

## 中枢神经系统表面铁沉积症研究进展

赵宏伟<sup>1</sup> 综述 龚向阳<sup>2</sup> 审校

1. 嘉兴市第二医院(嘉兴学院附属第二医院) 浙江省嘉兴市 314000

2. 浙江大学医学院附属邵逸夫医院放射科 浙江省杭州市 310016

**摘要:**中枢神经系统表面铁沉积症通常认为是由反复、少量蛛网膜下腔出血引起。高场 MR 和磁敏感加权成像对中枢神经系统表面铁沉积症检测具有较高的敏感性和特异性,为相关研究提供了重要手段,越来越多的不具有典型铁质沉积部位和临床症状的病例被发现,中枢神经系统表面铁沉积症的病因呈现多样化,相关进展可能改变中枢神经系统表面铁沉积症的防治策略。

**关键词:**含铁血黄素沉着症;中枢神经系统疾病;磁敏感加权成像

中枢神经系统表面铁沉积症(superficial siderosis of the central nervous system, SS-CNS)是一种罕见的综合征,典型的临床特征表现为双耳感音性听力下降、进行性小脑性共济失调和锥体束征<sup>[1]</sup>。SS-CNS 的发病机制仍未完全阐明,通过动物实验和临床观察,大多数学者认为 SS-CNS 是由反复、少量蛛网膜下腔出血(subarachnoid hemorrhage, SAH)引起的软脑(脊)膜、软脑(脊)膜下和室管膜下含铁血黄素沉积所致。随着 MRI 在临床的广泛应用,越来越多的症状前期患者被发现,一些非慢性或反复 SAH 的患者也可以导致 SS-CNS<sup>[2-4]</sup>。已有研究提示 SS-CNS 形成可能与 SAH 后铁离子、铁蛋白引起的代谢紊乱及脑组织损伤有关;随着新的理论和研究方法的发展,尤其是关于脑铁代谢异常的研究,帮助我们重新认识 SS-CNS。现就 SS-CNS 的病因、发病机制和病理学改变做一综述。

### 1 SS-CNS 概述

1908 年,Hamill 通过尸检首次描述了一例患者,当时称为黑色素症。1963 年 Noetzel 和 Ohlmeier 认为,本病是由于慢性 SAH 后血色素沉积在中枢神经系统表面,故称为表面铁沉积症。1964 年 Tomlinson 和 Walton 总结了 SS-CNS 患者的临床症状,发现感音神经性耳聋、进行性小脑性共济失调和锥体束征有较高的出现率,因此定义为 SS-CNS 三联征。1995 年 Fearnley 等<sup>[1]</sup>总结了 SS-CNS 的临床特点,认为其中听力减退占 95%,小脑性共济失调占 88%,锥体束征占 76%,痴呆占 24%,膀胱功

能障碍占 24%,嗅觉丧失占 17%,瞳孔不等大占 10%,躯体感觉障碍占 13%,少见症状包括眼外肌麻痹、颈背痛、双侧坐骨神经痛和下运动神经元损害等。Levy 等<sup>[3]</sup>认为只有 39% 的患者存在典型的 SS-CNS 三联征。

截至 2011 年,国内外报道约 300 例左右<sup>[5]</sup>。本病患者男女之比约为 2:1,任何年龄均可发病,但主要见于中老年患者。SS-CNS 患者从 SAH 发生到出现症状存在一定的时间间隔,称为症状前期(pre-symptomatic phase)。一组研究资料显示症状前期为 6~10 年(平均 8 年);另一组 19 例的资料中,症状前期为 4 月~30 年(平均 15 年),27% 的患者在出现症状平均 11 年(1~37 年)后活动能力丧失<sup>[1]</sup>。

SS-CNS 患者的铁沉积呈持续慢性进展,造成神经功能进行性、非可逆性下降<sup>[3]</sup>,目前缺乏公认、有效的治疗方法。最近一组对 10 例 SS-CNS 患者的研究显示,通过口服一种可以通过 CNS 血脑屏障的铁螯合剂——去铁酮(deferiprone),3 个月后随访复查,部分患者取得临床症状与影像学改善,为治疗 SS-CNS 带来一丝曙光<sup>[6]</sup>。

### 2 SS-CNS 的病因

关于 SS-CNS 的病因曾经存在两种假设,一种认为是由 SAH 引起;另一种观点认为是体内铁代谢异常所致<sup>[1]</sup>。这种争论直到 1960 年 Iwanowski 和 Olzewski 通过重复向实验狗的蛛网膜下腔注射自体血或右旋糖酐铁复制出 SS-CNS 现象才停止。

基金项目:浙江省卫生厅(2011KYA082);浙江省科技厅(2012C33019);嘉兴市科技局(2012AY1071-11)

收稿日期:2013-07-16;修回日期:2013-12-25

作者简介:赵宏伟(1977-),男,副主任医师,硕士学位,主要从事神经系统影像学研究。E-mail:zhw0314@163.com。

1991年 Koeppen 和 Borke 使用新西兰兔进行重复实验,通过每周向兔脑池内注射自体红细胞,6个月后制成 SS-CNS 动物模型。基于上述2个实验,多数学者认为 SS-CNS 是由于慢性、长期、少量、重复的 SAH 引起<sup>[7]</sup>。

## 2.1 典型 SS-CNS 的病因

引起 SS-CNS 的原因很多,2007年 Levy 等<sup>[3]</sup>回顾性分析 270 例文献病例,认为 65% 的 SS-CNS 患者是可以查明 SAH 出血原因的,它们分别是头颈部外伤(13%)、动静脉血管畸形和动脉瘤(9%)、颅内肿瘤(15%)、肿瘤切除术后(6%)、非肿瘤切除手术(7%)、臂丛损伤(6%)、脑淀粉样血管病(cerebral amyloid angiopathy, CAA)(3%)和其他原因导致 SAH(6%);而 35% 的原因不明者被称为特发性的 SS-CNS(idiopathic SS-CNS)。Nanda 等<sup>[8]</sup>认为 1/3 患者不能找到出血原因可能有以下原因:①CNS 出血量太小,目前可用的检查方法尚无法发现;②CNS 抵御血液、血红素和自由铁的生理性保护机制出了问题。

## 2.2 局限型 SS-CNS 的病因

最近文献报告 SS-CNS 与脑淀粉样血管病(CAA)有相关性,但与典型的 SS-CNS 相比,CAA 相关的 SS-CNS 沉积的部位主要位于幕上半球的脑皮质,而典型的 SS-CNS 则以幕下多见;临床上不表现为典型的 SS-CNS 三联征,而以反复发作的感觉运动异常和认知障碍为主;没有以往典型的 SAH 病因,而皮质  $\beta$  淀粉样物质明显增多,与典型的 SS-CNS 存在差别<sup>[9-11]</sup>。一组对 1062 例无老年痴呆症的老年人(60 岁以上)进行 MR 的 GRE  $T_2^*$  WI 序列检查的研究,发现了 7 例 SS-CNS 患者,所发现的 7 例患者都有脑内微出血,且出血部位与铁沉积部位均邻近,进一步证实 SS 与 CAA 之间存在关联<sup>[12]</sup>。有学者把这种类型铁沉积称为皮质型表面铁沉积症(cortical superficial siderosis)<sup>[11]</sup>或局限型表面铁沉积症(“localized”-type SS)<sup>[13]</sup>。

## 2.3 疑似 SS-CNS 的病因

Kakeda 等<sup>[2]</sup>报道了一组慢性硬膜下血肿(subdural hematoma, SDH)患者,有 27.7% (13/47) 患者在 MR 的  $T_2$  WI 像出现了类似 SS-CNS 的 MR 表现(SS-like),所有 SDH 病例都表现为局限在脑回的顶端出现含铁血黄素沉积,但没有发现含铁血黄素在脑沟内沉积,可能不是由于隐匿性 SAH 导致的 SS-CNS,更可能的机制是由于皮质表面局部损

伤后出血形成局限于脑回顶端的含铁血黄素沉积,SDH 引起脑皮质受压或移位导致脑皮质损伤出血,而且所有的 SDH-SS 病例都伴有脑皮质变薄,这也支持皮质出血导致 SDH-SS 的理论。

以上三者关于 SS-CNS 的概念存在差异:第一段是典型 SS-CNS;第二段是局限型 SS-CNS;第三段是否可以称作 SS-CNS 还有疑问。目前并没有相关的文献直接将三者联系起来,或者说三者的关系尚不清楚。是不同严重程度的 SS-CNS 还是 SS-CNS 演变中的不同阶段,目前尚缺少相关研究报道。

关于 SS-CNS 的好发部位以及与 SAH 出血部位及出血量的关系,Imaizumi 等<sup>[14]</sup>对 58 例动脉瘤破裂患者,在首次 SAH 后 3~18 个月内行头颅 MRI (GRE/ $T_2^*$  WI) 检查,发现 72.4% (42/58) 的患者在蛛网膜下腔区域有含铁血黄素沉积;这组资料显示,铁沉积部位与 CT 上 SAH 的积血部位有很好的匹配性,大多数铁沉积是发生在破裂动脉瘤邻近的蛛网膜下腔,其中外侧裂池发生率最高(65.5%),其它依次为顶叶(43.1%)、额叶(41.3%)、颞叶(39.7%)和枕叶(20.7%)。值得注意的是,顶叶是铁沉积好发部位,即使远离破裂的动脉瘤,这种好发部位可能与局部狭窄而深的脑沟及脑脊液流量小有关;Fisher grade 3 级及以上的患者铁沉积程度要更严重。

## 3 SS-CNS 的病理和病理生理变化

Koeppen 等<sup>[7]</sup>概括了 SS-CNS 的病理过程,主要包括以下 5 个步骤:①蛛网膜下腔的慢性或间隙外渗性出血并通过脑脊液扩散;②红细胞溶血;③血红素接触脑组织;④血红素转换成游离铁、铁蛋白和含铁血黄素;⑤损伤神经组织。

SS-CNS 特征性病理改变为脑表面铁沉积、颗粒状室管膜炎和梗阻性脑积水。病理检查大体标本可见软脑膜和周围脑实质深达 3 mm 的棕褐色区,含铁血黄素沉积可以深达脑皮质的第 III 层<sup>[2]</sup>,特别是小脑(蚓部)、额叶底部、嗅球、颞叶皮质、脑干和第 VIII 对脑神经为明显。CAA 相关的 SS-CNS 铁沉积一般发生在大脑凸面的皮质内,这也解释了为什么这部分患者缺乏典型 SS-CNS 的临床症状<sup>[10]</sup>。显微镜下可见含铁血黄素沉积,神经元丧失,反应性胶质细胞增生,细胞内可见卵型小体及轴索脱髓鞘改变。

中枢神经系统表面铁质沉着症的严重程度,取决于组织微观解剖结构的特点和脆弱性<sup>[7]</sup>。小脑

的易受累与小脑分子层存在丰富的小胶质细胞和 Bergmann 胶质细胞有关,前者是合成铁蛋白的主要场所<sup>[15]</sup>,后者可以加速铁蛋白的合成;同时蛛网膜下腔交界的 Bergmann 胶质细胞的末端突起是血红素从蛛网膜下腔进入小脑皮质深层的通道<sup>[16]</sup>。当小胶质细胞内铁过载,远远超过了铁蛋白生物合成作用所需,细胞内铁才会引起毒性作用。过多的游离铁则可以引起脂质过氧化作用,从而导致局部组织的坏死。从解剖学来看,小脑蚓部更易受累,是由于其靠近第四脑室顶部,有更多机会暴露于快速流动的含铁脑脊液中<sup>[1]</sup>。Revesz 等<sup>[17]</sup>则认为小脑易受累与小脑致密的毛细血管网以及小脑 Purkinje 细胞和颗粒细胞脆弱性有关。SS-CNS 患者临床特征表现为进行性小脑共济失调,主要是由于含铁血黄素沉积导致小脑(蚓部)皮质的萎缩引起;锥体束征可能是多处病变的结果,因为皮质脊髓束在大脑脚处走行在接近蛛网膜下腔的表浅部位,而且锥体束的髓质和腰段脊髓均位于软脑膜下方,这些组织很容易受到含铁血黄素沉积的毒性作用,引起神经组织变性而导致锥体束征,这些解剖特点或许解释了为什么 SS-CNS 患者的锥体束征是下肢症状比上肢症状更常见<sup>[1]</sup>。

第Ⅷ对脑神经较其他脑神经易受累主要有以下原因:一是出脑干通过桥脑池,此处脑脊液流量大、流速快,接触丰富的铁;二是第Ⅷ对脑神经从中枢髓磷脂到外周有 10~15 mm 施旺细胞包绕,有较长的节段暴露于脑脊液中,含铁血黄素的沉积路径较长,而其它神经仅有 1~2 mm;且含铁血黄素易沉积在中枢髓磷脂分布多的部位<sup>[18]</sup>。但是文献报道 SS-CNS 患者的听力下降,主要是含铁血黄素引起内耳螺旋神经节细胞严重变性和数量减少有关,而不是第Ⅷ对脑神经的轴突受损引起<sup>[19]</sup>。

最近文献报道,发现一例 SS-CNS 患者的小脑和神经根的胶质细胞内存在大量  $\tau$  蛋白积聚<sup>[20]</sup>;另两篇文献提及,SS-CNS 患者脑脊液中的  $\tau$  蛋白及磷酸化  $\tau$  蛋白含量有增高,而手术治疗后脑脊液中  $\tau$  蛋白含量较术前明显下降<sup>[21, 22]</sup>。可以推测神经元和胶质细胞内  $\tau$  蛋白积聚可能是 SS-CNS 患者的常见病理改变。铁离子介导的氧化应激反应会刺激  $\tau$  蛋白聚集和突触核蛋白聚集<sup>[23]</sup>,这种  $\tau$  蛋白的异常聚集可能与 SS-CNS 的形成过程相关<sup>[20]</sup>。

#### 4 SS-CNS 的影像学诊断

SS-CNS 以前诊断困难,只能依靠活检、手术中

观察和尸检等作出诊断。MRI 的出现使该病的早期诊断成为可能,1985 年 Gomori 等<sup>[24]</sup>用 1.5 T MR 诊断了一例继发于室管膜瘤的 SS-CNS 病例,为文献最早报道的 MR 应用于 SS-CNS 诊断的病例。特征性影像学表现为头颅 MRI  $T_2$  WI 像显示沿着与脑脊液相接触的脑膜表面、蛛网膜下腔和脑室的室管膜特征性线状低信号<sup>[1]</sup>,典型 SS-CNS 病例在  $T_1$  WI 像可表现沿中枢神经系统表面线状高信号影,SS-CNS 病灶一般没有强化<sup>[25]</sup>。2003 年 Imaizumi 等<sup>[14]</sup>用 GRE  $T_2^*$  WI 序列对破裂的动脉瘤患者进行研究,发现 72.4% (42/58) 的患者在蛛网膜下腔区域有不同程度的含铁血黄素沉积。磁敏感加权成像(susceptibility-weighted imaging, SWI)对含铁血黄素的检出非常敏感,比 GRE  $T_2^*$  WI 序列敏感 3~6 倍<sup>[26]</sup>,SWI 序列显示 SS-CNS 患者的含铁血黄素沉积范围比  $T_2^*$  WI 序列范围明显增大<sup>[27]</sup>。SWI 可以发现更早期、更轻微的 SS-CNS,并采取措施阻断 SS-CNS 的进展,是治疗 SS-CNS 或预防 SS-CNS 进入“症状期”的根本。高场 MRI 联合应用磁敏感技术是希望所在,而且在 SS-CNS 的查找病因方面也具有一定的作用,可以发现常规 MR 序列不易显示的微出血、静脉畸形等。

SS-CNS 相对罕见,研究 SS-CNS 的病理生理改变,大多数是从动物实验中获得,其中血红素加氧酶-1(HO-1)的诱导和 L 亚基铁蛋白的合成是形成 SS-CNS 的关键步骤<sup>[7]</sup>。目前关于脑内铁的代谢还存在许多未解之谜,在不同的脑细胞中,铁的代谢和储存涉及到复杂的多种因素之间的相互作用,在铁的吸收、储存和运输等各个环节的缺陷都能是 SS-CNS 的发病原因<sup>[8]</sup>。人类的 SS-CNS 的形成机制、病因目前还未阐明,一般情况下,持续或反复的 SAH 容易形成 SS-CNS。随着高场 MR 和磁敏感序列在临床的应用,越来越多的症状前期的 SS-CNS 患者被发现,患者的病因也变得复杂化和多样化。因此,需要进一步对 SS-CNS 的病因学、病理机制等研究,为临床的早期诊断和早期治疗提供指导性意见。

#### 参 考 文 献

- [1] Fearnley JM, Stevens JM, Rudge P. Superficial siderosis of the central nervous system. *Brain*, 1995, 118 ( Pt4 ): 1051-1066.
- [2] Kakeda S, Korogi Y, Ohnari N, et al. Superficial siderosis associated with a chronic subdural hematoma: T2-weighted

- MR imaging at 3T. *Acad Radiol* , 2010 , 17 ( 7 ) : 871–876.
- [3] Levy M , Turtzo C , Llinas RH. Superficial siderosis : a case report and review of the literature. *Nat Clin Pract Neurol* , 2007 , 3 ( 1 ) : 54–58.
- [4] Kinnunen KM , Greenwood R , Powell JH , et al. White matter damage and cognitive impairment after traumatic brain injury. *Brain* , 2011 , 134 ( Pt 2 ) : 449–463.
- [5] Posti JP , Juvela S , Parkkola R , et al. Three cases of superficial siderosis of the central nervous system and review of the literature. *Acta Neurochir ( Wien )* , 2011 , 153 ( 10 ) : 2067–2073.
- [6] Levy M , Llinas R. Pilot safety trial of deferiprone in 10 subjects with superficial siderosis. *Stroke* , 2012 , 43 ( 1 ) : 120–124.
- [7] Koeppe AH , Michael SC , Li D , et al. The pathology of superficial siderosis of the central nervous system. *Acta Neuropathol* , 2008 , 116 ( 4 ) : 371–382.
- [8] Nanda S , Sharma SG , Longo S. Superficial siderosis – mechanism of disease : an alternative hypothesis. *Ann Clin Biochem* , 2010 , 47 ( Pt 3 ) : 275–278.
- [9] Dhollander I , Nelissen N , Van Laere K , et al. In vivo amyloid imaging in cortical superficial siderosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* , 2011 , 82 ( 4 ) : 469–471.
- [10] Linn J , Halpin A , Demaerel P , et al. Prevalence of superficial siderosis in patients with cerebral amyloid angiopathy. *Neurology* , 2010 , 74 ( 17 ) : 1346–1350.
- [11] Charidimou A , Gang Q , Werring DJ. Sporadic cerebral amyloid angiopathy revisited : recent insights into pathophysiology and clinical spectrum. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* , 2012 , 83 ( 2 ) : 124–137.
- [12] Vernooij MW , Ikram MA , Hofman A , et al. Superficial siderosis in the general population. *Neurology* , 2009 , 73 ( 3 ) : 202–205.
- [13] Yamawaki T , Sakurai K. Diagnosis and treatment of superficial siderosis. *Brain Nerve* , 2013 , 65 ( 7 ) : 843–855.
- [14] Imaizumi T , Chiba M , Honma T , et al. Detection of hemosiderin deposition by T2\* -weighted MRI after subarachnoid hemorrhage. *Stroke* , 2003 , 34 ( 7 ) : 1693–1698.
- [15] Kellermier H , Wang G , Wiley C. Iron localization in superficial siderosis of the central nervous system. *Neuropathology* , 2009 , 29 ( 2 ) : 187–195.
- [16] Koeppe AH , Dickson AC. Tin–protoporphyrin prevents experimental superficial siderosis in rabbits. *J Neuropathol Exp Neurol* , 2002 , 61 ( 8 ) : 689–701.
- [17] Revesz T , Earl CJ , Barnard RO. Superficial siderosis of the central nervous system presenting with longstanding deafness. *J R Soc Med* , 1988 , 81 ( 8 ) : 479–481.
- [18] Grisoli M , Maccagnano E , De Simone T , et al. Superficial siderosis of the CNS : selective central myelin vulnerability and peripheral myelin sparing demonstrated by MRI. *Eur J Neurol* , 2007 , 14 ( 5 ) : e2–e3.
- [19] Nadol JB Jr , Adams JC , O'Malley JT. Temporal bone histopathology in a case of sensorineural hearing loss caused by superficial siderosis of the central nervous system and treated by cochlear implantation. *Otol Neurotol* , 2011 , 32 ( 5 ) : 748–55.
- [20] Takao M , Murayama S , Yoshida Y , et al. Superficial siderosis associated with abundant  $\tau$  and  $\alpha$ -synuclein accumulation. *BMJ Case Rep* , 2011 , 2011. pii : bcr1020114925. doi : 10.1136/bcr.10.2011.4925.
- [21] Kondziella D , Zetterberg H. Hyperphosphorylation of tau protein in superficial CNS siderosis. *J Neurol Sci* , 2008 , 273 ( 1–2 ) : 130–132.
- [22] Ikeda T , Noto D , Noguchi–Shinohara M , et al. CSF tau protein is a useful marker for effective treatment of superficial siderosis of the central nervous system : two case reports. *Clin Neurol Neurosurg* , 2010 , 112 ( 1 ) : 62–64.
- [23] Li W , Jiang H , Song N , et al. Oxidative stress partially contributes to iron–induced  $\alpha$ -synuclein aggregation in SK–N–SH cells. *Neurotox Res* , 2011 , 19 ( 3 ) : 435–442.
- [24] Gomori JM , Grossman RI , Bilaniuk LT , et al. High–field MR imaging of superficial siderosis of the central nervous system. *J Comput Assist Tomogr* , 1985 , 9 ( 5 ) : 972–975.
- [25] Khalathari K. Case 141 : superficial siderosis. *Radiology* , 2009 , 250 ( 1 ) : 292–297.
- [26] Mittal S , Wu Z , Neelavalli J , et al. Susceptibility–weighted imaging : technical aspects and clinical applications , part 2. *AJNR Am J Neuroradiol* , 2009 , 30 ( 2 ) : 232–252.
- [27] Wang J , Gong X. Superficial siderosis of the central nervous system : MR findings with susceptibility–weighted imaging. *Clin Imaging* , 2011 , 35 ( 3 ) : 217–221.