Siderosis superficial del sistema nervioso central: Reporte de un caso y revisión de la literatura

Reséndiz-Rossetti Adrián,*,*** Collado-Ortiz Miguel Ángel,*,*** Arch-Tirado Emilio,** Shkurovich-Bialik Paul*

*Departamento de Neurofisiología Clínica. Centro Médico ABC Campus Santa Fe. **Departamento de Investigación Clínica. Centro Médico ABC Campus Santa Fe. ***Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Manuel Velasco Suárez" México, D.F.

Revista Mexicana de Neurociencia — Mayo-Junio, 2012; 13(3): 154-159

INTRODUCCIÓN

La siderosis superficial (SS) es una entidad poco frecuente, resultante de hemorragia subaracnoidea repetida, con depósito de hierro en el líquido cefalorraquídeo; desencadenando una serie de eventos que llevan a gliosis, muerte neuronal y depósito de hemosiderina. El cuadro clínico característico consta de sordera neurosensorial, acompañada de desarrollo progresivo de ataxia cerebelosa; otros signos menos comunes comprenden: síndrome mielopático, piramidal, así como involucro de nervios craneales.[1] La neuroimagen típica por resonancia magnética (RM) de encéfalo, consiste en el depósito de hemosiderina, evidenciado como halo hipointenso en secuencia T2, así como hipointensidades en superficie de tallo cerebral, vermis cerebeloso y hemisferios cerebrales.

El estudio de líquido cefalorraquídeo (LCR) es anormal en 75% de los casos, siendo típicamente de aspecto xantocrómico y con celularidad variable (180 a 55,000 glóbulos rojos).[2] Las causas incluyen patología dural, tumores y vasculopatías (incluyendo coagulopatías). El tratamiento de elección consiste en identificar la causa del sangrado; todos los pacientes sin causa identificable deben someterse a angiografía cerebral y espinal; sin embargo, sólo en 50% de los pacientes se encuentra la causa de la hemorragia.[3] Desafortunadamente, una vez establecido el déficit, éste es prácticamente irreversible. En este trabajo describimos un caso de siderosis superficial del sistema nervioso central (SNC).

RESUMEN

La siderosis superficial del sistema nervioso central es un padecimiento muy infrecuente, caracterizado por sordera, síntomas cerebelosos y signos piramidales. Este desorden es consecuencia de hemorragia subaracnoidea crónica. La resonancia magnética de encéfalo muestra de forma característica depósito marginal de hemosiderina alrededor de la superficie del sistema nervioso central en las secuencias ponderadas en T2. La forma más prometedora de tratamiento es la identificación y eliminación de la fuente de sangrado; sin embargo, una vez que la superficie del sistema nervioso central ha sido afectada de forma importante por hemosiderina, el hecho de eliminar la fuente de sangrado tendrá poco efecto en la progresión del deterioro clínico. Evitar retrasar el diagnóstico es muy importante en los casos susceptibles de tratamiento causal. Reportamos el caso de un paciente con desarrollo lento y progresivo de ataxia cerebelosa y pérdida auditiva debidos a siderosis superficial del sistema nervioso central.

Palabras clave: Ataxia, hemosiderina, mielopatía, siderosis superficial.

Superficial siderosis of the central nervous system: Case report and literature review

ABSTRACT

Superficial siderosis of the central nervous system is a very infrequent disease characterized by deafness, cerebellar symptoms and pyramidal signs. This disorder is the consequence of chronic subarachnoid hemorrhage. Brain magnetic resonance imaging shows a characteristic marginal low T2-weighted signal of hemosiderin around the surface of the central nervous system. The most promising way of treating the disorder is to identify the source of bleeding and remove it; however, once the central nervous system surface is greatly affected by hemosiderin, even removing the source of bleeding will have little effect in the progression of clinical deterioration. Avoiding diagnostic delay is very important in those cases susceptible of causal treatment. We report the case of a patient with slowly progressive development of cerebellar ataxia and hearing loss due to superficial siderosis of the central nervous system.

Key words: *Ataxia, haemosiderin, myelopathy, superficial siderosis.*

CASO CLÍNICO

Se trata de paciente masculino de 47 años de edad, sin antecedentes familiares de enfermedad neurológica; sin exposición a tóxicos y sin enfermedades crónico degenerativas. El interrogatorio no reveló consumo de medicamentos de forma crónica.

Con cuadro de instalación insidiosa de dos años de evolución caracterizada por desarrollo de hipoacusia, ataxia de la marcha y finalmente disartria de tipo cerebeloso.

Sin tratamiento durante el tiempo mencionado. El examen neurológico reveló hipoacusia bilateral de tipo neurosensorial en la prueba con diapasones, disartria de tipo cerebeloso, sacadas hipométricas en todas las direcciones, dismetría, disdiadococinesia bilaterales y marcha atáxica. No se encontraron signos meníngeos u alteración sensitiva. Los exámenes de laboratorio iniciales (biometría hemática, función hepática, renal, perfil hormonal, examen general de orina) no revelaron alteraciones; así mismo, los niveles séricos de ceruloplasmina y ferritina se encontraron dentro de límites normales. La punción lumbar resultó anormal únicamente por aspecto xantocrómico. Los cultivos y panel viral de LCR fueron negativos. La imagen por resonancia magnética de cerebro reveló hipointensidades en anillo en las secuencias ponderadas T2, con depósito de hemosiderina y marcada atrofia en vermis y hemisferios cerebelosos. No se encontraron signos de patología tumoral a ningún nivel *(Figura 1)*. Se realizó angiografía cerebral y espinal (desde segmentos cervicales a lumbares) sin evidencia de alteraciones. La audiometría reveló hipoacusia moderada de tipo neurosensorial bilateral. A la fecha, el cuadro clínico ha sido catalogado como siderosis superficial del sistema nervioso central de etiología desconocida con líquido cefalorraquídeo xantocrómico. El paciente al momento se encuentra en una fase de estabilidad clínica.

DISCUSIÓN

El caso clínico presentado representa una entidad poco frecuente, con apenas 95 casos reportados en la literatura. La primera descripción clínico patológica de este trastorno fue presentada por Hamill en 1908 como una combinación de sordera neurosensorial, ataxia cerebelosa, demencia, mielopatía y hemorragia subaracnoidea crónica.[4] Esta enfermedad es tres veces más frecuente en los varones y puede dividirse en dos fases:

1. **Fase preclínica:** Puede ir de cuatro meses a 30 años.
2. **Fase clínica:** Tiene un curso variable a partir del primer síntoma experimentado.

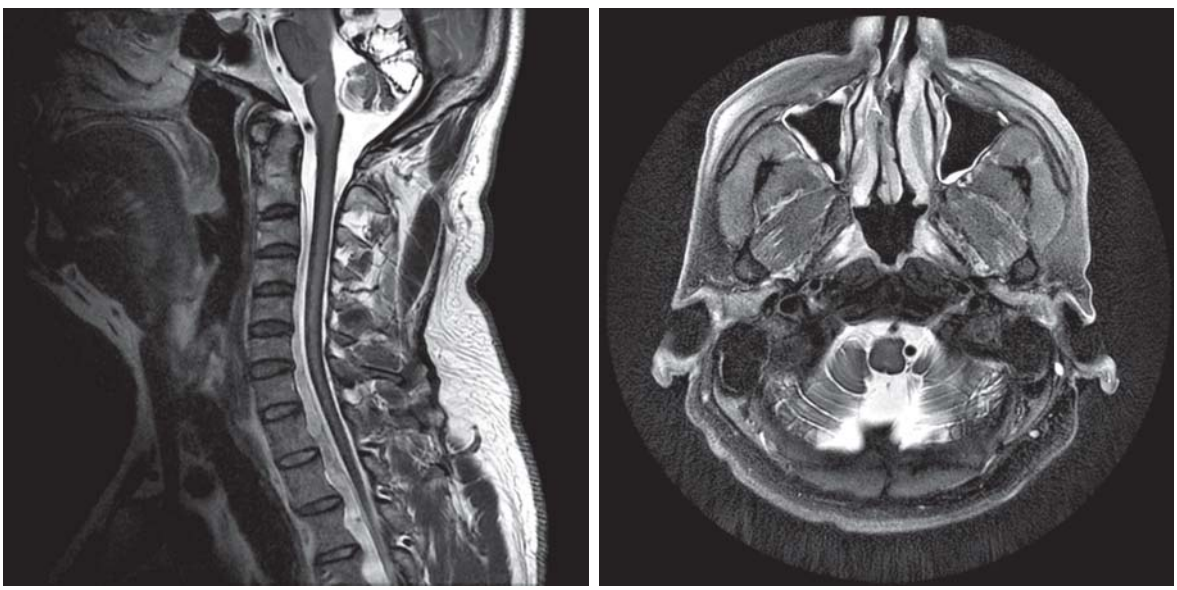

Figura 1. *Imágenes de resonancia magnética en cortes sagitales y axiales que muestran depósito de hemosiderina y atrofia cerebelosa generalizada.*

Fisiopatología

La SS es el resultado de hemorragia subaracnoidea crónica o repetida, con depósito de hierro en el líquido cefalorraquídeo, desencadenando una serie de eventos que llevan a gliosis, muerte neuronal y depósito de hemosiderina, estimulación de las células de la microglia, saturación del mecanismo de la apoferritina (el cual sirve para modular el daño provocado por el depósito de hemosiderina), si este mecanismo es rebasado, se produce deposición de la misma en múltiples localizaciones del tejido nervioso (folias cerebelosas, porción basal de lóbulo frontal, lóbulo temporal mesial, así como los nervios craneales I, II, V, X con especial predilección por el VIII nervio craneal).[5]

De forma adicional, en 1999, se describió el primer caso de SS debido a amiloidosis hereditaria relacionada con la transtirretina. Esta proteína, participa en el transporte de tiroxina y retinol; se hereda de forma autosómica dominante produciendo depósito de amiloide en los vasos leptomeníngeos, con la consecuente fragilidad capilar y ruptura de vasos sanguíneos; lo cual puede constituir el sustrato de la tendencia crónica al sangrado subaracnoideo.[6]

Etiología

Una fuente de sangrado puede ser encontrada en 54% de los casos; sin embargo, resulta importante mencionar las causas más frecuentes de SS son fuentes de sangrado que no pueden evidenciarse en los exámenes clínicos o de laboratorio. Estas fuentes ocultas de sangrado son diversas en su naturaleza e incluyen patología dural, malformaciones arteriovenosas, cavernomas, tumores vasculares y sólidos *(Tabla 1)*.[7] De éstas, la causa más común es la patología dural, en la cual una pequeña lesión puede asociarse a discreto sangrado, como, por ejemplo, una teleangiectasia. Otro trastorno dural a tomar en cuenta por su relativa frecuencia son las avulsiones de las raíces cervicales, con el consecuente daño al plexo venoso medular o radicular. Por orden de frecuencia, otras causas comprenden hemorragias de tumores sólidos, siendo más frecuente el ependimoma. Las causas vasculares son menos comunes, sin embargo, cabe mencionar la creciente frecuencia de hemorragias secundarias a cavernomas adyacentes al espacio subaracnoideo.[8] La SS también se ha descrito como una complicación tardía de los tumores cerebrales tratados en la infancia con cirugía y radioterapia, así como en relación con cirugía no tumoral de fosa posterior y con tumores del filum terminale. Muchos casos de SS son de origen desconocido, en este grupo, algunos pacientes presentan hematíes en el LCR sin evidencia de fuente de sangrado, mientras que otros muestran exámenes de LCR repetidamente negativos; esto indica que la presencia de células rojas en el LCR puede ser innecesaria para el diagnóstico de SS, como es el caso del paciente descrito en este trabajo.[9] Dentro de las etiologías menos frecuentes, se menciona: deficiencia de ceruloplasmina, así como la ya citada desconocida con líquido cefalorraquídeo negativo. Se estima que cerca de la mitad de los casos de SS pueden corresponder a causa desconocida.

Cuadro clínico

El marcador clínico de la SS es la sordera neurosensorial (95% de los casos) con ataxia cerebelosa (88%), cabe mencionar que la ausencia de cualquiera de éstos debe poner en duda el diagnóstico. Otros a considerar incluyen síndrome mielopático (17%), síndrome piramidal (76%) y demencia (24%) *(Tabla 2)*. En relación con la sordera, los tonos altos son los más afectados, puede desarrollarse sordera en 1 a 12 años, conservando una pequeña isla de audición para tonos bajos. Asimismo, se ha reportado recientemente evidencia de que el daño

Tabla 1
Principales causas de siderosis superficial del SNC

Patología dural	*Tumores*	*Vasculares*
Hemisferectomía	*Astrocitoma*	*Aneurismas*
Meningocele	*Oligodendroglioma*	*Malformación arterio-venosa*
Pseudomeningocele	*Meduloblastoma*	*Cavernomas*
Avulsión de raíces cervicales	*Ependimoma*	*Hematoma subdural*
	Paraganglioma	*Angiopatía amiliodea*
	Carcinomatosis	*Hemorragias asociadas a cumarínicos*
	Melanocitoma	

Tabla 2
Síntomas y signos de siderosis superficial del SNC

Síntoma/Signo	*Frecuencia (%)*
Sordera neurosensorial.	*95*
Ataxia cerebelosa	*88*
Signos piramidales	*76*
Demencia	*24*
Disfunción vesical.	*24*
Anosmia	*17*
Anisocoria	*10*
Síntomas sensitivos	*13*

inducido por la SS se localiza tanto a nivel retrococlear como coclear.

En los casos con ataxia, puede involucrar las extremidades y la marcha de forma aislada o conjunta en por los menos 56% de los casos; asimismo, se observa nistagmo en 20% de los casos. Si existe afección mielopática, pueden observarse signos piramidales bilaterales (Babinski/hiperreflexia) con o sin paresia concomitante. El desarrollo de demencia puede ser un hallazgo no despreciable, sin embargo en porcentajes no tan altos como los de la sordera y la ataxia.[10] El desarrollo de hidrocefalia es poco común y es mas frecuente en pacientes con hemisferectomía. Síntomas y signos infrecuentes consisten en: alteraciones del vaciamiento vesical en 24% de los pacientes y anormalidades sensitivas en el 10%. Otros síntomas de presentación poco frecuente son: dolor cervical y lumbar (en relación con aracnoiditis), paresia de músculos extraoculares (anisocoria, así como signos de neurona motora inferior.[11] Resulta importante mencionar que una buena parte de los pacientes con SS no cursan con cefalea severa.

Correlaciones anatómicas

Muchos de los aspectos clínicos y patológicos de la SS pueden ser explicados anatómicamente. El hecho de que el VII nervio craneal sea particularmente vulnerable, es debido a que posee un segmento glial más largo, esto resulta en una mayor deposición de hemosiderina y mayor probabilidad de daño axonal.[12] La lesión del vermis cerebeloso produce ataxia, la cual predomina al caminar que en las extremidades. El tracto y el bulbo olfatorio son afectados de forma similar. La anisocoria pupilar puede ser resultado de siderosis marginal del III nervio craneal por involucro de las fibras pupilares. La demencia es secundaria a compromiso de la corteza; en caso de que exista demencia severa, es frecuente que exista severo daño al lóbulo temporal. Los signos piramidales son producto de daño en múltiples sitios (crus cerebri, pirámides bulbares, tractos descendentes).[12,13]

Neuroimagen

La imagen por RM ha revolucionado el diagnóstico de SS, ya que antes del advenimiento de esta técnica, el diagnóstico era realizado postmortem. Los hallazgos por resonancia magnética característicos, consisten en depósito de hemosiderina, evidenciado como halo hipointenso en secuencia T2 y eco gradiente, así como hipointensidades en superficie de tallo cerebral, vermis cerebeloso, hemisferios cerebrales (predominando en regiones frontales y temporales mesiales), cisuras lateral e interhemisférica *(Figura 2)*. Hasta el momento no existe información sobre si el patrón de depósito de hemosiderina está en relación con el sitio de sangrado. De forma adicional, pueden observarse lesiones hiperintensas en ambos hemisferios cerebelosos, correspondientes a gliosis reactiva al mecanismo ya descrito. Por otra parte, todos los pacientes con estudio de RM de encéfalo y médula espinal en los cuales no se encuentra una fuente de sangrado, deben ser sometidos a estudio angiográfico cerebral y/o medular según corresponda.[14-16]

Hallazgos en el LCR

Independientemente de la forma clínica de presentación, los hallazgos cardinales en el LCR de los pacientes con SS son *hemorragia y xantocromía.* Otros incluyen la presencia de eritrófagos y siderófagos, así como niveles elevados de ferritina y hierro.

Las proteínas pueden estar elevadas como resultado de aracnoiditis, las cifras de eritrocitos pueden oscilar entre 180 a 55,000 mm,^{3} por otro lado, las cifras de leucocitos pueden estar elevadas, según series reportadas con cifras de 6 a 126 /mm^3.[12,17] Los niveles de glucosa no se ven modificados de forma importante; asimismo, pueden existir casos excepcionales en los cuales se observa LCR completamente normal, sin embargo, en el contexto de los pacientes con SS, este hallazgo no excluye hemorragia. Un aspecto prometedor es el seguimiento de los niveles de ferritina, los cuales pueden servir como marcador de la evolución de la enfermedad, sin embargo, esta teoría aún se encuentra en discusión.[18]

Hacemos hincapié en que el hallazgo de un LCR normal, no excluye el diagnóstico de SS, de ahí la importancia de la realización de los estudios de neuroimagen.

Rev Mex Neuroci 2012; 13(3): 154-159

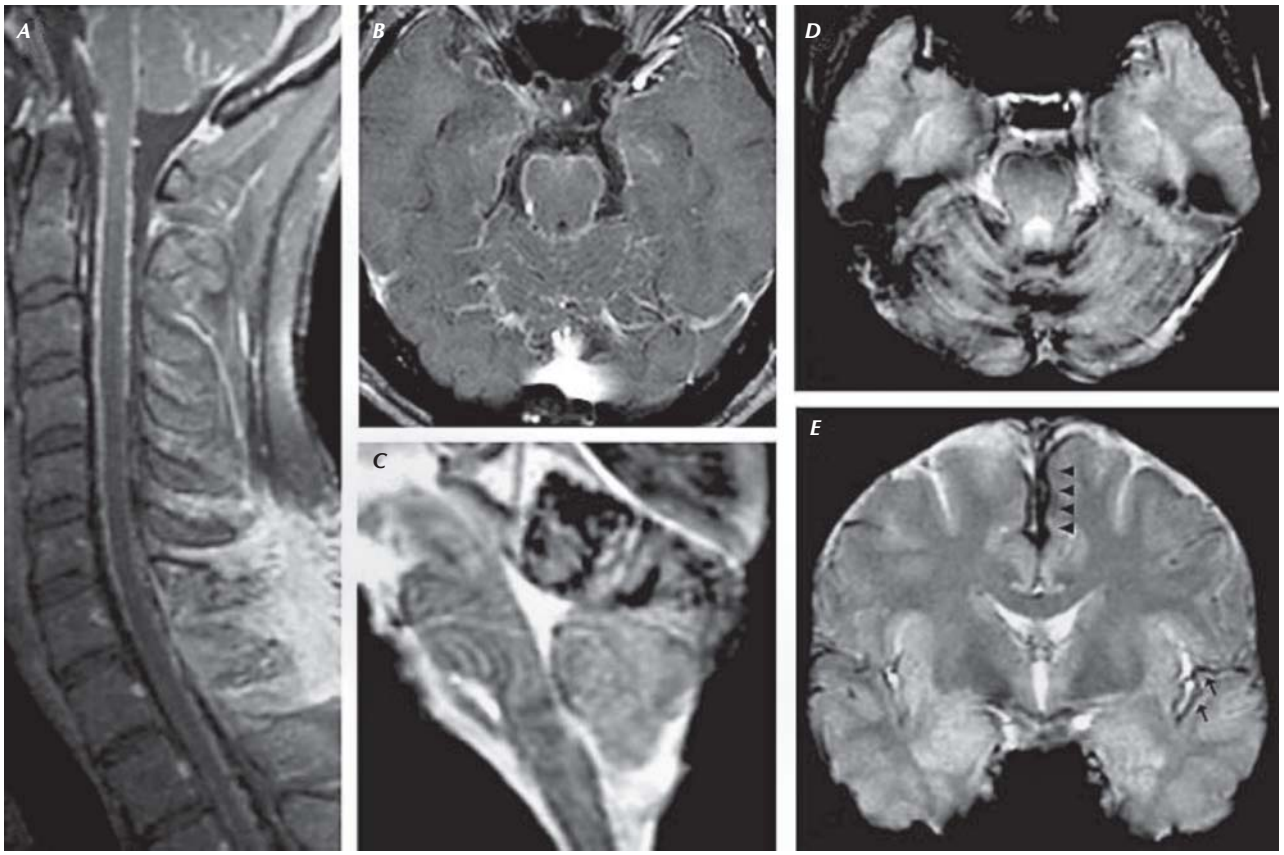

Figura 2. *Imágenes de resonancia magnética evidenciando* ***A y B:*** *Imágenes ponderas en T1 posteriores administración de medio de contraste mostrando reforzamiento meníngeo a lo largo de la medula espinal, tallo cerebral y cerebelo.* ***C y D:*** *Imágenes ponderadas en T2, mostrando anillos hipointensos en las folias de los hemisferios cerebelosos.* ***E y D:*** *Mismos hallazgos en las cisuras de Silvio e interehemisférica.*

Neuropatología

Estudios anatomo patológicos realizados en médula espinal, puente, mesencéfalo, corteza cerebral, cerebelo y regiones paraventriculares, demuestran depósito de material de aspecto marrón y granular; desde el punto de vista microscópico, se observan macrófagos, astrocitos hipertróficos, así como proliferación extensa de las células de la microglia.

Las tinciones especiales para mielina demuestran extensa desmielinización. De igual forma se observa acumulación masiva de hemosiderina en las regiones involucradas.[19]

Tratamiento

La única forma efectiva de tratamiento consiste en la identificación y corrección de la fuente del sangrado, siendo muy importante destacar que una vez establecido el déficit neurológico, no existe reversibilidad del mismo aún corrigiendo la causa subyacente.

Se han utilizado terapias de quelación de hierro y cobre con deferoxamina y trientine, respectivamente, con resultados controversiales. En este sentido es importante mencionar que aun cuando los niveles de hierro en el LCR disminuyan, la cantidad de ferritina puede permanecer elevada.[20] Respecto a la hipoacusia inducida por la SS, tiene un curso progresivo, llevando a los pacientes a pérdida profunda de la audición; en estos pacientes se ha reportado como opción viable de tratamiento el implante coclear en pacientes bien seleccionados, así como el uso de auxiliares auditivos. El éxito de esta técnica depende el sitio de daño (coclear/retrococlear), así como de la integridad del nervio coclear.[21] En relación con el manejo de la hidrocefalia secundaria a la SS, la derivación del LCR está indicada cuando existe compromiso del estado de alerta, sin embargo, en los casos en que existe de-

mencia concomitante, no existe modificación de los síntomas cognitivos.

Pronóstico

A largo plazo se debe ser cauto, ya que esta enfermedad puede ser sumamente debilitante debido a los problemas secundarios en la marcha a ataxia cerebelosa y mielopatía.

En forma general, 27% de los pacientes terminan postrados en cama en plazo de 1 a 37 años; mientras que 10% desarrollan demencia severa. Como se puede observar, el curso de la enfermedad puede seguir una evolución insidiosa, sin embargo, la tendencia al deterioro con el paso del tiempo parece ser el común denominador.

CONCLUSIONES

La siderosis superficial del sistema nervioso central es una entidad rara y con evolución insidiosa, la cual, a la fecha continúa siendo diagnosticada de forma tardía. Los estudios de neuroimagen, especialmente la resonancia magnética, han hecho posible que el diagnóstico de esta enfermedad sea realizado con oportunidad. El realizar un diagnóstico temprano puede ser vital en casos susceptibles de tratamiento causal, evitando así daño irreversible al sistema nervioso central. Es muy importante sospechar el diagnóstico de SS del sistema nervioso central en la práctica clínica en pacientes que se presenten con ataxia, hipoacusia neurosensorial y datos de lesión piramidal, ya sea de forma aislada o conjunta. El cuadro del paciente expuesto en este trabajo se presenta de forma similar al reportado en la literatura, con desarrollo de dos de los síntomas típicos (ataxia, hipoacusia). En este momento la enfermedad cursa estable sin indicios de síndrome demencial o progresión de la enfermedad.

ABREVIATURAS

LCR: Líquido cefalorraquídeo.
RM: Resonancia magnética.
SNC: Sistema nervioso central.
SS: Siderosis superficial.

REFERENCIAS

1. Fishman R. Superficial Siderosis. Ann Neurol 1993; 34: 635-6.
2. Anderson NE, Sheffield S, Hope JKA. Superficial siderosis of the CNS: A lete complication of cerebellar tumors. Letter. Neurology 1999; 52: 163-9.
3. Bracchi M, Savoiardo M, Triulzi F, et al. Superficial siderosis of the CNS: MR diagnosis and clinical findings. AJNR Am J Neuroradiol 1993; 14: 227-36.
4. Hamill RC. Report of a case of melanosis of the brain, cord and meninges. J Nerv Ment Dis 1908; 35: 594.
5. Stillhard G, Bont A, Huber-Gut D. Superficial cerebral hemosiderosis: a rare cause of ataxia or hypoacusis. Scweiz Med Wochenschr 1993; 123: 1027-32.
6. Servan J, Elghozi D, Gaynot S, Duclos H. Cerebral hemosiderosis related to hereditary ceruloplasmin deficiency. Clinical familial case study. Rev Neurol (Paris) 1998; 154: 158-62.
7. Fearnley JM, Stevens JM, Rudge P. Superficial Siderosis of the central nervous system. Brain 1995; 118: 1051-66.
8. Fearnley J. Superficial siderosis of the central nervous system. J Neurol Neurosurg and Neuropsych 2002; 23: 50-4.
9. Tsuboi M, Ohishi K, Shirabe S, Tsujihata M, Nagataku S. A case of superficial hemosiderosis of the central nervous system with normal CSF findings and unknown source of bleeding. Rinsho Shinkeigaku 1994; 34: 261-3.
10. Manfredi M, Magni E, Gandolfini M, Beltramello A, Orlandini A, Donati E. Superficial siderosis of the central nervous system and anticoagulant therapy. Ital J Neuol Sci 1990; 20: 247-59.
11. Stevens I, Petersen D, Grodd W, Poremba M, Dichgans J. Superficial Siderosis of the central nervous system. A 37 year follow up of a case and review of the literature. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 1991; 241: 57-60.
12. River Y, Honigman S, Gomori JM, Reches A. Superficial hemosiderosis of the central nervous system. Mov Disord 1994; 9: 559-62.
13. Revesz T, Earl TJ, Barnard RO. Superficial hemosiderosis of the central nervous system presenting with long standing deafness. J R Soc Med 1988; 81: 479-81.
14. 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: 972-5.
15. Zimmerman RA, Hesselink JR, Bilaniuk LT, et al. Bilateral pial siderosis and hearing loss: syndrome with negative CT and positive high field MRI findings. Radiology 1988; 169: 312-4.
16. Offenbacher H, Fazekas F, Schmidt R, et al. Superficial siderosis of the central nervous system. MRI findings and clinical significance. Neuroradiology 1996; 38: 551-6.
17. Willeit J, Aichner F, Felber S, et al. Superficial siderosis of the central nervous system: report of three cases and review of the literature. J Neurol Sci 1992; 111: 20-5.
18. Koeppen AH, Dickson AC, Chu RC, Thach RE. The pathogenesis of superficial siderosis of the central nervous system. Ann Neurol 1993; 34: 646-53.
19. Hughes JT, Oppenheimer DR. Superficial siderosis of the central nervous system: a report of nine cases with autopsy. Acta Neuropatol (Berl) 1969; 13: 56-74.
20. Shievink WI, Apostolides PJ, Spetzler RF. Surgical treatment of superficial siderosis associated with a spinal arteriovenous malformation. Case Report. J Neurosurg 1998; 89: 1029-31.
21. Ayache D, Blaivie C, El Kohen A. Auditory manifestations of superficial hemosiderosis of the central nervous system. Eur Arch Otorhinolaryngol 2007; 264: 701-4.

Correspondencia: Dr. Adrián Reséndiz Rossetti
Servicio de Neurofisiología Clínica.
Centro Médico ABC. Campus Santa Fe.
Av. Carlos Graef Fernández No. 154 Col. Tlaxala Santa Fe,
Cuajimalpa. C.P. 05300, México, D.F.
Tel.: 5230-8000. Ext.: 4202 a 4204.
Fax: 5273-2072.
Cel.: (044 55) 4219-2377.
Correo electrónico: adrross@yahoo.com.mx

Artículo recibido: Mayo 12, 2012.
Artículo aceptado: Junio 15, 2012.