

• 病例报告 •

中枢神经系统表面铁沉积症 1 例并文献复习

胡雅婷^{1a}, 梁治平^{1b}, 张君臣², 徐武华^{1a}

(1. 暨南大学医学院附属广州市红十字会医院 a. 康复医学科(神经内科二区); b. 放射科, 广东 广州 510220;

2. 贵州医科大学 临床医学院, 贵州 贵阳 550004)

摘要: 中枢神经系统表面铁沉积症(SSCNS)是一种以小脑和脑干等功能受损为主要临床表现,以中枢神经系统组织表面铁沉积为影像学特征的罕见病。本文报道1例以反复发作性头痛、渐进性感音性耳聋、小脑性共济失调和轻微锥体束征为临床特征,但无脑出血病史女性患者的临床诊治过程及MR影像学特点,并结合文献复习,探讨其可能的病理机制和早期诊治手段。

关键词: 中枢神经系统表面铁沉积症;小脑性共济失调;感音性耳聋;磁敏感加权成像

中图分类号: R589.9 **文献标志码:** A **文章编号:** 1004-583X(2020)12-1116-04

doi:10.3969/j.issn.1004-583X.2020.12.011

One case report and literature review of SSCNS

Hu Yating^{1a}, Liang Zhiping^{1b}, Zhang Junchen², Xu Wuhua^{1a}

1a. Rehabilitation Medicine (Neurology II); b. Department of Radiology, Guangzhou Red-Cross Hospital Affiliated to Medical College of Jinan University, Guangzhou 510220, China;

2. School of Clinical Medicine, Guizhou Medical University, Guiyang 550004, China

Corresponding author: Xu Wuhua, Email: xiongwuadf@sina.com

ABSTRACT: Superficial siderosis of the central nervous system (SSCNS) is a rare disease with impaired cerebellum and brain stem as main clinical manifestations, and with iron depositions on the surfaces of central nervous system tissues as MR neuroimaging characteristics. This paper reported the clinical diagnosis and MR features of one SSCNS female who had recurrent headaches, progressive sensorineural hearing loss, cerebellar ataxia, slight pyramidal signs and no history of cerebral hemorrhage. Combined with literatures review, its possible pathological mechanisms and comprehensive methods for early diagnosis and treatment will be explored.

KEY WORDS: superficial siderosis of the central nervous system; cerebellar ataxia; sensorineural hearing loss; susceptibility weighted imaging

中枢神经系统表面铁沉积症(superficial siderosis of the central nervous system, SSCNS)是一组因含铁血黄素在脑干、小脑、脊髓及部分脑神经等表面沉积所致的神经系统损害综合征。该病自首次报道至今虽有112年历史,但因临床罕见,且既往只能经尸检病理确诊,国内首例生前诊断病例报道仅见于2007年^[1]。该病的临床症候群极不典型,误诊及漏诊现象经常发生。为减少此类现象发生,现报告1例我院近期诊治的SSCNS个案,并结合文献,探讨其可能的病因、发病机制和早期识别要点。

1 临床资料

1.1 发病情况 患者女,63岁,退休职工。因“反复头痛4年,伴行走不稳3年,听力下降半年”于2019年10月9日收入院。患者于4年前无明显诱因出现双侧顶部、枕部及颞部非搏动样的阵发性胀痛和头皮发麻感,每次持续数十分钟至数小时不等,自服

“心脑血管舒通”可稍缓解。3年前开始出现进行性加重的双下肢乏力和行走不稳,呈“鸭步样”左右摇摆且易跌,并有两次白天走平路时跌倒史。半年前又渐出现双耳听力进行性下降,但无明显耳鸣、头晕、视觉模糊、一过性黑朦、头痛、恶心呕吐等症状。自起病以来,上肢活动正常,无明显性格、主观认知、饮食和二便等方面的异常。患者已婚已育,否认高血压病史和家族史。个人史、月经史无特殊。

1.2 体格检查 血压120/65 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),意识清晰,对答切题,语调稍顿挫,呈吟诗样。记忆力稍下降,以近事记忆为主。双侧瞳孔等大等圆,对光反射灵敏,未见K-F环。双眼球向上运动稍受限,未见眼球震颤,双耳听力粗测下降,Rinne试验(+),Weber试验居中,余颅神经检查无异常发现。双上肢肌张力和肌力正常,双下肢肌张力稍高,肌力V⁻级。指鼻准,轮替动作可,双侧跟一膝一胫试验欠准确,闭目难立征的睁眼及闭眼均为阳性。感觉系统和四肢腱反射正常,左Babinski's

征(±),双 Hoffmann 征(+)。内科检查无明显异常发现。

1.3 辅助检查 三大常规、出凝血时间、生化全套、炎症指标等大致正常。心电图、心脏超声及腹部超

声均未见异常。颅脑 MRI 检查:符合中枢神经系统表面铁沉积症影像学特点(见图 1)。行腰椎穿刺术脑脊液(CSF)压力正常,外观清亮,细胞及生化均未见异常。简易智力状态量表(MMSE)评分 23 分。

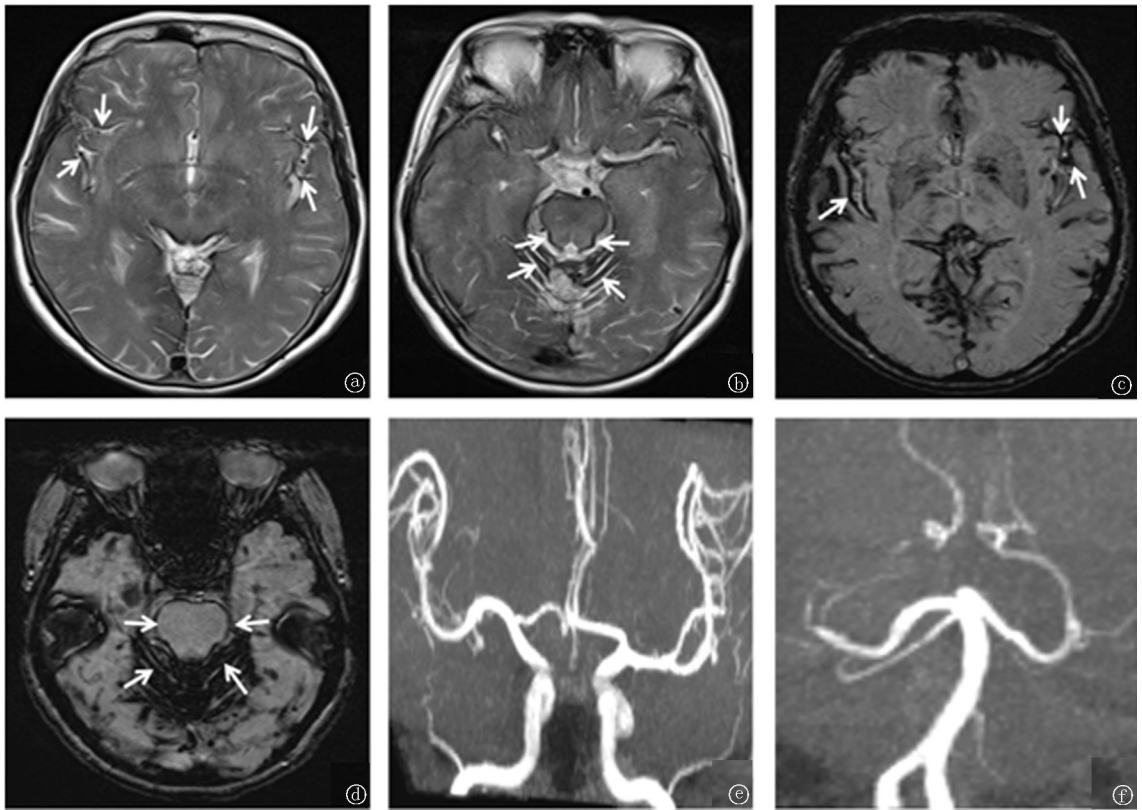


图 1 颅脑 MRI 检查 a~d. 分别展示的 T2WI 序列和 SWI 序列上侧裂池、脑干及小脑位置脑表面呈线状排列的低信号(箭头)。e~f. 为患者前后循环的 MRA 增强影像,均未见明显的动脉瘤、血管畸形和颅内动脉硬化与狭窄

1.4 诊疗经过 根据其临床表现和 MRI 影像确诊为 SSCNS,并给以神经营养类药物和神经康复等对症治疗后,症状稍好转出院。

2 讨论

在 MR 技术普及之前,SSCNS 一直被视为一种罕见中枢神经系统疾病,并一度被临床定义为感音性耳聋、小脑性共济失调、脊髓病、痴呆和慢性蛛网膜下腔出血相关联综合征等一系列疾病症候群^[2],并直接导致迄今为止国外报道的确诊病例不足 300 例^[3],而国内不足 30 例。现有的文献资料表明,该病的男性发病率明显高于女性(男:女=2:1),无明显的种族和地域差异^[4]。个案报道虽见于各个年龄段,但中老年人群的发病率更高,其中 50~69 岁人群约为 0.21%,69 岁以上人群为 1.43%^[5]。Wilson 等^[6]根据含铁血黄素沉积的部位将其细分为两大亚型:①沉积主要分布在大脑皮质表面的皮层型(cortical superficial siderosis, cSS),临床上主要表现为头痛,

局灶性神经功能缺陷,暂时性局灶性神经发作和认知障碍^[7-8]。②沉积主要累及脑干、小脑及脊髓或颅颈交界处的幕下型(infratentorial superficial siderosis, iSS),临床上往往表现为行走不稳及听力下降等。iSS 型又可根据脑出血与否再细分为 iSS 1 型(病史和神经影像学均无脑出血证据)和 iSS 2 型(至少在神经影像学上存在明确的颅内自发出血或外伤性颅内出血)。

目前已知,SSCNS 病因多种多样。荟萃分析 1908~2006 年期间确诊的 270 例 SSCNS 患者后发现,特发性或病因不明确者约占 35.2%(95/270),而在 175 例病因明确的个案中,中枢神经系统肿瘤(包括现症肿瘤及肿瘤切除史)是最常见的病因,约占 20.7%(56/270);其次是头部和背部外伤(13%)和颅内和(或)脊髓动静脉畸形或动脉瘤(9%),其他较少见的原因包括神经外科术后相关性出血(7%)、臂丛神经损伤(6%)、脑淀粉样血管病(cerebral amyloid

angiopathy, CAA)(3%)和慢性硬膜下血肿等^[4]。但随着神经影像学技术的发展和 CAA 认识的加深,越来越多的证据显示 CAA 可能是 SSCNS,尤其是 cSS 的主要病因^[9-10]。而一项基于美国社区中老年人(50~89岁)的头颅 MR、淀粉样蛋白正电子发射断层扫描与载脂蛋白 E(APOE)基因分型的相关性研究证实,SSCNS 患者脑内的淀粉样蛋白负荷远高于正常人群,且与 APOEε2 型基因过表达密切相关^[5],鉴于 CAA 患者也存在脑内高负荷的淀粉样蛋白沉积,并经常性出现有或无症状性的多发脑叶微出血,因此,CAA 经常是 cSS 的上游病因,并共同促成部分快速进展型痴呆的发生和发展^[11]。

SSCNS 患者尸检及术中可见特征性的病理改变:肉眼可见软脑膜、脑皮质表面和室管膜内层呈棕褐色及蛛网膜下腔粘连,镜下可见含铁血黄素沉积、软脑膜纤维化及巨噬细胞聚集,伴有神经元脱失、神经胶质增生、脱髓鞘改变及胞内的胶质纤维酸性蛋白小体^[12]。早先通过向兔髓腔反复注射少量自体洗涤红细胞成功复制出了 SSCNS 病理^[13]。众所周知,将游离铁及时转化成铁蛋白是神经系统的一种自我保护性机制。进一步研究发现,在后颅窝脑组织中更为丰富的 Bergmann 胶质细胞在上述保护机制中扮演着重要的角色,当游离铁过多或超出了其转化能力时,即可诱导一系列的氧化应激反应,进而引发包括神经元丢失,胶质细胞过度增生以及脱髓鞘样病理改变^[5, 14],这也是含铁血黄素沉积更容易出现于位置较低的后颅窝脑组织表面,其诱导的病理改变并不完全与脑出血量和出血部位匹配的主要原因^[6, 15]。

目前国内外仍缺乏公认的 SSCNS 诊断标准。虽然感音性耳聋、小脑性共济失调和锥体束征长期被视为该病的临床三联征,但并非所有患者均有上述典型表现,痴呆、膀胱功能障碍、嗅觉丧失、瞳孔不等大、感觉异常、眼外肌麻痹、颈肩痛、坐骨神经痛、下运动神经元症状等也屡见于报道^[16-17]。随着 MRI 逐步成为 SSCNS 的主要确诊手段,含铁血黄素沉积信号在 T2WI 序列上可表现为分布在小脑、脑干、脑神经、大脑半球、脊髓等结构表面的线样低信号影。因铁的敏感性高,磁敏感加权成像(susceptibility weighted imaging, SWI)检查已成为当前确诊 SSCNS 最有力的辅助检查手段,其经典线样或放射状低信号影不仅有助于早期识别含铁血黄素沉积和分布,还为上游病因的寻找(如 CAA)以及病理机制的明确提供强有力的线索^[18]。最近 Charidimou 等^[10]首次根据大脑皮层含铁血黄素沉积的部位提出了一项可预测脑出血复发的 MR 评分系统,该系统以 T2WI 序列上相

邻脑沟的线样低信号为评定依据,≤3 个计 1 分,>3 个计 2 分,两个半球分别计算,累积总分为 4 分。采用该系统对 313 例 CAA 患者进行平均 2.6 年的随访验证研究发现,0~4 分的脑出血年复发率分别为 5%、6.5%、13.5%、16.2% 和 26.9% ($HR = 3.19$; 95% $CI = 1.77-5.75$)。遗憾的是,该系统并未在国内临床广泛应用。鉴于 CAA 患者可同时存在动脉粥样硬化和动脉炎危险因素,同时或先后出现缺血性和出血性卒中,而临床上普遍采用抗血小板药物或抗凝药进行缺血性卒中之一、二级预防,为此我们认为,该评分系统在国内临床推广将有助于指导上述药物科学、合理的应用,减少反复出血的几率。

从本例患者的 MR 影像看,其含铁血黄素沉积主要分布于脑干及小脑表面,与其临床表现的小脑受损征(吟诗样言语和步态不稳等)和脑干受损征(听力下降和轻微锥体束征等)相吻合,而其 MRA 并未显示明确的动脉瘤、脑血管畸形和严重的动脉硬化征象,同时临床症状高峰期抽取的脑脊液标本中也未检测出新鲜或皱缩的红细胞,因此,我们认为该患者可能为特发性 SSCNS,并符合 Wilson D 分型标准中的幕下型影像学特点^[6]。值得注意的是,本例患者也无明确的脑出血史,但其长达 4 年反复发作的头痛,不排除为微量脑出血所致。尽管前述的流行病学调查显示 SSCNS 初始疾病多种多样,但在病理机制上均或多或少地与中枢神经系统内的出血、渗血或漏血有关,之所以仍会出现如此多原因不明的特发性 SSCNS,我们认为可能与临床上对该病的认识不足;缺乏统一的诊断标准;脑出血后过多依赖 CT(而不是对铁沉积更敏感的 MR,尤其是 SWI)检查随访;部分无症状性反复、微量脑出血患者并未进入医疗程序;该病史普遍较长(4 个月~30 年)^[19]且早期症状轻微,MR 首检率和随访率都不高以及脑组织对含铁血黄素的吸收度存在较大的个体间差异等因素有关。结合文献以及本例个案的诊治过程,未来临床存在以下情况时:①既往有可追溯的中枢神经系统内出血、创伤、肿瘤、炎症等病史;②原因不明的反复头痛,尤其是头痛呈发作性和搏动样,并伴随有双侧非急性感音性耳聋、小脑共济失调或提示有渐进性后颅窝及脊髓部位中枢神经系统和颅神经受损;③原因不明的认知功能受损,尤其是快速进展性痴呆;④因各种原因需长期使用抗血小板药物和/或抗凝药物,期间出现中枢神经系统定位征征,均应高度警惕 SSCNS 发生的可能,及时完善头颅和(或)脊髓 MR(包括 SWI 序列)检查以及必要的定期随访将有助于减少漏诊和误诊。对无明确脑出血病史的高度疑似病例还应完

善包括脑脊液检查、脑血管造影、遗传性脑血管病相关基因筛查,甚至皮肤活检病理等在内的病因学检查,一经确诊,应及时给以精准有效的干预。

目前该病仍缺乏公认有效的治疗手段,临床上采取的治疗性手段主要包括针对病因的二级预防(如手术切除导致出血的病灶以及针对血管畸形、动脉瘤的血管内介入治疗等)以及减轻症状的补救性治疗(如人工耳蜗植入等)。近年来一种铁螯合剂(如去铁酮)在一项小样本的前瞻性临床研究中显示出强大的含铁血黄素沉积清除能力,并同时改善了 SSCNS 症状^[20],而其他已在临床上应用的药物如抗氧化剂的临床疗效并不确切。综上所述,SSCNS 病因和发病机制大多与中枢神经系统出血有关,即使是一些原因不明的特发性病例也应积极寻找可能的病因,合理使用抗血小板/抗凝药物、早期、及时针对病因的二级预防和去铁沉积的药物治疗有望阻逆疾病的进程,并同时改善临床症状。

参考文献:

- [1] 程建华, 郑荣远, 金得辛, 等. 中枢神经系统表面铁沉积症一例[J]. 中华神经科杂志, 2007, 40(2):102-104.
- [2] Tosaka M, Sato K, Amanuma M, et al. Superficial siderosis of the central nervous system caused by hemorrhagic intraventricular craniopharyngioma: case report and literature review[J]. Neurol Med Chir, 2015, 55(1):89-94.
- [3] Baum GR, Turan N, Buonanno FS, et al. Intracranial dural arteriovenous fistula as a cause for symptomatic superficial siderosis: a report of two cases and review of the literature[J]. Surg Neurol Int, 2016, 7(S9):223 - 227.
- [4] Levy M, Turtzo C, Llinas RH, et al. Superficial siderosis: a case report and review of the literature[J]. Nat Clin Pract Neurol, 2007, 3(1):54-58.
- [5] Pichler M, Vemuri P, Rabinstein AA et al. Prevalence and natural history of superficial siderosis: a population-based study[J]. Stroke, 2017, 48: 3210-3214.
- [6] Wilson D, Chatterjee F, Famer SF, et al. Infratentorial superficial siderosis: Classification, diagnostic criteria, and rational investigation pathway[J]. Ann Neurol, 2017, 81(3): 333-343.
- [7] Wollenweber FA, Buerger K, Mueller C, et al. Prevalence of cortical superficial siderosis in patients with cognitive impairment[J]. J Neurol, 2014, 261: 277-282.

- [8] Charidimou A, Law R, Werring DJ. Amyloid “spells” trouble [J]. Lancet, 2012, 380(9853): 1620.
- [9] Lummel N, Wollenweber FA, Demaerel P, et al. Clinical spectrum, underlying etiologies and radiological characteristics of cortical superficial siderosis[J]. J Neurol, 2015, 262(6): 1455-1462.
- [10] Charidimou A, Boulouis G, Roongpiboonsopit D, et al. Cortical superficial siderosis multifocality in cerebral amyloid angiopathy: A prospective study[J]. Neurology, 2017, 89(21):2128-2135.
- [11] Inoue Y, Nakajima M, Uetani H, et al. Diagnostic significance of cortical superficial siderosis for Alzheimer disease in patients with cognitive impairment[J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2016, 37(2): 223-227.
- [12] Koeppen AH, Michael SC, Li D, et al. The pathology of superficial siderosis of the central nervous system[J]. Acta Neuropathol, 2008, 116(4): 371-382.
- [13] Koeppen AH, Borke RC. Experimental superficial siderosis of the central nervous system. I. Morphological observations[J]. J Neuropathol Exp Neurol, 1991, 50(5):579-594.
- [14] Kumar N. Neuroimaging in superficial siderosis: an in-depth look[J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2010, 31(1):5-14.
- [15] Bracchi M, Savoiardo M, Triulzi F, et al. Superficial siderosis of the CNS: MR diagnosis and clinical findings[J]. AJNR Am J Neuroradiol, 1993, 14(1):227-236.
- [16] Chen H, Raza HK, Jing J, et al. Superficial siderosis of central nervous system with unknown cause: report of 2 cases and review of the literature[J]. Br J Neurosurg, 2019, 33(3): 305-308.
- [17] Stabile A, Di LV, Colosimo C, et al. Idiopathic infratentorial superficial siderosis of the central nervous system: case report and review of literature[J]. Neurol Neurochir Pol, 2018, 52(1): 102-106.
- [18] Wang J, Gong X. Superficial siderosis of the central nervous system: MR findings with susceptibility-weighted imaging[J]. Clin Imaging, 2011, 35(3):217-221.
- [19] Kumar N, Cohen-Gadol A A, Wright RA, et al. Superficial siderosis[J]. Neurology, 2006, 66(8): 1144-1152.
- [20] Cossu G, Abbruzzese G, Forni GL, et al. Efficacy and safety of deferiprone for the treatment of superficial siderosis: results from a long-term observational study[J]. Neurol Sci, 2019, 40(7): 1357-1361.

收稿日期:2020-05-19 编辑:张卫国