

中枢神经系统表面铁沉积症 1 例报道及文献复习

于丹 吴家荣 宋子微 刁爽 杨春晓 王晓坤

【中图分类号】 R742.8⁺9 R744.9 【文献标识码】 A 【文章编号】 1007-0478(2023)03-0319-03
【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2023.03.019

中枢神经系统表面铁沉积症(Superficial siderosis of central nervous system,SSCNS)是一种全球罕见的含铁血黄素沉积在软脑膜、脑组织、脑神经和脊髓表面的中枢神经系统变性疾病,但目前对该疾病的认识仍有不足,临床医生极易漏诊或误诊。本研究报道 1 例以走路不稳起病,病程中逐渐出现双耳听力下降、头晕等症状,结合影像学检查最终确诊为 SSCNS 的老年女性患者,以进一步提升临床医生对该病的认识。

1 临床资料

患者,女,64 岁,以“走路不稳 1 年”于 2022 年 8 月 18 日收入哈尔滨医科大学附属第二医院神经内科六病房。该患者以走路不稳起病,表现为步态蹒跚、左右摇晃,病程中伴有头晕,就诊于外院,以“脑梗死”为主要诊断进行诊治,病情未见明显好转;患者出院后开始逐渐出现双耳听力下降,病程中偶有头疼,无认知功能障碍、无大小便障碍。该患者既往有高血压病、糖尿病病史;否认家族史、外伤手术史,起病前无疫苗接种史。

入院时查体:体温 36.3℃,脉搏 74 次/min,呼吸 20 次/min,血压 130/80 mmHg,蹒跚步态。神经内科查体:神志清楚,言语流利,粗测记忆力、计算力正常,双耳听力下降,双侧瞳孔等大等圆,约 3.0 mm,对光反射灵敏,眼球各个方向运动自如,无眼震及复视,无明显面瘫,四肢肌力、肌张力正常,双侧腱反射存在对称,感觉查体未见异常,脑膜刺激征阴性,双下肢病理征阴性,指鼻试验、跟膝胫试验、轮替试验未见异常,闭目难立征阳性。

辅助检查:糖化血红蛋白 8.9%,空腹血糖 10.79 mmol/L,甘油三酯 1.93 mmol/L,叶酸、维生素 B12、血同型半胱氨酸、生化系列、甲功五项、肿瘤系列、N 末端 B 型钠尿肽前体(N-terminal pro-brain natriuretic peptide,NT-proBNP)、血清肌钙蛋白 I、凝血象、血常规、尿常规未见异常。纯音听阈测定及脑干听觉诱发电位显示患者双耳感音神经性听力下降(图 1~2)。头部核磁共振成像(Magnetic resonance imaging,MRI)可见脑干、小脑、颞叶内侧面表面线样短 T₂ 信号(图 3);磁敏感加权成像(Sensitivity weighted imaging,SWI)可见脑干、小脑、颞叶内侧面表面低信号(图 4);全脊柱核磁共振成像可见脑干、脊髓表面短 T₂ 信号,腰 1-骶 1 椎间盘信号减低,后突,压迫硬膜囊(图 5);头部核磁共振增强未见明

显强化(图 6);核磁共振脑血管成像(Magnetic resonance angiography,MRA)未见动脉瘤或血管畸形(图 7)。

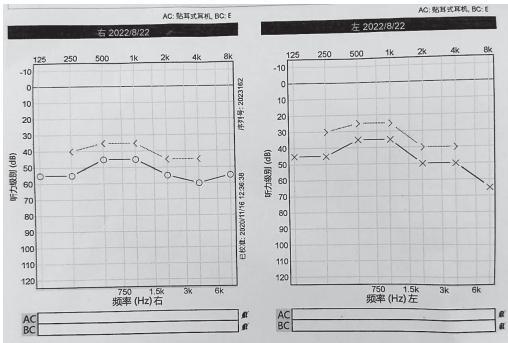


图 1 纯音听阈测定示双耳感音神经性听力下降,高频低频均受累

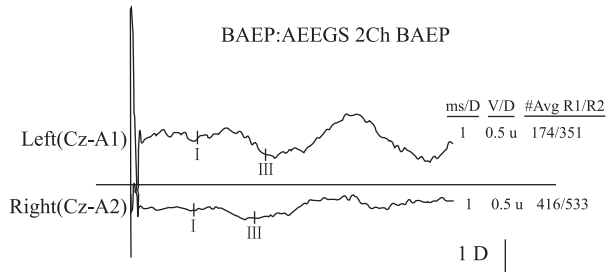


图 2 脑干听觉诱发电位示双耳感音神经性听力下降

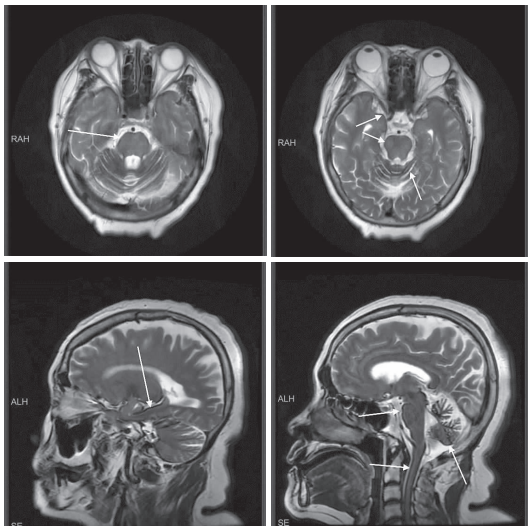


图 3 头部 MRI T₂WI 可见脑干、小脑、颞叶内侧面表面线样短 T₂ 信号(如箭头所示)

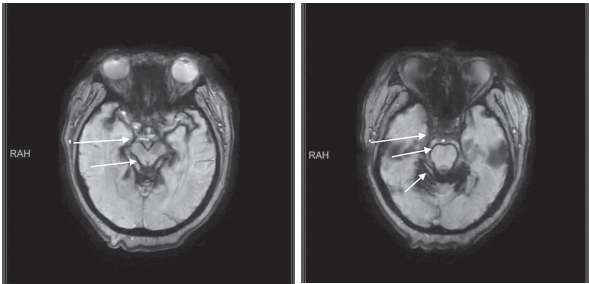


图4 SWI可见脑干、小脑、颞叶内侧面表面低信号(如箭头所示)

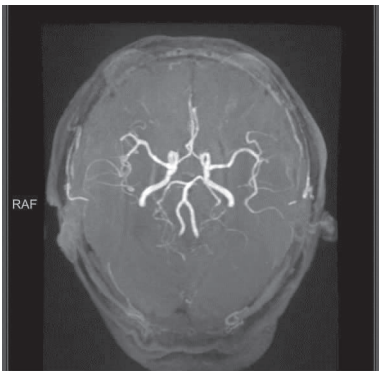


图7 MRA未见动脉瘤或血管畸形

2 讨 论

SSCNS 是一种全球罕见的中枢神经系统变性疾病,病情不可逆,发病率约为0.7%。其病因目前尚未完全明确。有研究报道,SSCNS是由于慢性、长期、反复的蛛网膜下腔出血导致含铁血黄素沉积在中枢神经系统表面所致。随着 MRI 技术的广泛应用,逐步增加对该病病因的认识,约半数患者是由于不明原因的蛛网膜下腔出血所致,而另外半数患者可寻找到致使其蛛网膜下腔出血的原因如中枢神经系统肿瘤、创伤或动静脉畸形。Michael Levy 等人对 1908~2006 年全球发表的 270 例 SSCNS 的病因进行总结发现,中枢神经系统肿瘤是最常见的病因(21%),其次是头部或背部创伤(13%),以及动静脉畸形/动脉瘤(9%)。其他不常见的原因包括神经手术相关的术后改变(7%)、臂丛损伤(6%)、淀粉样血管病(3%)和慢性硬膜下血肿。根据铁沉积的部位不同可以将 SSCNS 分为皮层型(Cortical superficial siderosis, cSS)和幕下型(Infratentorial superficial siderosis, iSS)。随着对该病认识的逐渐增加,有研究报道 cSS 可能与脑淀粉样变严重程度相关,颅内多发微出血可能导致 cSS;一项关于 iSS 的研究发现在 48 例患者中有 40 例患者存在硬膜异常。也有文献通过总结 SSCNS 患者发现,硬膜异常可能是慢性蛛网膜下腔出血的原因,硬膜局部出现薄弱部份,进而破损出血至蛛网膜下腔,从而导致 SSCNS。目前 SSCNS 发病机制尚不明确,可能是由于血红素被释放,在血红素加氧酶和铁蛋白的作用下致使含铁血黄素沉积在中枢神经系统表面。有研究认为该机制可以分为 5 个步骤,包括血液慢性或间歇性外渗至蛛网膜下腔并经脑脊液播散;红细胞溶解;血红素进入中枢神经系统表面;血红素转化为游离铁、铁蛋白和含铁血黄素;神经组织损伤。

在 MRI 技术还未应用前 SSCNS 主要依靠患者临床表现、腰椎穿刺检查及尸检确诊。患者脑脊液检查显示红细胞数增多、铁和铁蛋白、Tau 蛋白、 β -淀粉样蛋白和胶质纤维酸性蛋白水平升高等,但脑脊液结果并不能直接确诊该病,在多数情况下患者脑脊液结果可能是正常的。随着影像学技术的发展和广泛应用,通过影像学确诊 SSCNS 已经成为临床诊治的重要手段, MRI T₂ WI 和 SWI 是诊断 SSCNS 最敏感的序列,可以表现为脑、脊髓和颅神经表面特征性线样低

(下转第 324 页)

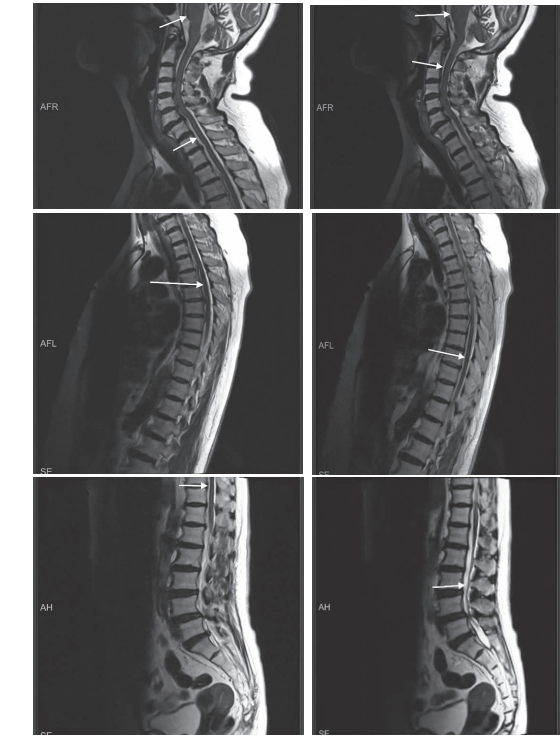


图5 全脊柱 MRI T₂ WI 可见脑干、脊髓表面短 T₂ 信号;腰1-骶1 椎间盘信号减低,后突,压迫硬膜囊(如箭头所示)

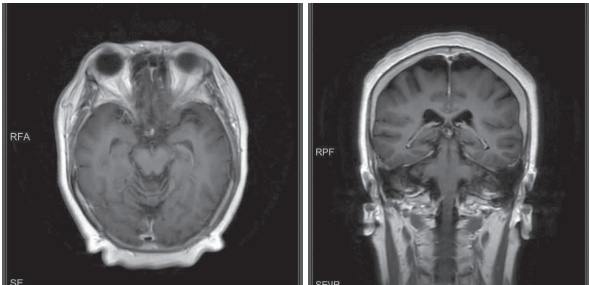


图6 MRI 增强未见明显强化

治疗与预后:患者入院后给予改善循环、营养神经等对症支持治疗,未见明显好转。完善相关辅助检查后结合患者症状最终确诊为 SSCNS,建议患者口服去铁酮,同时告知患者药物相关副作用及临床疗效,患者拒绝应用该药物并要求出院。

- [32] Rossi M, Candelise N, Baiardi S, et al. Ultrasensitive RT-QuIC assay with high sensitivity and specificity for Lewy body-associated synucleinopathies[J]. *Acta Neuropathol*, 2020, 140(1): 49-62.
- [33] van Rumund A, Green AJE, Fairfoul G, et al. α -Synuclein real-time quaking-induced conversion in the cerebrospinal fluid of uncertain cases of Parkinsonism[J]. *Ann Neurol*, 2019, 85(5): 777-781.
- [34] Zucca FA, Capucciati A, Bellei C, et al. Neuromelanins in brain aging and Parkinson's disease: synthesis, structure, neuroinflammatory, and neurodegenerative role[J]. *IUBMB Life*, 2023, 75(1): 55-65.
- [35] Sasaki M, Shibata E, Tohyama K, et al. Neuromelanin magnetic resonance imaging of locus ceruleus and substantia nigra in Parkinson's disease[J]. *Neuroreport*, 2006, 17(11): 1215-1218.
- [36] Wang XM, Zhang YH, Zhu C, et al. The diagnostic value of SNpc using NM-MRI in Parkinson's disease: meta-analysis[J]. *Neurol Sci*, 2019, 40(12): 2479-2489.
- [37] Chen Q, Chen Y, Zhang Y, et al. Iron deposition in Parkinson's disease by quantitative susceptibility mapping[J]. *BMC Neurosci*, 2019; 23.
- [38] An HD, Zeng XY, Niu TF, et al. Quantifying Iron deposition within the substantia nigra of Parkinson's disease by quantitative susceptibility mapping[J]. *J Neurol Sci*, 2018, 386: 46-52.
- [39] Thomas GEC, Leyland LA, Schrag AE, et al. Brain Iron deposition is linked with cognitive severity in Parkinson's disease[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2020, 91(4): 418-425.
- [40] Li DTH, Hui ES, Chan Q, et al. Quantitative susceptibility mapping as an indicator of subcortical and limbic Iron abnormality in Parkinson's disease with dementia[J]. *Neuroimage Clin*, 2018, 20: 365-373.
- [41] Helmich RC, Vaillancourt DE, Brooks DJ. The future of brain imaging in Parkinson's disease[J]. *J Parkinsons Dis*, 2018, 8(s1): S47-S51.
- [42] Saeed U, Lang AE, Masellis M. Neuroimaging advances in Parkinson's disease and atypical Parkinsonian syndromes[J]. *Front Neurol*, 2020; 572976.
- [43] Espay AJ, Bonato P, Nahab FB, et al. Technology in Parkinson's disease: challenges and opportunities[J]. *Mov Disord*, 2016, 31(9): 1272-1282.
- [44] Lu RR, Xu Y, Li XH, et al. Evaluation of wearable sensor devices in Parkinson's disease: a review of current status and future prospects[J]. *Parkinsons Dis*, 2020, 2020: 4693019.
- [45] Rehman RZU, Klocke P, Hryniv S, et al. Turning detection during gait: algorithm validation and influence of sensor location and turning characteristics in the classification of Parkinson's disease[J]. *Sensors (Basel)*, 2020, 20(18): 5377.

(2022-11-23 收稿)

(上接第 320 页)

信号, SWI 对于含铁血黄素更为敏感, 成像更加清晰。同时, CT 血管成像 (Computerized tomography angiography, CTA)、MRA、数字减影血管造影 (Digital subtraction angiography, DSA)、脊髓造影等检查对于寻找出血病灶早期诊断 SSCNS 也有一定的临床意义。

SSCNS 呈慢性病程, 男女比例约 3:1, 55 岁以上人口的发病概率为 0.21%~1.43%, 69 岁以上人口的发病概率逐步上升。该病的典型临床表现为小脑性共济失调、进行性听力下降和锥体束征, 其发生概率分别为 88%、95% 和 76%, 需要与脊髓小脑性共济失调等神经系统变性病相鉴别。在疾病的后期患者还可能会出现痉挛性脊髓病和痴呆, 也有文献报道嗅觉丧失也是该病的临床表现, 但是常被忽略, 同时视神经受累导致患者视力下降和面神经麻痹也有被报道。同时有部分患者因病变累及前庭神经而出现眩晕, 患者还可能出现头痛、复视、癫痫、认知功能减退、膀胱功能障碍等临床表现。

目前针对 SSCNS 的主要治疗方案为外科手术治疗和药物治疗。外科手术治疗对于病情改善目前仍存在争议, 手术的目的是为了清除出血源头, 防止疾病进展, 然而 SSCNS 是不可逆性损伤, 即使术后该疾病仍可能出现缓慢进展, 但也有研究证实术后清除出血部位可以延缓疾病进一步恶化。药物治疗最常用的药物为去铁酮, 主要是通过铁螯合剂逆转铁沉积。在 Remi 等人的一项为期 2 年的前瞻性研究中约半数患者在服用铁螯合剂后 MRI 可见含铁血黄素明显减少。铁螯合剂可以通过血脑屏障来螯合脑或脊髓表面沉积的含铁血黄素, 可能会稳定疾病的进展, 但其对于中枢神经系统

损伤的愈合程度是有限的。有研究报道, 铁螯合剂副作用明显, 患者治疗过程中可能出现中性粒细胞减少败血症, 这具有潜在的致命风险, 其临床疗效仍需进一步验证。

本例患者为老年女性, 慢性病程, 长达 1 年, 以走路不稳起病, 伴有进行性听力下降及头晕, 神经内科查体可见闭目难立征阳性, 主要表现为躯干共济失调, 考虑与小脑及脑干受累相关; 患者听力逐渐下降, 纯音听阈测试及脑干听觉诱发电位提示患者存在感音神经性听力损失, 考虑可能与患者耳蜗受累相关; 患者头晕, 考虑与前庭功能受累相关。MRI 可见脑干、小脑、颞叶内侧表面线样短 T_2 信号, SWI 可见脑干、小脑、颞叶内侧表面低信号, 全脊柱平扫可见脑干及脊髓表面短 T_2 信号。结合患者临床表现及辅助检查, 最终诊断为 SSCNS。该患者腰 1-骶 1 可见硬膜囊受压, 考虑患者此次起病的原因不排除与硬膜囊受压导致的慢性蛛网膜下腔出血相关, 但遗憾的是患者拒绝脊髓造影。同时该患者因自身原因, 拒绝完善腰椎穿刺检查。因考虑到铁螯合剂的副作用较大, 其临床实用性还需进一步验证, 患者拒绝口服铁螯合剂进行治疗。

综上所述, SSCNS 全球罕见, 致残率高, 随着 MRI 技术的发展和应用, 该病的检出率明显提高, 为临床诊断提供了有力的依据。目前国内针对该疾病的报道仍然较少, 治疗以手术和药物治疗为主, 但患者临床获益仍需进一步验证, 未来有必要通过前瞻性研究来验证治疗效果, 更深刻地探讨改善患者预后的方法。

利益冲突: 所有作者均声明不存在利益冲突。

(2022-10-04 收稿)