad caracterizada por una respuesta inflamatoria alrededor de los depósitos de beta amiloide de la microcirculación cerebral.

Métodos: Revisión retrospectiva de una serie de pacientes con inflamación relacionada con angiopatía amiloide, que cumplieran criterios clínico-radiológicos o con diagnóstico histopatológico confirmado.

Resultados: Se incluyeron siete pacientes, cinco varones, con edad media de 79 años. El inicio fue agudo o subagudo en seis de los casos. La clínica más frecuente fue deterioro cognitivo (n = 6), alteraciones de conducta (n = 5), crisis epilépticas (n = 5), focalidad neurológica (n = 4) y cefalea (n = 2). El líquido cefalorraquídeo fue anormal en tres de cinco casos (pleocitosis linfocitaria e hiperproteínorraquia). Las imágenes de resonancia magnética cerebral más frecuentes consistieron en microhemorragias (n = 7), hiperintensidades subcorticales en secuencia T2-FLAIR (n = 7) y realce leptomeníngeo (n = 6). La afectación fue bilateral en tres de los casos,

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: pmartinj@salud.madrid.org (P. Martín-Jiménez).

con predominio en regiones parieto-occipitales ($n = 5$). Se realizó una tomografía por emisión de positrones (PET) de amiloide en dos pacientes, resultando positiva en uno. Se obtuvo la confirmación histopatológica mediante una biopsia en dos de los casos. Todos los sujetos recibieron tratamiento inmunosupresor, objetivándose una respuesta clínica y radiológica inicial favorable, con recaída radiológica en dos de los casos tras la retirada del tratamiento, y mejorando tras la reinstauración.

Conclusiones: El diagnóstico resulta imprescindible de cara a iniciar un tratamiento precoz, ya que ha demostrado mejorar el pronóstico y disminuir las recurrencias. Si bien el diagnóstico definitivo es histopatológico, los criterios clínico-radiológicos permiten el diagnóstico de esta entidad sin necesidad de biopsia.

© 2021 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

Amyloid angiopathy;
Inflammation;
 β -amyloid;
Microbleeds;
Neuroimaging

Cerebral amyloid angiopathy—related inflammation: clinical features and treatment response in a case series

Abstract

Introduction: Cerebral amyloid angiopathy—related inflammation (CAA-ri) is an entity characterised by an inflammatory response to β -amyloid deposition in the walls of cerebral microvessels.

Methods: We conducted a retrospective review of a series of patients with a diagnosis of CAA-ri according to histopathological study findings or clinical-radiological diagnostic criteria.

Results: The study included 7 patients (5 men) with a mean age of 79 years. Disease onset was acute or subacute in 6 patients. The most frequent symptoms were cognitive impairment ($n = 6$), behavioural alterations ($n = 5$), epileptic seizures ($n = 5$), focal neurological signs ($n = 4$), and headache ($n = 2$). Cerebrospinal fluid was abnormal in 3 patients (lymphocytic pleocytosis and high protein levels). The most frequent MRI findings were microbleeds ($n = 7$), subcortical white matter hyperintensities on T2-FLAIR sequences ($n = 7$), and leptomeningeal enhancement ($n = 6$). Lesions were bilateral in 3 patients and most frequently involved the parieto-occipital region ($n = 5$). Amyloid PET studies were performed in 2 patients, one of whom showed pathological findings. Two patients underwent brain biopsy, which confirmed diagnosis. All patients received immunosuppressive therapy. An initially favourable clinical-radiological response was observed in all cases, with 2 patients presenting radiological recurrence after treatment withdrawal, with a subsequent improvement after treatment was resumed.

Conclusions: Early diagnosis of CAA-ri is essential: early treatment has been shown to improve prognosis and reduce the risk of recurrence. Although a histopathological study is needed to confirm diagnosis, clinical-radiological criteria enable diagnosis without biopsy.

© 2021 Sociedad Española de Neurología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La angiopatía amiloide cerebral (AAC) se produce por depósito de beta-amiloide ($A\beta$) en la capa media y adventicia de la microcirculación de la corteza cerebral y las leptomeninges, especialmente en arteriolas, capilares y, menos frecuentemente, en vénulas^{1,2}. Existe una complicación de la AAC conocida como inflamación relacionada con angiopatía amiloide cerebral (AA-ri). La AA-ri es una entidad rara, aunque cada vez más reconocida, caracterizada por una respuesta inflamatoria vascular o perivascular alrededor de los depósitos de amiloide³. Se han descrito dos subtipos patológicos de AA-ri: la AAC inflamatoria (AACI), definida por una inflamación perivascular, sin destrucción de los vasos, y la angeítis relacionada con β -amiloide (ARBA),

cuando la afectación es transmural o intramural, a menudo con formación de granulomas, constituyendo un proceso angiodestructivo. Recientemente, algunos autores han propuesto incluir a la ARBA como un subgrupo dentro de la vasculitis primaria del sistema nervioso central, mientras que otros la engloban dentro de un continuo en el espectro de la AA-ri⁴, siendo frecuente que un mismo paciente presente a la vez características de ambas entidades^{5,6}.

En este trabajo, nos proponemos describir los aspectos clínicos más importantes de esta entidad poco frecuente, así como las características de imagen e histopatológicas, tratamiento y pronóstico, a partir de la información obtenida de una serie de siete casos de nuestro centro con AA-ri, así como una revisión narrativa de la literatura.

Pacientes y métodos

Diseño del estudio, localización y participantes

En este estudio retrospectivo, llevado a cabo en un único centro, se identificaron todos los pacientes con diagnóstico de AA-ri valorados en un hospital universitario entre los años 2005 y 2020.

Recogida de datos y variables

Se incluyó a los sujetos si cumplían con los criterios diagnósticos clínico-radiológicos propuestos por Auriel et al.⁷ en 2016 para AA-ri probable o posible (tabla 1), o si tenían diagnóstico histopatológico confirmado. Los principales datos demográficos y clínicos se recopilaron del registro hospitalario, que desde el 2011 solo utiliza medios de registro electrónicos, que incluyen datos de pacientes hospitalizados y ambulatorios. En la recogida de datos se incluyeron las siguientes variables:

- 1) Demográficos: edad en el momento del diagnóstico, sexo y año del diagnóstico.
- 2) Antecedentes personales relevantes.
- 3) Clínica más frecuente a destacar: deterioro cognitivo, alteración de conducta, crisis epilépticas, focalidad neurológica, cefalea y otros síntomas como alucinaciones visuales, auditivas o insomnio.
- 4) La forma de aparición de la clínica se definió como: aguda (< 48 horas), subaguda (entre 48 horas y cuatro semanas) o crónica (> cuatro semanas).
- 5) Parámetros analíticos, en concreto se registraron los valores de velocidad de sedimentación globular (VSG) como reactante de fase aguda e indicador de inflamación en cuatro pacientes.
- 6) Valores de líquido cefalorraquídeo (LCR), que se analizó en cinco casos, utilizando métodos estandarizados de recolección, centrifugación y almacenamiento.
- 7) Pruebas de imagen, llevadas a cabo en todos los pacientes: una tomografía axial computarizada (TAC) craneal al inicio y resonancia magnética (RMN) cerebral, con secuencias T2-FLAIR y difusión (DWI) entre otras, así como tras la administración de contraste. La presencia y número de microhemorragias se evaluó en secuencia de susceptibilidad magnética (SWAN) y/o eco de gradiente.
- 8) Estudio electroencefalográfico (EEG), llevado a cabo en cinco pacientes.
- 9) Tomografía por emisión de positrones (PET) de amiloide con Florbetapir: se realizó en dos de los casos.
- 10) Datos histopatológicos mediante biopsia cerebral en dos de los sujetos.
- 11) Tratamiento: revisión de los tratamientos recibidos, tanto sintomáticos como inmunomoduladores.
- 12) Datos de seguimiento, incluyendo los resultados principales, el estado de discapacidad evaluado mediante la escala Rankin modificada (mRs) y/o la presencia de recurrencia clínica o radiológica.

Revisión narrativa de la literatura

Se realizó una búsqueda en PubMed y Medline el 30 de septiembre del 2020 en busca de artículos que describieran las principales características clínicas, radiológicas, histopatológicas y terapéuticas de la AA-ri. Se usaron los términos «*inflammatory cerebral amyloid angiopathy*» o «*amyloid angiopathy-related inflammation*» o «*amyloid-beta-related angiitis*». Las búsquedas electrónicas se complementaron con la búsqueda manual entre las referencias de los artículos relevantes.

Resultados

Se incluyeron siete pacientes, de los cuales cinco fueron varones. Los principales datos demográficos y antecedentes se resumen en la tabla 2. La edad media al diagnóstico fue 79 años (rango 65 a 94). De ellos, dos tenían diagnóstico definitivo (confirmación histológica) y en cinco era probable, de acuerdo con los criterios de Auriel et al.⁷ (tabla 1). Entre los antecedentes personales más relevantes, destacaban los factores de riesgo vascular, como hipertensión arterial en tres de los pacientes y diabetes mellitus en dos. Ninguno tenía historia previa de deterioro cognitivo, epilepsia ni otros antecedentes neurológicos relevantes y en ninguno de los casos existía diagnóstico previo de AAC.

Las características clínicas también se exponen en la tabla 2, destacando los síntomas de deterioro cognitivo (n = 6), alteración de conducta (n = 5), crisis epilépticas (n = 5), focalidad neurológica (n = 4) y cefalea (n = 2). Menos frecuentes fueron otros síntomas como las alucinaciones visuales (n = 1), auditivas (n = 1) o el insomnio (n = 1).

Los resultados de las pruebas complementarias se resumen en la tabla 3. En cuanto a parámetros de laboratorio, se detectó VSG discretamente elevada en dos de cuatro muestras analizadas. El LCR fue anormal en tres de cinco pacientes a los que se les realizó punción lumbar.

Se efectuó un TAC craneal inicialmente en todos los pacientes, observándose hipodensidades subcorticales en seis de ellos. Asimismo, a todos se les realizó RMN cerebral durante los primeros días de ingreso hospitalario, cuyas características fundamentales quedan también expuestas en la tabla 3. En todos los sujetos se observaba hiperintensidad subcortical extensa en la secuencia FLAIR, unilateral (n = 4) o bilateral asimétrica (n = 3), con claro predominio en regiones posteriores. El resto de los hallazgos principales fueron microhemorragias lobares (n = 7), siderosis superficial cortical (n = 4) y realce leptomeníngeo en la región adyacente a la hiperintensidad de señal subcortical (n = 6). Ningún paciente presentaba microhemorragias profundas. La figura 1 ilustra los principales hallazgos de neuroimagen en uno de los casos.

Se obtuvo un electroencefalograma anormal en cuatro de los cinco pacientes en los que se llevó a cabo.

En dos de los sujetos se realizó PET de amiloide, obteniéndose resultado positivo en uno de ellos.

Se llevó a cabo una biopsia cerebral en dos casos, observándose en ambos, depósitos de amiloide en las paredes de

Tabla 1 Criterios diagnósticos clínico-radiológicos de inflamación relacionada con angiopatía amiloide (AA-ri)

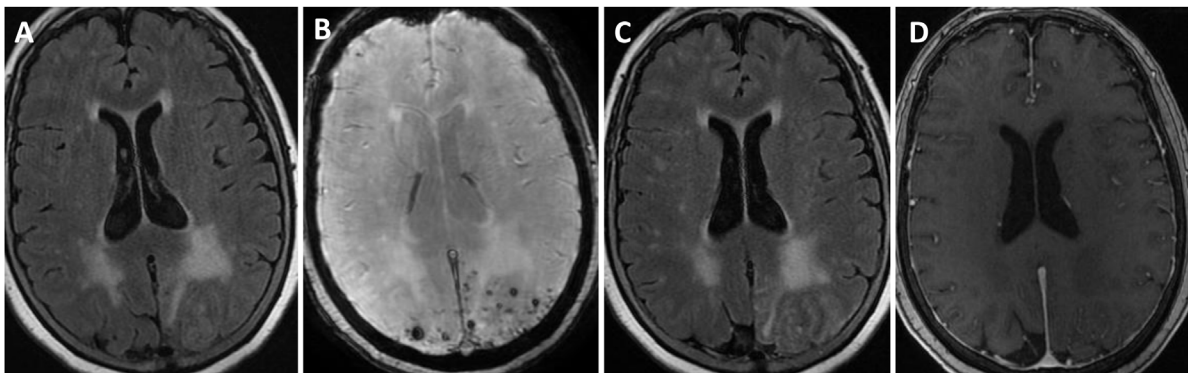
Diagnóstico	
AA-ri probable	1. Edad ≥ 40 años 2. Presencia de ≥ 1 de las siguientes características clínicas: cefalea, disminución del nivel de consciencia, alteraciones conductuales, focalidad neurológica o crisis; la presentación no es atribuible directamente a una hemorragia intracraneal aguda 3. RMN muestra hiperintensidades de sustancia blanca unifocales o multifocales (corticosubcorticales o profundas) que son asimétricas y se extienden a la sustancia blanca subcortical; la asimetría no se debe a la hemorragia intracraneal pasada 4. Presencia de ≥ 1 de las siguientes lesiones hemorrágicas corticosubcorticales: macrohemorragias, microhemorragias cerebrales o siderosis cortical superficial 5. Ausencia de neoplasia, infección u otra causa
AA-ri posible	1. Edad ≥ 40 años 2. Presencia de ≥ 1 de las siguientes características clínicas: cefalea, disminución del nivel de consciencia, alteraciones conductuales, focalidad neurológica o crisis; la presentación no es atribuible directamente a una hemorragia intracraneal aguda 3. RMN muestra hiperintensidades de sustancia blanca que se extienden a la sustancia blanca subcortical 4. Presencia de ≥ 1 de las siguientes lesiones hemorrágicas corticosubcorticales: macrohemorragias, microhemorragias cerebrales o siderosis cortical superficial 5. Ausencia de neoplasia, infección u otra causa

RMN: resonancia magnética.

Fuente: modificado de Auriel et al.⁷**Tabla 2** Principales datos demográficos y clínicos de los pacientes

	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4	Paciente 5	Paciente 6	Paciente 7
Edad (años)	81	80	77	94	73	83	65
Sexo	V	V	V	V	V	M	M
FRV	HTA	DL, DM	HTA, DL	No	HTA, DL, DM	DL	No
Antecedentes neurológicos	No	Temblor esencial	No	No	No	No	No
Inicio	Subagudo	Subagudo	Agudo	Crónico	Subagudo	Subagudo	Agudo
Clínica:							
Alteraciones cognitivas	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No	Sí
Alteración de conducta	Sí	Sí	Sí	No	Sí	No	Sí
Crisis epilépticas	No	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No
Focalidad neurológica	No	No	Sí	Sí	No	Sí	Sí
Cefalea	No	No	Sí	No	No	Sí	No
Alucinaciones	Auditivas	No	Visuales	No	No	No	No

DL: dislipemia; DM: diabetes mellitus; FRV: factores de riesgo vascular; HTA: hipertensión arterial; M: mujer; V: varón.

**Figura 1** Hallazgos de RM craneal en la inflamación relacionada con Angiopatia amiloide (paciente 6).

Mujer de 83 años, con cuadro agudo de desorientación, confusión y crisis epiléptica. La resonancia magnética (RM) craneal muestra afectación de la sustancia blanca parietal bilateral, de predominio izquierdo (A). Asocia múltiples microhemorragias de distribución cortical en el margen posterior de ambos lóbulos parietales en susceptibilidad magnética (B) y captación leptomeníngea en el interior de los surcos que se identifica con mayor claridad en secuencias FLAIR (C) que en secuencias potenciadas en T1 con contraste (D).

Tabla 3 Principales características de las pruebas complementarias

	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4	Paciente 5	Paciente 6	Paciente 7
VSG	37	13	11	-	16	-	-
LCR							
Pleocitosis	No	30 células	No	-	No	No	-
Hiperproteíorraquia	Sí (1,02)	Sí (0,87)	No	-	No	Sí (0,81)	-
BOC	Sí	Sí	Sí	-	No	No	-
EEG	Normal	Actividad lenta persistente en región posterior del hemisferio derecho	PLEDS-plus en región posterior del hemisferio derecho	-	Lento difuso	Lento difuso	-
TAC	Hipodensidades subcorticales	Hipodensidades subcorticales	Hipodensidades subcorticales	Hipodensidades subcorticales	Normal	Hipodensidades subcorticales	Hipodensidades subcorticales
RMN							
Hiperintensidad subcortical FLAIR	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Localización lesiones	Parietooccipital/temporal	Parietooccipital/temporal	Parietooccipital/temporal	Parietooccipital	Temporal	Parietooccipital	Parietooccipital
Afectación bilateral	Sí	Sí	No	No	Sí	No	No
Efecto masa	Sí	No	No	No	No	No	No
Realce leptomeníngeo tras gadolinio	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No
Siderosis superficial cortical	Sí	No	Sí	No	Sí	No	Sí
Microhemorragias lobares	>10	>10	< 10	>10	>10	>10	>10
Microhemorragias profundas	0	0	0	0	0	0	0
Predominio microhemorragias en zona hiperintensa	Sí	Sí	Sí	No	No	Sí	No
PET amiloide	Positivo				Negativo		
Biopsia			Patológica				Patológica

BOC: bandas oligoclonales; EEG: estudio electroencefalográfico; FLAIR: *Fluid Attenuated Inversion Recovery*; LCR: líquido cefalorraquídeo; PET: tomografía por emisión de positrones; PLEDs: descargas epileptiformes periódicas lateralizadas; RMN: resonancia magnética; TAC: tomografía axial computarizada; VSG: velocidad de sedimentación globular.

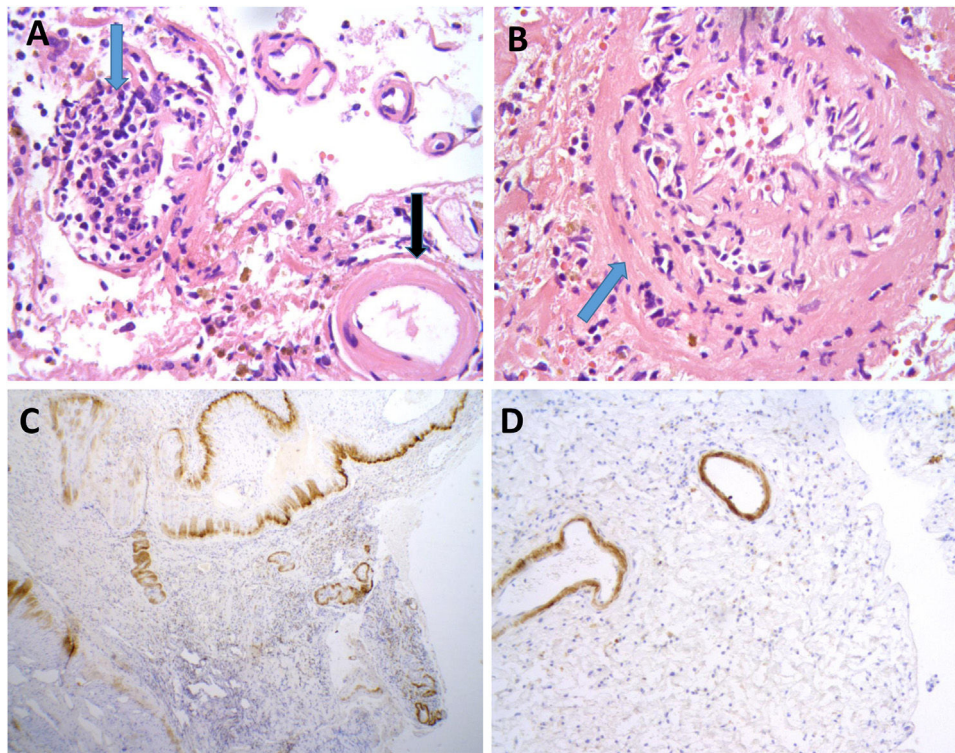


Figura 2 Hallazgos neuropatológicos en la biopsia cerebral de uno de los casos de inflamación relacionada con angiopatía amiloide (paciente 3).

Vasos de leptomeninge con paredes engrosadas, hialinas (A, flecha negra). Existen infiltrados inflamatorios linfocitarios que focalmente se encuentran invadiendo la pared de vasos sanguíneos con datos focales de cariorrexis (A y B, flechas azules). No se identifica necrosis fibrinoide, células gigantes ni granulomas. Las paredes de los vasos engrosados muestran positividad inmunohistoquímica para Beta amiloide (C y D).

los vasos de la corteza y leptomeninge, así como infiltrado inflamatorio transmural, hallazgos sugestivos de AA-ri tipo ARBA (fig. 2).

Respecto al tratamiento, todos los pacientes recibieron glucocorticoides. En los casos que presentaban crisis epilépticas, se asoció terapia antiepiléptica según el criterio de los médicos tratantes. Las pautas de tratamiento y datos de seguimiento se especifican en la tabla 4.

Se perdió el seguimiento de uno de los pacientes. El resto continuó durante una media de 3,25 años (rango 0,5 a 6 años). En todos los casos, se hizo al menos una RMN cerebral de control a los seis meses-un año desde el diagnóstico (fig. 3), constatándose en dos un empeoramiento radiológico tras la retirada de los corticoides, con mejoría posterior tras su reintroducción. Al final del seguimiento, dos pacientes habían fallecido en el contexto de la pandemia de COVID-19. Ambos, según los últimos informes de los que se disponía poco tiempo antes del deceso, presentaban un grado moderado de discapacidad (mRs 3). De los cuatro restantes, dos presentaron una evolución favorable, con un grado aceptable de autonomía (mRs < 3), y los otros evolucionaron de forma tórpid, con deterioro cognitivo progresivo y dependencia para las actividades básicas e instrumentales de la vida diaria (mRs > 3).

Discusión

La AA-ri constituye un problema clínico creciente y probablemente continúe aumentando en el futuro dado el envejecimiento de la población. Presentamos una serie de siete pacientes de nuestro centro con dicho diagnóstico, con el objetivo de describir sus características demográficas, clínicas, de laboratorio y de neuroimagen, así como el manejo realizado y su evolución posterior, comparando nuestros hallazgos con lo previamente descrito en la literatura.

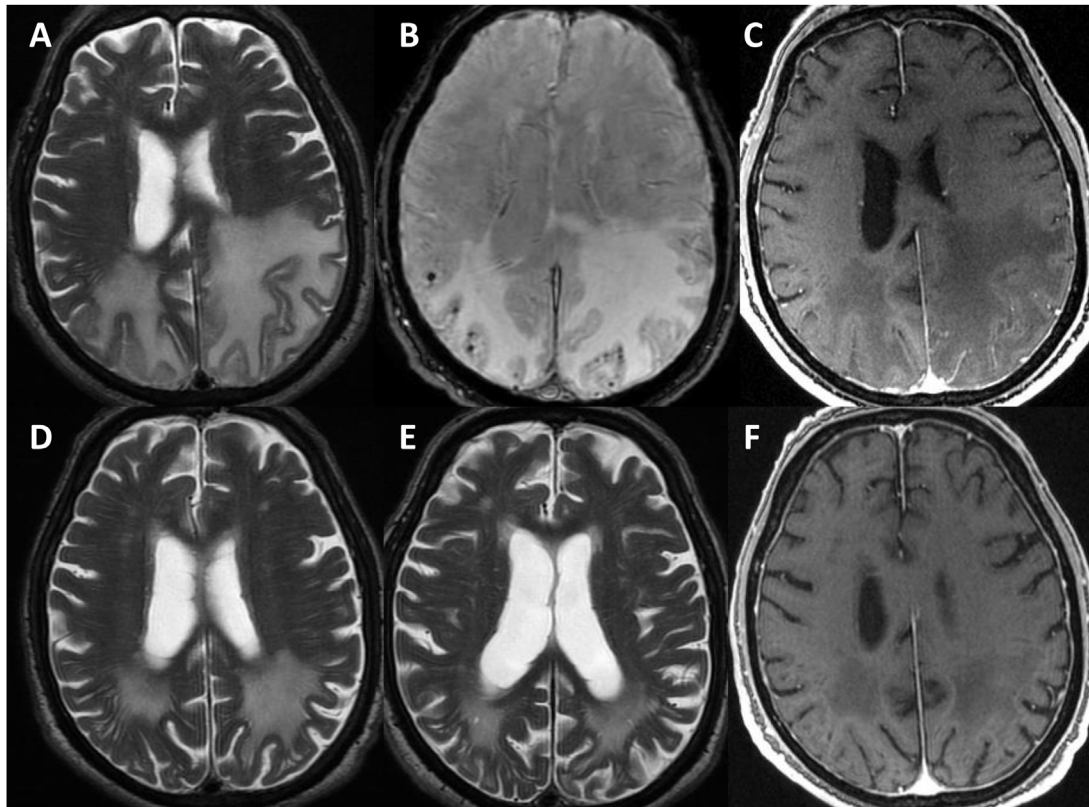
En nuestra serie, la edad media al diagnóstico (79 años) es superior a los datos de revisiones previas, que sitúan la edad media en torno a 67 años, lo cual encaja con la estrecha relación que existe entre la edad avanzada y la patología cerebral relacionada con el amiloide. El predominio masculino (71%) es mayor que el encontrado en otros trabajos, que situaban la frecuencia masculina en torno al 55%^{3,8}.

La AA-ri puede cursar con una amplia variedad de síntomas, siendo los más comúnmente descritos tanto en la literatura como en nuestro trabajo, el deterioro cognitivo, las crisis epilépticas y la cefalea⁹. En nuestra serie, es llamativo el hallazgo de alteraciones de la conducta en la mayoría de los pacientes. A diferencia de la AAC clásica, en la AA-ri

Tabla 4 Tratamiento y seguimiento en los siete pacientes analizados

	Paciente 1 Metilprednisolona iv 3 días	Paciente 2 Metilprednisolona iv 5 días	Paciente 3 Metilprednisolona iv 5 días	Paciente 4 Prednisona 30 mg	Paciente 5 Prednisona 30 mg	Paciente 6 Prednisona 60 mg	Paciente 7 Metilprednisolona iv 5 días
Tratamiento inicial							
Pauta descendente de corticoterapia oral	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Respuesta clínica inicial (al año de seguimiento)	Mejoría	Mejoría	Mejoría	Se pierde seguimiento	Mejoría	Mejoría	No mejoría
Respuesta radiológica inicial (6 meses-1 año tras el diagnóstico)	Recidiva tras retirada de corticoides, mejoría al reintroducirlas	Recidiva tras retirada de corticoides, mejoría al reintroducirlas	Mejoría		Mejoría	Mejoría	Mejoría
mRs en última valoración por neurología	3	4	3		2	2	5
Fallecimiento/causa	Sí/COVID-19	No	Sí/COVID-19		No	No	No

iv: vía intravenosa; mRs: escala Rankin modificada.

**Figura 3** Evolución radiológica del paciente 1 (varón de 81 años).

La resonancia magnética (RM) craneal muestra extensa afectación de la sustancia blanca de ambos lóbulos parietales en secuencias potenciadas en T2, asimétrica y con importante efecto de masa en el hemisferio izquierdo (A). Coincidiendo con la afectación de sustancia blanca, existen múltiples microhemorragias de distribución cortical en susceptibilidad magnética (B) y una captación leptomeníngea de predominio izquierdo (C). La RM de control realizada un mes (D) y tres meses tras tratamiento con corticoides muestra importante disminución de la afectación de sustancia blanca (E), resolución del efecto de masa y de la captación meníngea (F).

la hemorragia intracerebral es infrecuente como forma de presentación inicial. El comienzo de la clínica en nuestra serie fue agudo o subagudo en la mayoría de los casos, a diferencia de la evolución crónica o insidiosa inicial descrita en series previas³.

En ocasiones, el diagnóstico de la AA-ri puede constituir un verdadero desafío. El diagnóstico definitivo requiere confirmación histológica. Dado que la biopsia cerebral es un procedimiento invasivo no exento de riesgos^{10,11}, en los últimos años se han propuesto nuevos criterios¹². Chung et al. propusieron unos lineamientos clínico-radiológicos para el diagnóstico de AA-ri¹³, validados posteriormente por Auriel et al. en una cohorte de 17 pacientes con diagnóstico confirmado mediante biopsia. Informaron de una sensibilidad de 82% y una especificidad de 97% para sus criterios⁷. Aunque sus conclusiones están limitadas por el bajo número de sujetos, los lineamientos propuestos están en consonancia con los hallazgos encontrados en nuestra serie y en algunas revisiones sistemáticas³. De hecho, cabe señalar, que en los dos pacientes de nuestro trabajo en los que se llevó a cabo una biopsia cerebral, se podría haber llegado al diagnóstico de AA-ri posible o probable, empleando dichos criterios clínico-radiológicos, que fueron propuestos años después de la presentación clínica de los pacientes.

Las pruebas de imagen desempeñan un papel muy importante en la identificación de esta entidad. Las lesiones más comunes consisten en hipodensidades subcorticales en el TAC craneal, e hiperintensidades en RMN ponderada en T2-FLAIR, encontrando este hallazgo en la totalidad de nuestros pacientes. El realce leptomeníngeo tras la administración de contraste es más habitual en la AA-ri que en la AAC clásica, estando descrito en el 70% de personas con inflamación perivascular (frente a un 86% en nuestro trabajo), pero solo en el 7% de aquellas con AAC no inflamatoria. No es infrecuente que, en ocasiones, la imagen produzca efecto de masa, como ocurre en el caso del paciente 1 de nuestra serie, simulando una neoplasia del sistema nervioso central⁵. La secuencia SWAN o eco de gradiente tiene gran relevancia en esta entidad para la detección de microhemorragias, que según revisiones previas se encuentran en más del 80% de casos, habiéndose detectado en el 100% de nuestros pacientes. En la AA-ri aún está por determinarse si las microhemorragias constituyen una manifestación de la angiopatía amiloide subyacente, o si, por el contrario, guardan relación con los mecanismos vinculados con la inflamación¹⁴. Llama la atención en nuestro trabajo que la totalidad de microhemorragias detectadas han sido superficiales, ninguna profunda, en un número superior a 10 en la mayoría de casos y coincidiendo, sobre todo, en la zona hiperintensa. Las lesiones que hemos identificado tienen un predominio por regiones parietooccipitales, lo cual se ajusta a la localización dominante descrita en estudios previos^{3,15}. La AA-ri se manifiesta frecuentemente en neuroimagen como lesiones multifocales y bilaterales.

Es habitual detectar un LCR anormal en los pacientes con AA-ri, siendo la hiperproteíorraquia y la pleocitosis los hallazgos más frecuentes, como ocurre en la mayoría de nuestros sujetos a los que se les realizó punción lumbar. Además, esta enfermedad está asociada con un perfil de biomarcadores en LCR similar al observado en AAC, incluyendo niveles bajos de A β 1-40 (A β 40) y 1-42 (A β 42). La

disminución de A β 40 en LCR se ha relacionado con un mayor recuento de microhemorragias y con la presencia de siderosis en la superficie cortical, lo que sugiere que A β 40 podría considerarse un biomarcador potencial de riesgo de hemorragia en trastornos relacionados con AAC^{14,16,17}. En algunos trabajos, se han identificado anticuerpos específicos anti-A β en el LCR de pacientes con AA-ri^{18,19}. Este hallazgo se apoya en que los cambios en neuroimagen y algunas características clínicas de esta entidad, se habían detectado previamente en algunas personas con enfermedad de Alzheimer tratadas con anticuerpos monoclonales anti-amiloide (ARIA), lo que sugiere un posible papel de estos anticuerpos en la patogenia del padecimiento. Además, dicho marcador podría constituir no solo una herramienta diagnóstica sino también de actividad, ya que se demostraron títulos elevados de autoanticuerpos anti-A β durante las fases más activas de la enfermedad, con un retorno a niveles basales en fases de remisión²⁰.

Aunque todavía no se incluyen de forma rutinaria en la práctica clínica, la validación de los valores de corte experimentales está siendo investigada activamente²¹ y podría plantearse como una herramienta futura para el diagnóstico de la AA-ri y su respuesta al tratamiento^{22,23}.

Las imágenes de PET con ligandos de amiloide (como el efectuado en dos de nuestros pacientes), también pueden ser útiles para sospechar la AA-ri, si bien es cierto que no discriminan bien entre depósitos vasculares y parenquimatosos^{5,15,22} y los artículos publicados hasta ahora reconocen que los resultados deben interpretarse con precaución¹⁴. Los análisis cualitativos del PET de amiloide, basados en la visualización por parte del médico nuclear de dos o más áreas corticales positivas, hacen que la sensibilidad de la prueba no sea del 100%. Por tanto, un resultado negativo del PET amiloide no excluye el diagnóstico de AAC en ciertos contextos. De hecho, existen casos documentados de ciertas angiopatías amiloides con mutaciones de APP confirmatorias, que presentan negatividad en el PET amiloide^{24,25}.

Como tratamiento de la AA-ri se han propuesto diversos agentes inmunosupresores^{26–30}, sin que, hasta la fecha, se hayan identificado los regímenes óptimos de tratamiento, e incluso se han descrito mejorías espontáneas en ausencia de inmunosupresores²⁸. Regenhardt et al.²³ han llevado a cabo recientemente una investigación en la que se concluyó que los individuos que recibieron terapia inmunosupresora mostraron mejoría clínica y radiológica, así como menos recurrencias durante el período de seguimiento.

Los efectos beneficiosos del tratamiento parecen demostrarse incluso en pacientes que tan solo reciben un ciclo corto de corticoesteroides, y no solo en aquellos en los que se emplean otras terapias inmunosupresoras como la ciclofosfamida. De hecho, en nuestro trabajo, todos recibieron únicamente tratamiento corticoideo, observándose una mejoría clínica y/o radiológica inicial en casi la totalidad de los casos.

Las principales limitaciones de nuestro estudio son su diseño retrospectivo (por lo que la información sobre algunas variables podría estar incompleta, si bien se intentaron revisar cuidadosamente todas las notas clínicas en la historia electrónica) y el pequeño tamaño de la muestra (n = 7), aunque constituye una de las series más grandes elaboradas en nuestro medio.

Conclusiones

La AA-ri es una entidad infrecuente, pero con un número de descripciones creciente en los últimos años. Su diagnóstico precoz resulta imprescindible, ya que es una entidad tratable, en la que el tratamiento en fases tempranas ha demostrado mejorar el pronóstico tanto en términos de supervivencia como de funcionalidad y recurrencias. Si bien el diagnóstico de certeza es histopatológico, los criterios clínicos-radiológicos propuestos tienen buena sensibilidad y excelente especificidad, lo que nos permite llegar al diagnóstico sin necesidad de recurrir a una biopsia cerebral.

Financiación

Sara Llamas Velasco se encuentra realizando un contrato de investigación «Juan Rodés» financiado por el Instituto de Salud Carlos III.

Víctor Blanco Palmero se encuentra realizando un contrato de investigación «Rio Hortega» financiado por el Instituto de Salud Carlos III.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Flores-Flores A, Sueiras-Gil M, Toledo M, García B, Lorenzo-Bosquet C, Rovira A, et al. Estado de mal epiléptico no convulsivo secundario a hemorragia subaracnoidea como forma de presentación de una angiopatía amiloide cerebral. *Rev Neurol*. 2010;50:279–82.
- Zapata CH, Franco E, Arango Viana JC. Angiopatia amiloide cerebral con inflamación relacionada y demencia rápidamente progresiva: primer reporte de caso en Colombia. *Acta Neurol Colomb*. 2016;32:127–33.
- Corovic A, Kelly S, Markus HS. Cerebral amyloid angiopathy associated with inflammation: A systematic review of clinical and imaging features and outcome. *Int J Stroke*. 2018;13:257–67.
- Chu S, Xu F, Su Y, Chen H, Cheng X. Cerebral amyloid angiopathy (CAA)-related inflammation: comparison of inflammatory CAA and amyloid- β -related angiitis. *J Alzheimers Dis*. 2016;51:525–32.
- Salvarani C, Hunder GG, Morris JM, Brown RD, Christianson T, Giannini C. A β -related angiitis: comparison with CAA without inflammation and primary CNS vasculitis. *Neurology*. 2013;81:1596–603.
- Weber SA, Patel RK, Lutsep HL. Cerebral amyloid angiopathy: diagnosis and potential therapies. *Expert Rev Neurother*. 2018;18:503–13.
- Auriel E, Charidimou A, Gurol ME, Ni J, Van Etten ES, Martinez-Ramirez S, et al. Validation of clinico-radiological criteria for the diagnosis of cerebral amyloid angiopathy-related inflammation. *JAMA Neurol*. 2016;73:197–202.
- Castro-Caldas A, Silva C, Albuquerque L, Pimentel J, Silva V, Ferro JM. Cerebral amyloid angiopathy associated with inflammation: report of 3 cases and systematic review. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2015;24:2039–48.
- Vázquez-Costa JF, Baquero-Toledo M, Sastre-Bataller I, Mas-Estellés F, Vilchez-Padilla JJ. Angiopatia amiloide inflamatoria. *Neurologia*. 2014;29:254–6.
- Kreth FW, Muacevic A, Medele R, Bise K, Meyer T, Reulen HJ. The risk of haemorrhage after image guided stereotactic biopsy of intra-axial brain tumours—a prospective study. *Acta Neurochir (Wien)*. 2001;143:539–45.
- Shakal AAS, Mokbel EAH. Hemorrhage after stereotactic biopsy from intra-axial brain lesions: incidence and avoidance. *J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg*. 2014;75:177–82.
- Knudsen KA, Rosand J, Karluk D, Greenberg SM. Clinical diagnosis of cerebral amyloid angiopathy: validation of the Boston criteria. *Neurology*. 2001;56:537–9.
- Chung KK, Anderson NE, Hutchinson D, Synek B, Barber PA. Cerebral amyloid angiopathy related inflammation: three case reports and a review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011;82:20–6.
- Renard D, Collombier L, Demattei C, Wacogne A, Charif M, Aygnac X, et al. Cerebrospinal Fluid M.R.I. and Florbetaben-PET in cerebral amyloid angiopathy-related inflammation. *J Alzheimers Dis*. 2018;61:1107–17.
- Yamada M. Cerebral amyloid angiopathy: emerging concepts. *J Stroke*. 2015;17:17–30.
- Renard D, Wacogne A, Aygnac X, Charif M, Fourcade G, Azakri S, et al. Cerebrospinal fluid Alzheimer's disease biomarkers in cerebral amyloid angiopathy-related inflammation. *J Alzheimers Dis*. 2016;50:759–64.
- Van Etten ES, Verbeek MM, Van der Grond J, Zielman R, Van Rooden S, Van Zwet EW, et al. β -Amyloid in CSF: Biomarker for preclinical cerebral amyloid angiopathy. *Neurology*. 2017;88:169–76.
- Hermann DM, Keyvani K, Van de Nes J, Weimar C, Wiltfang J, Nitsch RM, et al. Brain-reactive β -amyloid antibodies in primary CNS angiitis with cerebral amyloid angiopathy. *Neurology*. 2011;77:503–5.
- Piazza F, Greenberg SM, Savoiardo M, Gardinetti M, Chiapparini L, Raicher I, et al. Anti-amyloid β autoantibodies in cerebral amyloid angiopathy-related inflammation: implications for amyloid-modifying therapies. *Ann Neurol*. 2013;73:449–58.
- Greenberg SM, Bacskaí BJ, Hernandez-Guillamon M, Pruzin J, Sperling R, Van Veluw SJ. Cerebral amyloid angiopathy and Alzheimer disease - one peptide, two pathways. *Nat Rev Neurol*. 2020;16:30–42.
- Inflammatory CAA and AD Biomarkers International Network. <https://sites.google.com/site/icabinternationalnetwork/publications>.
- Carmona-Iragui M, Fernández-Arcos A, Alcolea D, Piazza F, Morenas-Rodríguez E, Antón-Aguirre S, et al. Cerebrospinal fluid anti-amyloid- β autoantibodies and amyloid PET in cerebral amyloid angiopathy-related inflammation. *J Alzheimers Dis*. 2016;50:1–7.
- Regenhardt RW, Thon JM, Das AS, Thon OR, Charidimou A, Viswanathan A, et al. Association between immunosuppressive treatment and outcomes of cerebral amyloid angiopathy-related inflammation. *JAMA Neurol*. 2020;77:1–10.
- Bermejo-Guerrero L, Sánchez-Tejerina D, Sánchez-Tornero M, Sánchez-Sánchez MDC, Gómez-Grande A, Villarejo-Galende A, et al. Low amyloid-PET uptake in Iowa-type cerebral amyloid angiopathy with cerebral venous thrombosis. *J Alzheimers Dis*. 2019;72:677–81.
- Greenberg SM, Grabowski T, Gurol ME, Skehan ME, Nandigam RNK, Becker JA, et al. Detection of isolated cerebrovascular beta-amyloid with Pittsburgh compound B. *Ann Neurol*. 2008;64:587–91.
- Coulette S, Renard D, Lehmann S, Raposo N, Arquizañ C, Charif M, et al. A clinico-radiological study of cerebral amyloid angiopathy-related inflammation. *Cerebrovasc Dis*. 2019;48:38–44.

27. De la Riva P, Moreno F, Carrera N, Barandiarán M, Arruti M, Martí-Massó JF. Respuesta al tratamiento con corticoides en un caso de angiopatía amiloide inflamatoria sin realización de biopsia. *Rev Neurol.* 2012;55:408–12.
28. Oh U, Gupta R, Krakauer JW, Khandji AG, Chin SS, Elkind MSV. Reversible leukoencephalopathy associated with cerebral amyloid angiopathy. *Neurology.* 2004;62:494–7.
29. Kinnecom C, Lev MH, Wendell L, Smith EE, Rosand J, Frosch MP, et al. Course of cerebral amyloid angiopathy-related inflammation. *Neurology.* 2007;68:1411–6.
30. Eng JA, Frosch MP, Choi K, Rebeck GW, Greenberg SM. Clinical manifestations of cerebral amyloid angiopathy-related inflammation. *Ann Neurol.* 2004;55:250–6.