

个案报道

中枢神经系统表面铁沉积症合并腰椎管内病变 1 例报道

Superficial siderosis of the central nervous system with lesion in the lumbar spinal canal: a case report

吴月林^{1,2}, 梁钊铨^{1,2}, 黄子祥², 王业杨², 张 力^{1,2}

(1 南方医科大学第二临床医学院 510515 广州市; 2 广东省第二人民医院脊柱骨科 510317 广州市)

doi: 10.3969/j.issn.1004-406X.2021.05.13

中图分类号: R744.8, R687.3 文献标识码: B 文章编号: 1004-406X(2021)-05-0470-05

中枢神经系统表面铁沉积症 (superficial siderosis of the central nervous system, SSCNS) 是一组由慢性蛛网膜下腔出血导致含铁血黄素沉积于中枢神经系统表面引起的罕见疾病, 以神经感觉性耳聋、小脑共济失调、锥体束征为典型临床表现。本文报道了 1 例手术治疗 SSCNS 合并椎管内病变病例, 结合文献, 探讨其可能的病因、症状特点及诊治要点。

临床资料 患者女性, 51 岁。主因“双下肢麻木、乏力进行性加重 4 年余”于 2020 年 10 月 27 日入住广东省第二人民医院脊柱骨科。患者 4 年前无明显诱因出现双下肢乏力、麻木, 需助行器辅助下行走, 无踩棉花感, 无双下肢

放射痛, 无肌肉萎缩; 患者逐渐出现会阴部麻木, 大小便失禁, 并伴有听力下降, 曾在外院诊断“腰椎椎管内病变: 血管瘤?”, 在外院仅行椎管减压手术治疗, 未予切除病变组织及病理检查。

体格检查: 意识神志清楚, 听力丧失, 无眼震。四肢肌肉未见明显萎缩, 双膝关节平面以下皮肤感觉减退, 会阴部感觉明显减退, 球海绵体反射消失, 肛门括约肌松弛。双下肢肌力 4 级。双下肢肌张力明显增高。双侧肱二头肌、肱三头肌、桡骨膜、膝反射、踝反射均亢进。双侧 Hoffmann 征、Babinski 征阳性, 踝阵挛阳性。指鼻试验和快速轮替试验均为阳性。

实验室检查: 血常规、血生化、凝血功能、肿瘤指标等检查无特殊异常。

影像学检查: 头颅 MRI: 双侧额颞岛叶、双侧小脑半球及脑干边缘可见多发线状稍短 T1 短 T2 信号影。颈椎、

第一作者简介: 男 (1996-), 硕士在读, 研究方向: 脊柱骨科
电话: (020) 89169610 E-mail: yuelin_wu1996@163.com
通讯作者: 张力 E-mail: tension_zh@163.com

- after anterior vertebral tethering (AVT) for AIS: an eight year experience [C]. Scoliosis Research Society Annual Meeting, 2019.
43. Ergene G. Early-term postoperative thoracic outcomes of videothoroscopic vertebral body tethering surgery [J]. Turk Gogus Kalp Damar Cerrahisi Derg, 2019, 27(4): 526-531.
44. Herzog J, Bhamber N, Lui D, et al. Anterior vertebral body tethering for adolescent idiopathic scoliosis: one-year results on the first 17 patients [J]. Spine J, 2017, 17(11): S330.
45. Samdani AF, Ames RJ, Kimball JS, et al. Anterior vertebral body tethering for idiopathic scoliosis two-year results [J]. Spine, 2014, 39(20): 1688-1693.
46. Goldberg CJ, Moore DP, Fogarty EE, et al. Left thoracic curve patterns and their association with disease [J]. Spine (Phila Pa 1976), 1999, 24(12): 1228-1233.
47. Qiu C, Talwar D, Gordon J, et al. Patient-reported outcomes are equivalent in patients who receive vertebral body tethering versus posterior spinal fusion in adolescent idiopathic scoliosis [J]. Orthopedics, 2021, 44(1): 24-28.
48. Newton PO, Bartley CE, Bastrom TP, et al. Anterior spinal growth modulation in skeletally immature patients with idiopathic scoliosis: a comparison with posterior spinal fusion at 2 to 5 years postoperatively [J]. J Bone Joint Surg Am, 2020, 102(9): 769-777.
49. Hoernschemeyer DG, Boeyer ME, Robertson ME, et al. Anterior vertebral body tethering for adolescent scoliosis with growth remaining: a retrospective review of 2 to 5-year postoperative results [J]. J Bone Joint Surg Am, 2020, 102(13): 1169-1176.
50. Rathbun JR, Hoernschemeyer DS, Wakefield MR, et al. Ureteral injury following vertebral body tethering for adolescent idiopathic scoliosis [J]. J Pediatr Surg Case Rep, 2019, 46.

(收稿日期: 2021-02-01 修回日期: 2021-04-10)
(本文编辑 彭向峰)

胸椎 MRI:脊髓形态变细,以胸段明显。腰椎 MRI:L5 水平椎管内可见条片状稍短 T2 长 T1 信号,增强扫描病灶边缘强化,对应节段以下马尾神经显示不清(图 1、图 2)。

四肢神经电生理检查:(1)MNCV:双正中神经运动传导远端潜伏期延长,左尺神经运动传导远端潜伏期延长,双腓神经运动传导波幅降低;(2)SNCV:双正中神经感觉传导速度减慢。

诊疗过程 患者不仅存在听力下降、小脑性共济失调、锥体束征的临床表现,还伴随有大小便失禁、鞍区感觉障碍为主的严重马尾神经症状,结合头颅和颈胸椎 T2 加权 MRI,诊断为:SSCNS 合并腰椎椎管内病变。由于腰椎管内病变影像学检查无法明确诊断,考虑其可能为造成马尾神经损伤的责任病灶,为切除病灶减轻患者马尾神经损伤症状,并明确病灶性质,排除手术禁忌后于 2020 年 11 月 4 日行显微镜辅助下后路腰椎管探查、病灶切除术。

手术方式 患者气管插管全麻后取俯卧位,取腰部后正中切口,以 L4~S1 椎间隙为中心切开皮肤,显露棘突、椎板及小关节突,探查见 L5 部分椎板缺如,切除残留的 L5 椎板,形成 2.5×2.0cm 大小的骨窗。显微镜辅助下切开硬膜囊,可见切口头侧马尾神经被透明膜状物包裹,病变向尾侧逐渐增厚(最厚处达 1mm),并从透明、半透明渐变为白色膜状组织沉积,覆盖于马尾神经表面,探查见神经与膜状组织紧密粘连,难以从覆盖边缘剥开及分离,切取部分膜状组织送病理检查(图 3)。冲洗硬膜下腔隙、缝合硬膜囊后结束手术。手术切除组织病理检查回报:纤维胶原玻璃样变性,边缘见少量神经纤维(图 4)。

患者术后双下肢肌力出现一过性下降,予脱水、神经营养、去铁酮药物治疗及康复功能锻炼后肌力逐步恢复。

讨论 1908 年 Hamill 通过尸检所发现并首次报道了 SSCNS^[1]。该病以神经感觉性听力障碍、小脑性共济失调、锥体束征为主要临床表现,被 Tomlinson 和 Walton 定义为 SSCNS 三联征^[2]。Levy 等^[3]总结了 1908~2006 年的 270 例 SSCNS 报道,认为患者出现听力减退和小脑性共济失调各占 81%,锥体束征占 53%,膀胱功能障碍占 14%,头痛占 14%,嗅觉丧失占 14%,少见症状包括复视、排便困难、味觉丧失及颅神经麻痹症状等,存在典型 SSCNS 三联征的患者仅占 39%^[3]。本例患者为 51 岁女性,从起病到诊断约有 4 年,临床表现主要包括听力丧失、小脑性共济失调、锥体束征,结合颅脑及脊柱 MRI 改变,诊断“SSCNS 合并腰椎椎管内病变”。由于该患者既存在含铁血黄素沉积于中枢神经表面造成的中枢神经损伤,又存在腰椎管内病变导致的马尾神经损伤,因此我们认为上述两个因素导致患者既有听力障碍、锥体束征等中枢神经受累症状,同时又伴随有严重的马尾神经损伤症状。患者腰椎管内病灶为膜状组织沉积在马尾神经表面,与马尾神经紧密粘连。含铁血黄素多见于沉积在小脑及四脑室等中枢部位,未见有报道沉积在腰椎管内,含铁血黄素沉积所致软脑膜增厚多为棕色或黄色样变,但本病例病灶为半透明和白色,既然

含铁血黄素可以在软脑膜表面沉积导致软脑膜增厚,我们推测其也能在软脊膜和马尾神经束膜表面沉积并导致二者的增厚粘连。普鲁士蓝染色法是明确含铁血黄素存在的病理诊断方法,由于切除组织病理只做了 HE 染色,因此无法确定病变是否为含铁血黄素沉积,而本次报道病例仅有 1 例,我们也难以完全肯定是否为含铁血黄素沉积导致的软脊膜和马尾神经束膜增厚,但我们高度怀疑二者之间存在相关性。

有学者通过向实验犬蛛网膜下腔或新西兰兔脑池内注射自体血红细胞制成 SSCNS 动物模型,因此越来越多学者认为慢性、少量、反复持续的蛛网膜下腔出血是引起 SSCNS 的原因^[4,5]。Koeppen 等^[5]进行了一系列研究发现,Bergmann 胶质细胞和小胶质细胞接触蛛网膜下腔的血红素后,产生血红素氧化酶-1(hemoxygenase,HO-1)和铁蛋白,HO-1 将血红素分解为游离 Fe²⁺和胆绿素,游离 Fe²⁺具有神经毒性作用,铁蛋白与其结合转化为含铁血黄素是一种神经系统的自我保护机制。当游离 Fe²⁺超过铁蛋白转化能力时,即可通过脂质过氧化作用使神经发生局部坏死,并出现临床症状。小脑皮质、小脑蚓部、第Ⅷ对颅神经含有大量 Bergmann 胶质细胞和小胶质细胞成为 SSCNS 易受累部位,肉眼病理改变主要表现为含铁血黄素沉积的中枢神经表面呈橙黄色或暗棕色,色素强度与沉积程度正相关,脊髓横断面可观察到横截面积异常缩小。光学显微镜下可见含铁血黄素沉积的小脑皮质呈火山口样坏死,神经元丧失,Bergmann 胶质细胞和胶质细胞反应性增生,细胞内可见卵形小体及轴索脱髓鞘改变^[6,7]。患者腰椎管内病灶为薄层膜状物,沉积包绕在马尾神经表面,椎管内占位效应轻微,患者马尾神经损伤机制显然不是因机械性挤压占位所导致。Fearnley 等^[8]对 SSCNS 病理机制综述研究,发现当具有保护作用的铁蛋白合成不足以结合游离铁时,神经损伤部位并不总是与含铁血黄素沉积部位相关。据此我们推测,虽然马尾神经的含铁血黄素沉积不如脊髓及马尾终丝严重,而附着于马尾神经表面的病变组织仍可能由于持续少量出血产生过量游离铁通过脂质过氧化作用造成马尾神经损伤。

随着 MRI 的广泛应用,目前 MRI 已成为诊断 SSCNS 的关键检查手段。中枢神经系统表面 T2 加权成像(T2 weighted imaging,T2WI)上呈线样低信号影为 SSCNS 患者颅脑或脊髓 MRI 的特征性表现^[9]。由于含铁血黄素是顺磁性物质,应用磁敏感加权成像(susceptibility weighted imaging,SWI)可以发现 T2WI 序列不明显的病变部位^[9],因而 T2WI 及 SWI 检查已成为当前诊断 SSCNS 首选的辅助检查方法。Wang 等^[10]报道了 3 例经 SWI 与 T2WI 诊断 SSCNS 患者,认为 SWI 不仅可用于早期诊断并全面评估 SSCNS 患者含铁血黄素沉积的程度及累及部位,并且可发现颅内微小出血灶,对于明确 SSCNS 的病因及选择治疗方法有更大优势。由于本例患者已通过 T2WI 明确诊断,因此我们未行 SWI 检查。

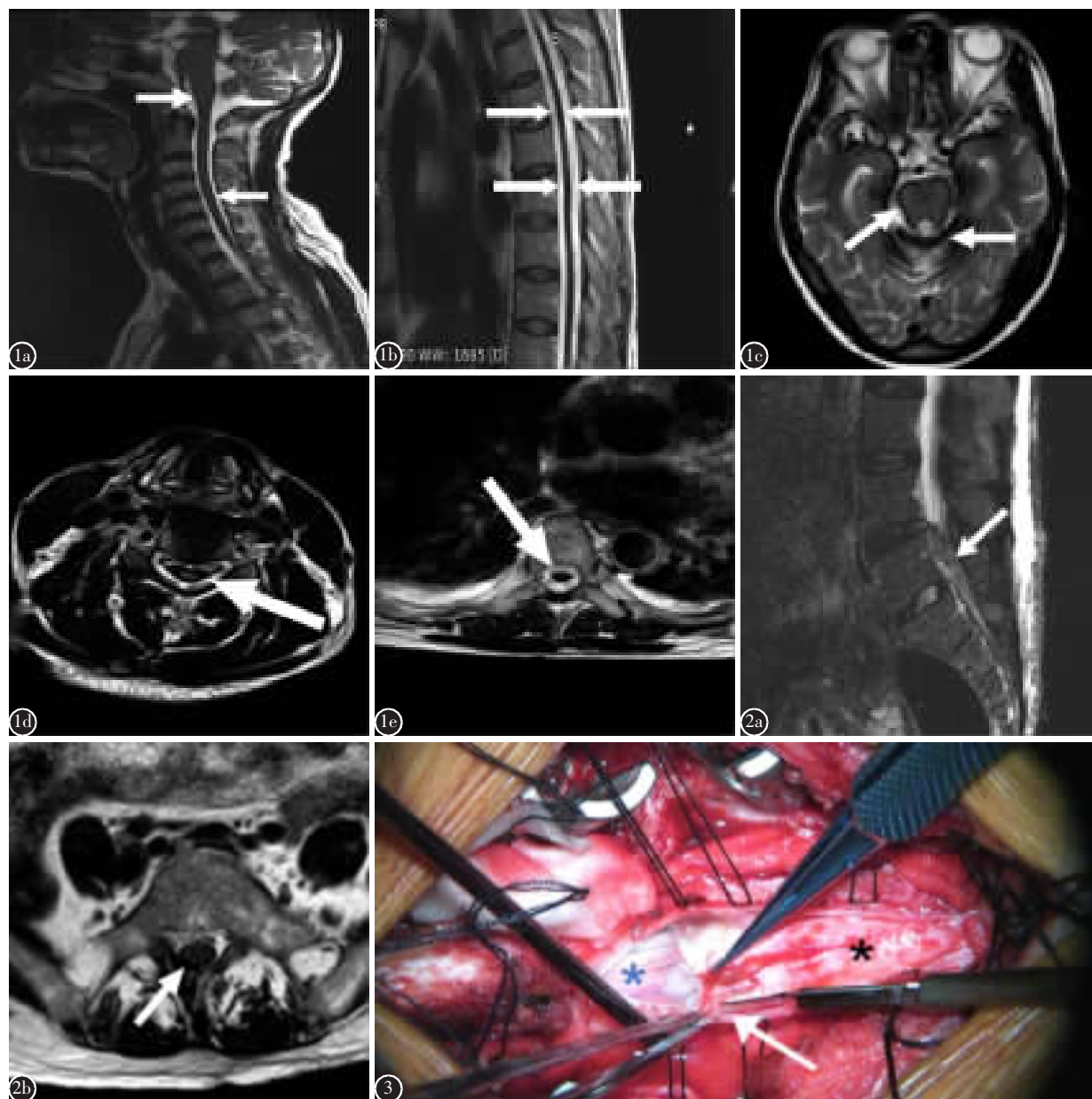


图 1 a、b 矢状位颈胸段脊髓 MRI 示脑干、颈胸段脊髓表面线性 T2 低信号(箭头) **c** 轴位颅脑 MRI 示脑干及小脑皮质表面低信号(箭头) **d、e** 轴位脊髓 MRI 示 C3、T4 椎体水平脊髓表面可见环形 T2 低信号(箭头) **图 2** 患者手术前腰椎 MRI **a、b** L5 水平椎管内矢状位可见条片状低信号(箭头),轴位可见硬膜及马尾神经表面低信号(箭头) **图 3** 术中切开硬膜囊可见切口头侧马尾神经被透明膜状物(蓝色星号)包绕,病变向尾侧逐渐增厚(最厚处达 1mm),并从透明、半透明渐变为白色膜状组织(黑色星号)覆盖于马尾神经表面,探查见神经与膜状组织紧密粘连,难以从覆盖边缘剥开及分离,取部分膜状组织(箭头)送病理检查

Figure 1 a, b Sagittal cervicothoracic spinal cord MRI showed linear low T2 signal on the surface of brainstem and cervicothoracic spinal cord(arrows) **c** Axial brain MRI showed low T2 signal on the surface of brainstem and cerebellum(arrows) **d, e** Axial spinal cord MRI showed annular low T2 signal on the surface of spinal cord at C3, T4 vertebrae level (arrows) **Figure 2** Preoperative MRI of lumbar spine **a** Preoperative lumbar spine-sagittal MRI showed sheet low T2 signal on the spinal canal at L5 level(arrow) **b** Axial lumbar spine MRI showed low T2 signal on the surface of spinal dura and cauda equina(arrow) **Figure 3** After the incision of the dural sac, it can be seen that the cauda equina nerve on the head side is surrounded by a transparent membranous tissue(blue asterisk). The lesion gradually thickens to the caudal side, the thickest part reaches 1mm and gradually changes from transparent to translucency and to white membranous tissue(black asterisk), which covers the surface of the cauda equina nerve. The nerve adhere closely to the membranous tissue, and it was difficult to peel off and separate the nerve from the edge of the cover. Part of the membranous tissue(arrow) was taken for pathological examination

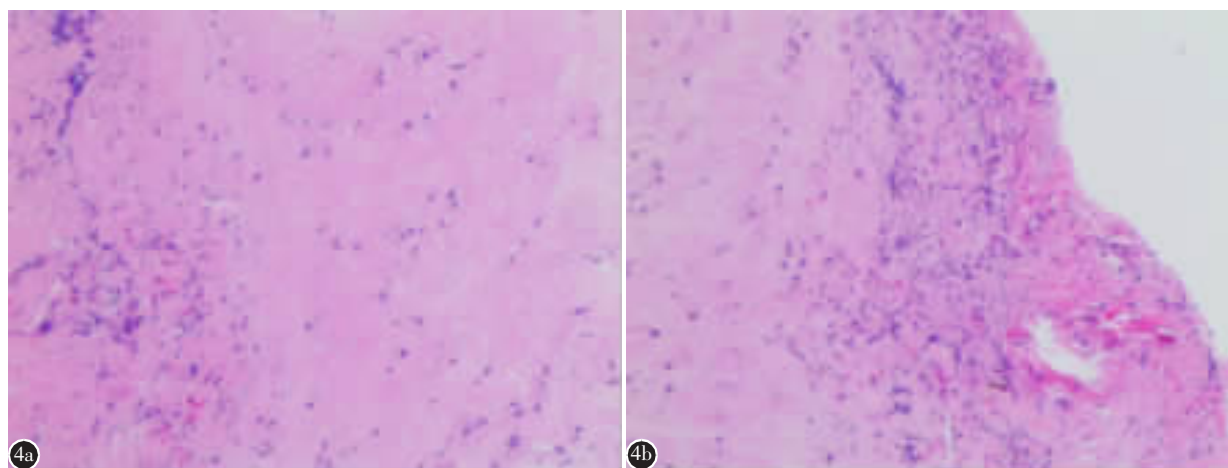


图4 患者手术中切除组织经福尔马林固定后切片,HE染色显示:纤维胶原玻璃样变性,边缘见少量神经纤维

Figure 4 The resected tissue of the patient was fixed with formalin and cut into sections during the operation. HE staining: Fibrous collagen hyaline degeneration and a small amount of nerve fibers can be seen

近年来研究不少学者发现根据 MRI 检查显示中枢神经系统铁沉积于不同部位,临床特点也有所区别,以小脑幕为界可将 SSCNS 分为皮质型 (cortical superficial siderosis, cSS) 和幕下型 (infratentorial superficial siderosis, iSS)^[11]。一项人口学研究显示,在 1412 例 MRI 扫描符合条件的纳入患者中,有 15 例确诊为 SSCNS, 人群患病率约 1%, 13 例诊断为 cSS (0.92%), 2 例诊断为 iSS (0.14%); 50 至 69 岁人群中 SS 患病率为 0.21%, 而 69 岁以上人群 SS 患病率为 1.43%^[12]。Fearnley 报道男女患病比例约为 3:1^[6]。

cSS 沉积部位主要位于幕上大脑半球的脑皮质,也称为幕上型含铁血黄素沉积症。其临床症状与典型三联征不同,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。根据累及范围不同可将 cSS 分为局灶型 (≤ 3 个脑沟受累) 和广泛型 (> 3 个脑沟受累)^[13]。越来越多研究发现脑淀粉样血管病 (cerebral amyloid angiopathy, CAA) 与 cSS 存在临床影像学特征相关性, CAA 可能是 cSS 的主要病因^[14]。

iSS 主要累及脑干、小脑或脊髓中至少 2 个部位,也可同时累及幕上区域,此型临床表现常为 SSCNS 的典型症状,即听力下降、小脑性共济失调、锥体束征等。Wilson 等学者根据病因将 iSS 进一步分为经典型 (iSS 1 型) 和继发型 (iSS 2 型)。经典型 iSS 指无明显自发性或外伤性颅内出血的含铁血黄素沉积,主要由硬脑膜异常引起,如假性脑膜膨出、硬膜扩张、既往手术或创伤史,此外病因还包括缓慢出血的非典型血管瘤及中枢神经系统肿瘤等。继发型 iSS 指具有自发性或创伤性颅内出血史的含铁血黄素沉积,病因包括自发性颅内出血、蛛网膜下腔出血、手术创伤后出血及硬膜下出血等^[11]。本例患者曾在外院诊断腰椎管内血管瘤,既往有腰椎手术史,颅脑和脊髓 MRI 显示脑干、小脑及脊髓表面呈低信号影,说明含铁血黄素主要沉积于脑干、小脑及脊髓表面,与其临床表现脑干受损(听力

下降和锥体束征)及小脑受损(共济失调)相吻合,因此我们认为该患者符合经典型 iSS (iSS 1 型)特点。

目前国内外对 SSCNS 尚未有公认、确切的治疗手段,治疗主要为外科手术及药物治疗两种方法。手术治疗适用于已明确出血病灶、硬膜异常、动脉瘤、血管畸形或中枢神经系统肿瘤等患者,人工耳蜗植入亦可用于听力下降患者的对症治疗,但外科手术疗效仍具有争议。Shih 等^[15]对 1 例手术修复硬膜异常患者进行随访,认为手术治疗可防止 SSCNS 进一步进展。Egawa 等^[16]报道术后临床症状加重病例,认为尽管成功修复硬膜缺损及出血灶可改善脑脊液容量减少相关症状,但对于 SSCNS 病史长、铁沉积造成神经不可逆损伤患者的疗效有限。Ikeda 等^[17]报道了 2 例手术修复椎管内出血灶患者,分别于术前术后进行脑脊液检查,发现术前脑脊液总 tau 蛋白及磷酸化 tau 蛋白水平升高,术后显著降低,认为脑脊液 tau 蛋白可用于评估 SSCNS 治疗有效性。然而国内外尚缺乏大样本量及有说服力的报道,今后仍待进一步研究。

临床上通常对 SSCNS 患者使用以去铁酮为代表的铁螯合剂进行药物治疗,研究表明^[18]去铁酮可降低细胞内铁沉积,并能穿过血脑屏障而具有良好的药物渗透性。Kessler 等^[19]对 38 例应用去铁酮治疗的 SSCNS 患者进行了一项 2 年的前瞻性研究,结果显示去铁酮可稳定或改善患者听力下降及平衡障碍表现,半数患者治疗后头颅 MRI 示全脑 T2 信号强度平均增加 1%~13%,表明铁沉积程度减轻。Cossu 等^[20]的一项长期观察研究也表明去铁酮在改善 SSCNS 神经系统症状方面的有效性。Sammariaiee 等^[21]对 SSCNS 患者长期使用去铁酮治疗的安全性和耐受性产生了质疑,该项研究中 40% 的病例因粒细胞减少性脓毒血症及疲劳副作用退出治疗,其中占比最多的是粒细胞减少性脓毒血症 (30%),这与 Kessler 报道的疲劳副作用最常见结论相反,因此将来有必要对其长期治疗风险进一步研

究。此例患者术后双下肢疼痛、乏力症状再次加重,予去铁酮及加巴喷丁治疗后症状出现好转,该患者治疗后病情是否能稳定或进一步加重则需进一步随访,定期复查脊髓MRI,并监测血常规粒细胞水平。

综上所述,SSCNS 是一种由慢性、少量、长期持续出血导致含铁出血黄素沉积于中枢神经系统表面,进而引起以神经性听力下降、小脑性共济失调和锥体束征为主要特征的罕见疾病。本文报道了中枢神经系统铁沉积症合并腰椎管内病变 1 例,本病例腰椎管内马尾神经表面膜样沉积病变与 SSCNS 可能有密切联系,由于本病极为罕见,国内外对此病的报道仍然较少,对其认识普及和长期随访研究亟待加强。

参考文献

1. Hamill R. Report of a case of melanosis of the brain, cord and meninges[J]. The Journal of Nervous and Mental Disease, 1908, 35: 594.
2. Tomlinson BE, Walton JN. Superficial haemosiderosis of the central nervous system [J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1964, 27(4): 332-339.
3. Levy M, Turtzo C, Llinas RH. Superficial siderosis: a case report and review of the literature[J]. Nat Clin Pract Neurol, 2007, 3(1): 54-59.
4. Iwanowski L, Olszewski J. The effects of subarachnoid injections of iron-containing substances on the central nervous system[J]. J Neuropathol Exp Neurol, 1960, 19: 433-448.
5. 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.
6. Fearnley JM, Stevens JM, Rudge P. Superficial siderosis of the central nervous system [J]. Brain, 1995, 118(Pt 4): 1051-1066.
7. 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.
8. Offenbacher H, Fazekas F, Reisecker F, et al. Superficial siderosis of the spinal cord: a rare cause of myelopathy diagnosed by MRI[J]. Neurology, 1991, 41(12): 1987-1989.
9. Thomas B, Somasundaram S, Thamburaj K, et al. Clinical applications of susceptibility weighted MR imaging of the brain: a pictorial review[J]. Neuroradiology, 2008, 50(2): 105-116.
10. 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.
11. Wilson D, Chatterjee F, Farmer SF, et al. Infratentorial superficial siderosis: classification, diagnostic criteria, and rational investigation pathway [J]. Ann Neurol, 2017, 81(3): 333-343.
12. Pichler M, Vemuri P, Rabinstein AA, et al. Prevalence and natural history of superficial siderosis: a population-based study[J]. Stroke, 2017, 48(12): 3210-3214.
13. Linn J, Halpin A, Demaerel P, et al. Prevalence of superficial siderosis in patients with cerebral amyloid angiopathy [J]. Neurology, 2010, 74(17): 1346-1350.
14. Charidimou A, Linn J, Vernooij MW, et al. Cortical superficial siderosis: detection and clinical significance in cerebral amyloid angiopathy and related conditions [J]. Brain, 2015, 138(Pt 8): 2126-2139.
15. Shih P, Yang BP, Batjer HH, et al. Surgical management of superficial siderosis[J]. Spine J, 2009, 9(8): e16-19.
16. Egawa S, Yoshii T, Sakaki K, et al. Dural closure for the treatment of superficial siderosis[J]. J Neurosurg Spine, 2013, 18(4): 388-393.
17. 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 [J]. Clin Neurol Neurosurg, 2010, 112(1): 62-64.
18. Fredenburg AM, Sethi RK, Allen DD, et al. The pharmacokinetics and blood-brain barrier permeation of the chelators 1, 2 dimethyl-, 1, 2 diethyl-, and 1-[ethan-1'ol]-2-methyl-3-hydroxypyridin-4-one in the rat [J]. Toxicology, 1996, 108(3): 191-199.
19. Kessler RA, Li X, Schwartz K, et al. Two-year observational study of deferiprone in superficial siderosis[J]. CNS Neurosci Ther, 2018, 24(3): 187-192.
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.
21. Sammarraice Y, Banerjee G, Farmer S, et al. Risks associated with oral deferiprone in the treatment of infratentorial superficial siderosis [J]. J Neurol, 2020, 267(1): 239-243.

(收稿日期:2021-01-16 修回日期:2021-03-22)

(本文编辑 娄雅浩)