

HÉMORRAGIES CÉRÉBRALES MULTIPLES ET ANGIOPATHIE AMYLOÏDE DE LA SUBSTANCE BLANCHE DANS UN CAS DE MALADIE D'ALZHEIMER

C. LUCAS* ***, M. PARENT**, E. DELANDSHEER*, A. DELACOURTE***,
Y. FOURNIER*, A. DÉFOSSEZ***, D. LEYS*

* Service de Neurologie B (Pr D. Leys),

** Laboratoire d'Anatomie Pathologique (Pr A. Dupont),

*** INSERM U156 (Pr M. Mazzuca),

Centre Hospitalo-Universitaire de Lille.

RÉSUMÉ

L'angiopathie amyloïde fait partie des lésions neuropathologiques de la maladie d'Alzheimer. Elle siège habituellement sur les vaisseaux lepto-méningés et corticaux postérieurs et respecte la substance blanche. A un stade évolué de la maladie elle peut être responsable d'hémorragies cérébrales lobaires. Nous rapportons un cas anatomoclinique de maladie d'Alzheimer peu évoluée avec angiopathie amyloïde diffuse touchant la substance blanche et responsable de 3 hémorragies cérébrales dont 2 profondes.

Cerebral hemorrhages with amyloid angiopathy in a case of Alzheimer's disease.

C. LUCAS, M. PARENT, E. DELANDSHEER, A. DELACOURTE, Y. FOURNIER, A. DÉFOSSEZ, D. LEYS. *Rev. Neurol. (Paris)*, 1992, 148 : 3, 218-220.

SUMMARY

Amyloid angiopathy is a common pathological finding in Alzheimer's disease. It usually involves leptomeningeal and cortical vessels but spares the white matter. It may cause lobar cerebral hemorrhages at a late stage of the disease. We report a case of Alzheimer's disease at an early stage with diffuse lesions of amyloid angiopathy including some within the white matter, apparently responsible for 2 deep and 1 superficial cerebral hemorrhages.

L'angiopathie amyloïde (Dubas *et al.*, 1985) est plus intense dans la maladie d'Alzheimer qu'au cours du vieillissement cérébral physiologique (Gilbert et Vinters, 1983). Elle peut être responsable à un stade évolué, comme dans les angiopathies amyloïdes familiales hollandaises ou islandaises (Luyendijk et Schoen, 1964 ; Haan et Raos 1989), d'hémorragies cérébrales lobaires car elle touche les vaisseaux leptoméningés et corticaux postérieurs et non ceux de la substance blanche (Regli *et al.* 1981 ; Julien *et al.* 1983 ; Dubas *et al.*, 1985).

Nous rapportons un cas de maladie d'Alzheimer particulier par : 1) la survenue d'hémorragies cérébrales à un stade peu évolué de la maladie, 2) le siège profond de ces hémorragies et, 3) la présence d'une angiopathie amyloïde dans la substance blanche.

OBSERVATION

(Cas n° 22-89 H). Un homme de 63 ans droitier, normotendu, présente en 1987, des troubles mnésiques prédominant sur les faits récents, un désintérêt pour ses activités favorites et une tendance dépressive. Il avait aussi une légère détérioration intellectuelle (MMS = 20/30) et des troubles du langage, praxiques et gnosiques qui suggéraient une maladie d'Alzheimer. L'examen révéla une désorientation temporo-spatiale, un manque du mot, des persévérations et des définitions par l'usage. La compréhension des ordres simples était normale. La compréhension des ordres complexes était nulle. Il existait aussi de nombreuses paralexies sémantiques (le récit d'un texte était impossible) et des paraphrasies, une acalculie, une apraxie idéomotrice, idéatoire et constructive, une agnosie digitale et une prosopagnosie. La copie était préservée. Les épreuves d'explication de métaphores, de

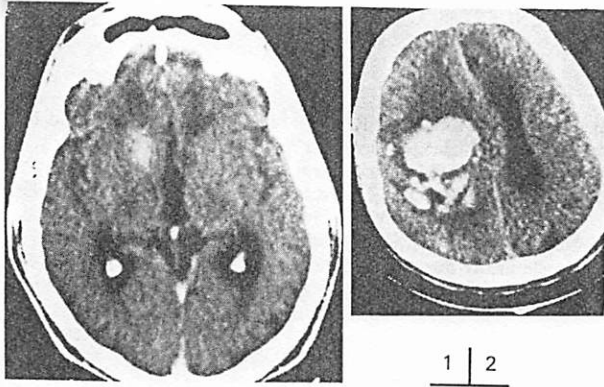


FIG. 1. — Scanner X sans contraste. Janvier 1989. Hématome frontal interne droit.

CT scan without contrast. January, 1989. Right intern frontal hemorrhage.

FIG. 2. — Scanner cérébral sans contraste. septembre 1989. Hématome capsulo-lenticulo-thalamique droit avec important effet de masse.

CT scan without contrast. September, 1989. Right capsulo-lenticulo-thalamic hemorrhage with severe mass effect.

proverbes et d'histoires absurdes étaient très perturbées. La mémoire rétrograde n'était que partiellement préservée, la mémoire de fixation était quasi nulle. Le scanner X était normal. En janvier 1989, le patient fut hospitalisé pour un syndrome confusionnel évoluant depuis 4 jours sans déficit focal. Le scanner X révéla un hématome frontal interne droit profond (fig. 1). En août 1989, le patient présenta brutalement une hémiparésie gauche à prédominance brachio-faciale et une somnolence sévère. Cet état fut rattaché à un hématome pariétal droit superficiel. L'évolution fut spontanément favorable en 1 mois. Il persista toutefois une légère hémiparésie gauche. Le 25 septembre 1989, le patient présenta brutalement une hémiparésie gauche massive et un coma

qui furent rattachés à une volumineuse hémorragie capsulo-lenticulo-thalamique droite (fig. 2). Il décéda 9 jours plus tard. L'examen histopathologique (après fixation par le formol à 10 p. cent) confirma le diagnostic de maladie d'Alzheimer. Il existait en effet des lésions de dégénérescence neuro-fibrillaire, des plaques séniles multiples et des dépôts de substance amyloïde dans la paroi des vaisseaux cérébraux. Les colorations de grandes coupes coronales corticales de 5 μ , par le rouge Congo et la thioflavine S révélèrent que l'angiopathie amyloïde et les plaques séniles intéressaient de façon diffuse la substance grise et prédominaient dans les régions hippocampiques, para-hippocampiques et temporo-pariétales. La substance blanche temporale était remaniée. Il existait dans cette région des macrophages tatoués de pigments d'hemosidérine qui suggéraient un saignement récent (fig. 3) et un vaisseau anormal, dilaté, dont la paroi épaissie prenait le rouge Congo, ce qui témoignait d'une angiopathie amyloïde. Il ne fut pas mis en évidence de signe d'angiopathie amyloïde dans la substance blanche frontale. Des réactions immunohistochimiques avec des anticorps antidégénérescence neuro-fibrillaire spécifique (anticorps anti-Tau et anti-paire hélicoïdale de filaments) révélèrent des dégénérescences neuro-fibrillaires dans les neurones et autour des plaques séniles (fig. 4). Ces lésions étaient visibles dans différentes régions corticales et prédominaient au niveau des carrefours. L'immunoélectrophorèse avec des anticorps anti-Tau et anti-PHF révéla la présence des variants de protéines Tau de poids moléculaires 55, 64 et 69 kD (Flament et Delacourte, 1989).

DISCUSSION

Notre patient avait l'histoire clinique et les lésions anatomo-pathologiques d'une maladie d'Alzheimer. Il présentait des lésions vasculaires qui suggéraient une angiopathie amyloïde pour 2 raisons : 1) la coloration par le rouge Congo de la paroi vasculaire ; 2) la fluorescence en

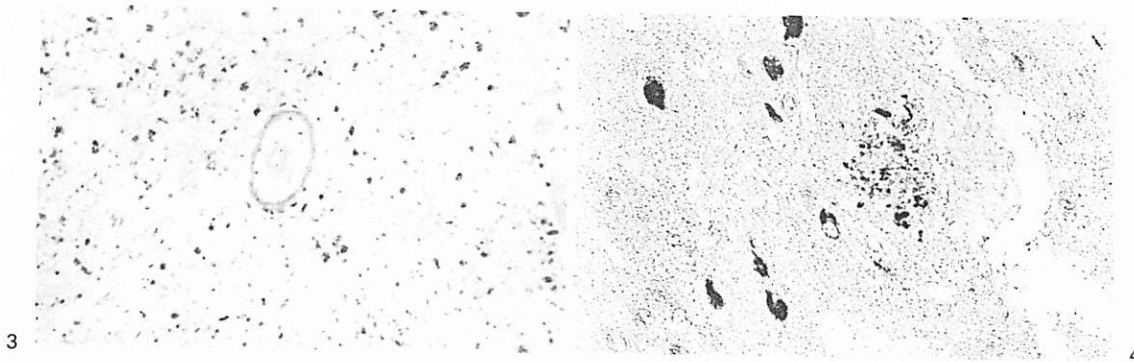


FIG. 3. — Microscopie optique ($\times 150$) : substance blanche temporale droite. Macrophages tatoués de pigments d'hemosidérine. Artère de calibre augmenté, congophile (rouge Congo). Remaniement architectural de toute la région temporale droite.

Light microscopy ($\times 150$) : right temporal white matter. Macrophages filled with hemosiderin pigments. The thickness gauge of the congophil artery is increased.

FIG. 4. — Microscopie optique ($\times 200$) : utilisation d'anticorps anti-dégénérescence neuro-fibrillaire. Dégénérescence neuro-fibrillaire des neurones, des neurites. Présence de plaques séniles.

Light microscopy ($\times 200$) : using anti-neurofibrillary degeneration antibodies. Senile plaques and neurofibrillary tangles.

lumière ultraviolette après coloration par la thioflavine S. Ses hémorragies cérébrales étaient en rapport avec l'angiopathie amyloïde car, au sein du foyer hémorragique temporal droit, l'artère responsable du saignement prenait le rouge Congo.

L'angiopathie amyloïde est habituellement superficielle. Elle peut se compliquer d'hémorragies lobaires. Elle est dite congophile quand le dépôt amyloïde est strictement limité à la paroi vasculaire (Pantelakis, 1954), dyshorique quand des fibres amyloïdes situées dans le neuropile entourent les vaisseaux (Morel, 1946). La nature biochimique de la substance amyloïde des plaques séniles et des vaisseaux est à présent connue (Glennner et Wong, 1948a). Il s'agit de la β protéine amyloïde (β P A4). La β P A4 existe aussi dans d'autres amyloïdoses cérébrales : trisomie 21 (Glennner et Wong, 1984a), angiopathie amyloïde cérébrale avec hémorragies (type Hollandais), angiopathie amyloïde cérébrale sporadique (Castano et Frangione, 1988). Dans la maladie d'Alzheimer d'autres composants ont été observés au sein de la substance amyloïde : aluminosilicates (Candy et al., 1986), composant P amyloïde, immunoglobulines, facteurs du complément, glycoaminoglycannes (Ishii et Haga, 1983 ; Coria et al., 1988 ; Castano et Frangione, 1988), albumine et préalbumine (Shirahama et al., 1982 ; Alafuzoff et al., 1983). L'origine de la β P A4 demeure inconnue. Deux hypothèses s'opposent : l'une d'origine vasculaire (Glennner et Wong, 1984b) l'autre d'origine neuronale (Masters et al., 1985). Notre cas confirme les travaux expérimentaux de Behrouz et al. (1990). Ces auteurs ont montré que dans la maladie d'Alzheimer les dépôts amyloïdes étaient beaucoup plus diffus qu'on le supposait surtout dans la substance blanche, à partir d'un traitement glycolytique des coupes qui permet de démasquer les sites antigéniques pour les anticorps anti β P A4. Un argument morphologique plaide aussi en faveur d'une hypothèse vasculaire. En effet, sur des coupes ultrafines sériées de cortex malade, Miyakawa et al. (1982) ont montré que toutes les plaques séniles semblaient traversées par un capillaire pathologique et que les fibrilles amyloïdes fusaient de la basale parenchymateuse épaissie. Chez notre patient, l'hypothèse selon laquelle une forme circulante d'un précurseur de la β P A4 ait été à l'origine des dépôts amyloïdes observés en substance grise et blanche n'est pas inconcevable. Notre cas montre que l'angiopathie amyloïde dans la maladie d'Alzheimer peut : 1) intéresser la substance blanche ; 2) être responsable d'hémorragies cérébrales même à un stade peu évolué de la maladie et, 3) que celles-ci peuvent être centrées sur la substance blanche sous-corticale et non sur le cortex lui-même.

Travail réalisé en partie grâce au soutien financier de l'INSERM (CAR N° 489016).

RÉFÉRENCES

- ALAFUZZOFF I., ADOLFSSON R., GRUNDKE-IQBAL I. (1987). Blood brain barrier in Alzheimer dementia and in non demented elderly. An immunocytochemical study. *Acta Neuropathol*, 73 : 160-166.
- BEHROUZ N., DEFOSSEZ A., DELACOURTE A., MAZZUCA M. (1990). Cortical β Amyloid. *Nature*, 344 : 497.
- CANDY J.M., KLINOVSKY J., PERRY R.H. (1986). Aluminosilicates and senile plaque formation in Alzheimer's disease. *Lancet*, 1 : 354-357.
- CASTANO E.M., FRANGIONE B. (1988). Human amyloidosis. Alzheimer's disease and related disorders. *Lab Invest*, 58 : 122-132.
- CORIA F., CASTANO E., PRELLI F. (1988). Isolation and characterization of amyloid P component from Alzheimer's disease and other type of cerebral amyloidosis. *Lab Invest*, 58 : 454-458.
- DUBAS F., GRAY F., ROULLET E., ESCOUROLLE R. (1985). Leuco-encéphalopathies artériopathiques. 17 observations anatomo-cliniques. *Rev Neurol (Paris)*, 141 : 93-108.
- FLAMENT S., DELACOURTE A. (1989). Characterization of two pathological Tau protein variants in Alzheimer brain cortices. *J Neurol Sci* 92 : 133-141.
- GILBERT J.J., VINTERS H.V. (1983). Cerebral amyloid angiopathy : Incidence and complications in the aging brain. *Stroke*, 14 : 915-923.
- GLENNER G.G., WONG C.W. (1984a). Alzheimer's disease : initial report of the purification and characterization of a novel cerebrovascular amyloid protein. *Biochem Biophys Res Commun*, 120 : 885-890.
- GLENNER G.G., WONG C.W. (1984b). Alzheimer's disease and Down's syndrome : sharing of a unique cerebrovascular amyloid fibril protein. *Biochem Biophys Res Commun*, 122 : 1131-1135.
- HAAN J., RAOS R.A.C. (1989). Hereditary cerebral hemorrhage with Amyloidosis. Dutch type. *Clin Neurol Neurosurg*, 91 : 285-290.
- ISHII T., HAGA S. (1983). The presence of immunoglobulins and complements in senile plaques : An immunofluorescent study. *Neuropathol*, 63 : 296-300.
- JULIEN J., VITAL C., LAGUENY A., FERRER Y., VITAL A. (1983). Hémorragie intra-cérébrale récidivante et angiopathie amyloïde. *Rev Neurol*, 139 : 330-333.
- LUYENDIJK W., SCHOEN J.H.R. (1964). Intracerebral haematomas. A clinical study of 40 surgical cases. *Psych Neurol Neurosurg*, 67 : 445-468.
- MASTERS C.L., MULTHAUP G., SIMMS G., POTTGIESSER J. (1985). Neuronal origin of a cerebral amyloid : Neurofibrillary tangles of Alzheimer's disease contain the same protein as the amyloid of plaque core and blood vessels. *EMBO J*, 4 : 2757-63.
- MIYAKAWA T., SHIMOJI A., KURAMOTO R., HIGUCHI Y. (1982). The relationship between senile plaques and cerebral blood vessels in Alzheimer's disease and senile dementia. Morphological mechanism of senile plaque production. *Virchows Arch B*, 40 : 121-129.
- MOREL F. (1946). Contribution à l'étude d'une forme particulière d'affection vasculaire cérébrale. *Rev Méd Suisse Romande*, 66 : 820-829.
- PANTELAKIS S. (1954). Un type particulier d'angiopathie sénile du système nerveux central : l'angiopathie congophile. Topographie et fréquence. *Monatsschr Psychiat Neurol*, 198 : 219-256.
- REGLI F., VONSATTEL J.P., PERENTES E., ASSAL G. (1981). L'angiopathie amyloïde cérébrale, une maladie cérébro-vasculaire peu connue. Étude d'une observation anatomo-clinique. *Rev Neurol (Paris)*, 137 : 181-194.
- SHIRAHAMA T., SKINNER M., WESTERMARK P. (1982). Senile cerebral amyloid prealbumin as a common constituent in the neuritic plaque, in the neurofibrillary tangle and in the angiopathic lesion. *Am J Pathol*, 107 : 41-50.