

Суперфицијална сидероза: приказ болесника и преглед литературе

Никола Д. Кресојевић, Игор Н. Петровић, Наташа Т. Драгашевић-Мишковић,
Владимир С. Костић

Клиника за неурологију, Клинички центар Србије, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Суперфицијална сидероза (СС) означава стање патолошког нагомилавања гвожђа и хемосидерина у субпијалним деловима мозга и кичмене мождине које настаје због хроничног субарахноидалног крварења и узрокује прогресивно и ирверзибилно неуролошко оштећење. Најчешћи узроци хроничног крварења су тумори, повреда главе и кичмене мождине и артериовенске малформације и анеуризме. Клиничку слику СС одликује тројство сензоринеуроналне глувоће, церебеларне атаксије и знакова оштећења кортикоспиналног пута. Метода избора у дијагностиковању је магнетна резонанција (МР), чији типичан налаз обухвата снижен интензитет сигнала на секвенци T2W који оивичава структуре можданог стабла, церебелума, кичмене мождине, VIII кранијалног нерва, кортикалне сулкус и фисуре, као и атрофију делова церебелума и медуле.

Приказ болесника Болесница стара 71 годину која је имала подрхтавање руку од средине треће деценије живота приметила је временом прогресивно слабљење слуха на оба ува. Од 64. године почела је несигурније да хода на широј основи, а настали су и неспретност руку и неразумљив говор, да би пет година касније била неспособна да самостално хода и стоји. МР налаз је показао промене типичне за СС, а допунским испитивањем није откривен узрок субарахноидалног крварења.

Закључак СС је ретко, али недовољно препознато обољење које се мора узети у разматрање код свих болесника са церебеларним синдромом непознатог узрока. Правовремено дијагностиковање СС у појединим случајевима омогућава терапијско деловање и заустављање напредовања болести.

Кључне речи: суперфицијална сидероза; субарахноидална хеморагија; церебеларна атаксија

УВОД

Суперфицијална сидероза (СС) означава стање патолошког нагомилавања гвожђа и хемосидерина у субпијалним деловима мозга и кичмене мождине које узрокује прогресивно и ирверзибилно неуролошко оштећење [1]. СС је први пут описана као патолошки ентитет пре скоро једног века [2], а до увођења магнетне резонанције (МР) мозга у свакодневну клиничку праксу у литератури је описано укупно 40 случајева [3], на основу чега је процењено да је реч о веома ретком поремећају. Међутим, све шира примена МР мозга, која омогућава заживотну дијагнозу СС, довела је до публикавања више од 250 случајева ове болести у последњих 20 година и дефинисала СС као неурорадиолошки и клинички ентитет [1]. Понављана субарахноидална крварења су означена као основни фактор ризика за настанак хемосидеринских депозита, међутим, узрок крварења и поред екстензивног испитивања код знатног броја оболелих особа остаје непознат [4]. Правовремено дијагностиковање СС у појединим случајевима омогућава терапијско деловање и заустављање напредовања болести [5].

У раду приказујемо клиничке одлике болеснице са неурорадиолошким налазом СС уз осврт на патофизиологију, дијагностичке поступке и терапијске могућности у овом поремећају.

ПРИКАЗ БОЛЕСНИКА

Болесница стара 71 годину примљена је на Неуролошку клинику Клиничког центра Србије јер није могла да стоји и хода, као и због подрхтавања свих екстремитета. У личној анамнези болеснице сазнаје се да је у 57. години оперисана због карцинома дојке, те да је три године након тога подвргнута парцијалној тиреоидектомији. Последњих десет година болесница је еутиреоидна и не прима супституциону терапију.

Први неуролошки симптом – подрхтавање руку приликом обављања прецизнијих радњи – датира од средине треће деценије живота. Ове сметње су имале споро прогресиван ток и након четири деценије развоја нису значајно ометале функционалност, те се болесница није обраћала лекару. Након 35. године примећује прогресивно слабљење слуха на оба ува, које је дијагностиковано као сензоринеуронална глувоћа, а десетак година касније је током једногодишњег периода имала понављане нападе вртоглавице праћене мучнином и повраћањем које су трајале до седам дана. У 64. години почиње несигурно да хода на широј основи, што се постепено погоршавало у наредним месецима, а јавили су се и неспретност руку и неразумљив говор, да би пет година касније болесница била неспособна да самостално хода и стоји.

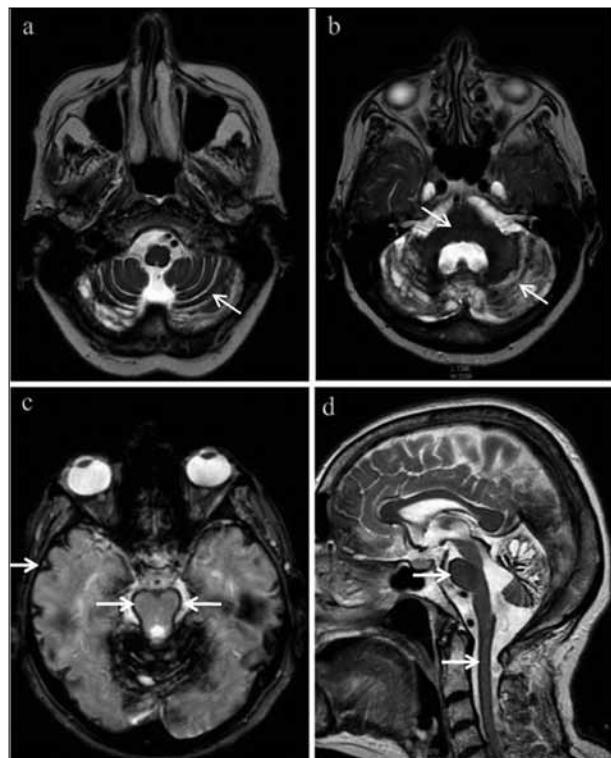
Correspondence to:

Vladimir S. KOSTIĆ
Klinika za neurologiju
Klinički centar Srbije
Dr Subotića 6, PP 12
11129 Beograd 102
Srbija
vladimir.s.kostic@gmail.com

У породичној анамнези подрхтавање руку је описано код још најмање десет чланова породице с међугенерациском дистрибуцијом која указује на аутозомно доминантни тип наслеђивања.

Неуролошким прегледом су утврђени нарушено глатко праћење са спорим сакадичним покретима булбуса, обострана хипоакузија и церебеларна дизартрија. На рукама је приликом извођења алтернативних покрета постојала дисдијадохокинеза, док су на свим екстремитетима уочени атаксија и постурални тремор са интенционим погоршањем. Мишићни рефлексии су били симетрично појачани, док осталих знакова пирамидног оштећења није било. Приликом седења уочен је титубациони тремор тела, самостално стајање није било могуће, а ходање је уз обострано придржавање било на широкој основи и с нарушеним постуралним механизмима. Скор Мини ментал теста је био 29/30 [6], што је указивало на очуване когнитивне способности.

Допунско испитивање према протоколу за паранеопластични церебеларни синдром [7] није указало на морфолошке, биохемијске или имунолошке параметре који би показали да постоји инапаратни тумор. Лумбалном пункцијом добијен је бистар ликвор нормалног цитобиохемијског састава.



Слика 1. Налаз магнетне резонанције мозга код болесника са суперфицијалном сидерозом

Figure 1. MRI findings from patient with superficial siderosis

MP мозга с типичним налазом за суперфицијалну сидерозу: а) и б) депозити хемосидерина у фолијама малог мозга и атрофија вермиса; в) прстенасти хипоинтензитет у пределу можданог стабла и кортикални депозити гвожђа; д) сагитална равна – депозити хемосидерина дуж површине можданог стабла и кичмене мождине

MRI findings from patient with superficial siderosis: a) and b) hemosiderin deposition along the cerebellar folia and atrophy of the vermis; c) the rim of hypointensity around the midbrain and cortical iron deposition; d) sagittal view – hemosiderin deposition along cord surface

На секвенцама T2W и FLAIR MP снимка мозга уочен је прстенасти ивични сигнал сниженог интензитета у вратном делу кичмене мождине и можданом стаблу, затим у пределу фолија церебелума, сулкуса темпоралног дела церебралног кортекса, као и глобална атрофија церебелума с последичним увећањем четврте мождане коморе (Слика 1). Налази MP ангиографије мозга и кичмене мождине нису одступали од нормалног налаза, а узрок настанка хемосидеринских депозита није утврђен.

Код старијег брата болеснице (75 година) тремор руку се јавио средином треће деценије живота, временом се појачавао, али није значајније утицао на обављање уобичајених дневних активности. При неуролошком прегледу су установљени тремор главе, тремор гласа и постурални тремор руку без погоршања приликом интенционих покрета. Церебеларне пробе нису указале на атаксију, а слух је био очуван.

ДИСКУСИЈА

Код болеснице која је приказана, поред фамилијарног есенцијалног тремора, постојали су клинички и неурорадиолошки знаци СС. Клиничку слику СС одликује тројство сензоринеуралне глувоће, церебеларне атаксије и знакова оштећења кортикоспиналног пута [1, 4, 5]. Појачани мишићни рефлексии су код приказане болеснице били једини знак оштећења пирамидног пута, који постоје код око половине оболелих од СС [5]. Типична клиничка слика СС, као и код ове болеснице, укључује прогресивну церебеларну атаксију, која доминантно захвата аксијалне делове тела и која је у анализи свих досад објављених приказа СС

Табела 1. Клиничко испољавање суперфицијалне сидерозе (модификовано према Левију и сарадницима [5])

Table 1. Symptoms of superficial siderosis (modified according to Levy et al. [5])

Симптом Symptom	Учесталост у досад објављеним случајевима Frequency of up-to-now published cases
Оштећење слуха Hearing loss	81%
Атаксија Ataxia	81%
Мијелопатија Myelopathy	53%
Уринарни проблеми Urinary problems	14%
Главобоље Headaches	14%
Аносмија Anosmia	14%
Диплопије Diplopia	4%
Цревни проблеми Bowel problems	3%
Агеузија Ageusia	2%
Парезе кранијалних нерава Cranial nerve palsies	2%

постојала код 81% оболелих особа [5]. Остали, ређи симптоми и знаци СС су хипосмија, дизуричне сметње, парезе кранијалних нерава и епилептички напади (Табела 1) [2, 5, 8].

Типично клиничко испољавање СС условљено је патолошким нагомилавањем хемосидерина. Сматра се да цео процес покрећу хронично или понављано крварење у субарахноидални простор (САХ) централног нервног система (ЦНС), последична хемолита и унутарћелијска разградња хема, током које долази до ослобађања велике количине јона гвожђа. Ради превенције настанка токсичних слободних радикала под дејством слободног гвожђа, покреће се механизам појачаног стварања феритина, који везује и складишти јоне гвожђа у нетоксичном облику. Овај, у основи неуропротективни, механизам краткорочне секвестрације гвожђа у условима понављаног и/или продуженог крварења доводи до конверзије феритина у хемосидерин, који исталожен у већим количинама испољава неуротоксични ефекат [4, 5]. Депозити хемосидерина су најизраженији у субпијалним деловима мозга и кичмене мождине који су у продуженом контакту с производима хема, а предилекција за церебелум, мождано стабло и кичмену мождину објашњава се чињеницом да астроглијалне ћелије ових делова ЦНС имају највећи капацитет синтезе феритина и депонувања гвожђа [1]. Слично, честа афекција вестибулокохлеарног, па и олфакторног нерва се објашњава релативно дугим субарахноидалним током ових кранијалних нерава, док је могуће објашњење за поштеду оптичког нерва, који се читавим својим током протеже кроз ЦНС, непостојање специјализованих глијалних ћелија које апсорбују хем [1, 5].

Табела 2. Узроци суперфицијалне сидерозе (модификовано према Левију и сарадницима [5])

Table 2. Etiologies of superficial siderosis (modified according to Levy et al. [5])

Узрок Etiology	Број објављених случајева (%) Number of reported cases (%)
Идиопатски Idiopathic	95 (35)
Траума главе/леђа Head/back trauma	35 (13)
Артериовенске малформације Arteriovenous malformations	25 (9)
Актуелни ЦНС тумори Current CNS tumor	40 (15)
Претходно ресектовани ЦНС тумори Previously resected CNS tumor	16 (6)
После ЦНС операција (искључујући туморе) CNS post-surgical (non-tumor)	18 (7)
Амилоидна ангиопатија Amyloid angiopathy	7 (3)
Повреде плексус брахијалиса или коренова Brachial plexus/root injury	17 (6)
Други узроци субарахноидалног крварења Other causes of subarachnoid hemorrhage	17 (6)

ЦНС – централни нервни систем
CNS – central nervous system

Анализом 270 објављених приказа СС у литератури показано је да су најчешћи узроци хроничног крварења тумори (21%), траума главе и кичмене мождине (13%) и артериовенске малформације и анеуризме (9%), док су ређи узроци крварења након неурохирурских интервенција повреда брахијалног плексуса и хронични субдурални хематом (Табела 2) [5]. Међутим, као и код приказане болеснице, и поред опсежног испитивања, у 35% случајева није могуће одредити узрок СС. Додатан дијагностички проблем представља чињеница да је код највећег броја болесника СС прва клиничка манифестација понављаног крварења, односно да претходне САХ протичу асимптоматски [5]. СС се најчешће испољава у петој и шестој деценији живота, а јавља се два пута чешће код мушкараца из још неутврђених разлога [2].

У последње време пажњу истраживача привлачи повезаност СС и церебралне амилоидне ангиопатије (ЦАА), коју одликује патолошка депозиција β -амилоида у зидовима кортикалних и лептоменингеалних крвних судова [9]. Иако је ЦАА означена као узрок СС код само 3% оболелих особа [5], Лин (*Linn*) и сарадници [10] бележе МР налаз СС у 60,5% случајева (у групи од 38 болесника са ЦАА), односно ни код једног од 22 случаја интракранијалне хеморагије (ИКХ) другог узрока. Могући узрок повећане учесталости СС код оболелих од ЦАА је супкортикална локализација ИКХ, као и САХ, која је у скоријој студији забележена код 50% болесника са СС удружене са ЦАА [10]. Стога ови аутори предлажу да се СС уврсти у заживотне МР критеријуме ЦАА код болесника са ИКХ [10]. Међутим, за разлику од доминантно инфратенторијалних промена у класичним случајевима СС, код особа оболелих од ЦАА таложење хемосидерина је ограничено на конвекситет хемисфера великог мозга, због чега је за ову групу предложен термин „кортикална суперфицијална сидероза“, уз напомену да је одликују појава деменције и нешто ређе епилептичких напада [9, 11].

Метода избора за дијагностиковање СС је МР мозга. Типичан МР налаз, који је забележен и код наше болеснице (Слика 1), обухвата снижен интензитет сигнала на секвенцама *T2W* и *FLAIR*, који оивичава структуре можданог стабла, церебелума, кичмене мождине, *VIII* кранијалног нерва, кортикалне сулкусе и Силвијеву и интерхемисферичну фисуру. Пратећи налаз су атрофија горњег дела вермиса, предњих делова хемисфера церебелума и атрофија медуле [1, 5]. Ради утврђивања узрока и места крварења, потребно је урадити МР преглед целог неуроаксиса, укључујући и ангиографска испитивања [12]. Налаз ликвора нема велики дијагностички значај. Описани су налази ксантохромног ликвора, који може бити праћен повећаним бројем еритроцита, док је у случајевима интермитентног крварења налаз у ликвору често нормалан [5].

Лечење СС зависи од узрока. Хируршко лечење узрока крварења је могуће када је узрок крварења познат (тумори, АВ малформације, дурални дефекти и сл.), чиме се може зауставити даље напредовање болести, а постоје и појединачни прикази болесника код

којих је чак дошло до регресије клиничког налаза [1, 5]. Анегдотски описи лечења болесника од СС хелаторима метала (дефероксамин, триентин) с различитим исходом нису поткрепљени доказима за систематску примену ових лекова у лечењу особа са СС [2, 12].

У закључку подсећамо да је СС ретко и недовољно препознато обољење. С обзиром на типичну клиничку слику, СС се мора узети у разматрање код свих болесника са церебеларним синдромом непознатог узрока,

поготово код особа код којих се болест испољава после 40. године [13].

НАПОМЕНА

Рад је финансиран пројектом Министарства просвете, науке и технолошког развоја Републике Србије (бр. 175090).

ЛИТЕРАТУРА

1. Kumar N. Superficial siderosis: associations and therapeutic implications. *Arch Neurol*. 2007; 64:491-6.
2. Hamill R. Report of a case of melanosis of the brain, cord and meninges. *J Nerv Ment Dis*. 1908; 35:594.
3. Willeit J, Aichner F, Felber S, Berek K, Deisenhammer F, Kiechl SG, et al. Superficial siderosis of the central nervous system: a report of three cases and review of the literature. *J Neurol Sci*. 1992; 111:20-5.
4. Fearnley JM, Stevens JM, Rudge P. Superficial siderosis of the central nervous system. *Brain*. 1995; 118:1051-66.
5. Levy M, Turtzo C, Llinas RH. Superficial siderosis: a case report and review of the literature. *Nat Clin Pract Neurol*. 2007; 3:54-8.
6. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. Mini-Mental State: a practical method for grading the mental state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975; 12:189-98.
7. Dalmau J, Rosenfeld MR. Paraneoplastic syndromes of the CNS. *Lancet Neurol*. 2008; 7(4):327-40.
8. Wang K, Xu Z, Xiong G, Benyan L. Superficial siderosis of the central nervous system manifested with seizures. *J Clin Neurosci*. 2010; 17(2):277-8.
9. Vinters HV. Cerebral amyloid angiopathy: a critical review. *Stroke*. 1987; 18:311-324.
10. Linn J, Halpin A, Demaerel P, Ruhland J, Giese AD, Dichgans M, et al. Prevalence of superficial siderosis in patients with cerebral amyloid angiopathy. *Neurology*. 2010; 74(17):1346-50.
11. Dhollander I, Nelissen N, van Laere K, Peeters D, Demaerel P, van Paesschen W, et al. In vivo amyloid imaging in cortical superficial siderosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011; 82(4):469-71.
12. Kumar N, Cohen-Gadol AA, Wright RA, Miller GM, Piepgras DG, Ahlskog JE. Superficial siderosis. *Neurology*. 2006; 66(8):1144-52.
13. Klockgether T. Sporadic ataxia with adult onset: classification and diagnostic criteria. *Lancet Neurol*. 2010; 9:94-104.

Superficial Siderosis: Case Report and Literature Review

Nikola D. Kresojević, Igor N. Petrović, Nataša T. Dragašević-Mišković, Vladimir S. Kostić
Neurology Clinic, Clinical Centre of Serbia, Belgrade, Serbia

SUMMARY

Introduction Superficial siderosis (SS) is caused by chronic subarachnoid bleeding and is characterized by free iron and hemosiderin deposition along the pial and subpial structures of central nervous system. SS leads to progressive and irreversible CNS damage. The most common causes of chronic subarachnoid bleeding are tumors, head and spinal cord trauma, arteriovenous malformations and aneurysms. SS is characterized by clinical triad: sensorineural hearing loss, cerebellar ataxia and pyramidal signs. Brain MR imaging is the investigation of choice for the diagnosis of SS. Typical findings include hypointensities seen on T2-weighted MR imaging around the brain, cerebellum, brain stem, spinal cord, VIII cranial nerve and atrophy of cerebellum and medulla.

Case Outline A 71-year-old female patient noticed hand tremor in the middle of the third decade of life, and later slowly progressive bilateral hearing loss. At the age of 64 she developed unsteady gait, hand clumsiness and dysarthria, to become incapable of independent walking and standing five years later. Clinical course and brain MRI findings were typical for SS, but additional investigation did not reveal the cause of subarachnoid bleeding.

Conclusion SS represents a rare and under-recognized condition that must be considered in all patients with cerebellar syndrome of unknown cause. Early diagnosis of SS in some cases with identified cause of chronic bleeding allows therapeutic interventions that may prevent further progression of the disease.
Key words: superficial siderosis; subarachnoid hemorrhage; cerebellar ataxia

Примљен • Received: 10/01/2012

Прихваћен • Accepted: 17/04/2012