

Siderosis superficial difusa del sistema nervioso central: descripción de cuatro casos y revisión de la bibliografía

Marta Calvo, Cristina de Miguel, Ana Pinel, José M. Ortega, Yolanda Aladro

Servicio de Neurocirugía (M. Calvo, J.M. Ortega); Servicio de Neurología (Y. Aladro, C. de Miguel, A. Pinel). Hospital Universitario de Getafe. Getafe, Madrid, España.

Correspondencia:

Dra. Marta Calvo Alonso.
Servicio de Neurocirugía.
Hospital Universitario de Getafe.
Ctra. Toledo, km 12,5. E-28905
Getafe (Madrid).

E-mail:

macal_87@hotmail.com

Aceptado tras revisión externa:
18.06.14.

Cómo citar este artículo:

Calvo M, De Miguel C, Pinel A, Ortega JM, Aladro Y. Siderosis superficial difusa del sistema nervioso central: descripción de cuatro casos y revisión de la bibliografía. Rev Neurol 2014; 59: 354-8.

© 2014 Revista de Neurología

Introducción. La siderosis superficial difusa del sistema nervioso central (SNC) es una rara condición debida a depósitos de hemosiderina en las capas subpiales del cerebro y la médula espinal. La fuente de sangrado crónico o recurrente en el espacio subaracnoideo se detecta sólo en un 50% de los casos. Los síntomas más característicos son ataxia cerebelosa e hipoacusia neurosensorial. Las secuencias eco de gradiente potenciadas en T₂ de resonancia magnética constituyen el método diagnóstico de elección.

Casos clínicos. Presentamos cuatro pacientes con siderosis superficial difusa del SNC relacionada con angiopatía amiloide, anticoagulación oral, schwannoma del VIII par craneal y sin fuente de sangrado conocida en un caso. Dos pacientes desarrollaron ataxia cerebelosa; tres de ellos, episodios recurrentes de alteración focal neurológica; uno, demencia; y el cuarto es un hallazgo radiológico. No se objetivó progresión clínica durante el seguimiento (2-11 años) en tres de ellos. El paciente con angiopatía amiloide evolucionó a demencia.

Conclusiones. Los episodios recurrentes de alteración focal neurológica son los síntomas más frecuentes en nuestros casos de siderosis superficial difusa del SNC. La evolución natural de esta condición no se conoce bien y puede constituir un hallazgo radiológico.

Palabras clave. Siderosis superficial cerebral. Sistema nervioso central.

Introducción

La siderosis superficial difusa del sistema nervioso central (SNC) es una infrecuente condición debida a depósitos de hemosiderina en las capas subpiales del cerebro, cerebelo y médula espinal [1], originados por sangrado crónico o recurrente en el espacio subaracnoideo o intraventricular. A pesar de una búsqueda exhaustiva, sólo se detecta la fuente de sangrado en cerca del 50% de los casos [1,2]. La patología dural (meningocele, pseudomeningocele, avulsión de raíces, etc.) representa el 47%; los tumores de fosa posterior y medulares, el 15-35%, y el otro grupo etiológico lo constituyen el traumatismo y la cirugía intradural [1-4]. Las manifestaciones clínicas asociadas a la siderosis superficial difusa del SNC son la sordera neurosensorial, la ataxia cerebelosa y los signos piramidales [1-3]. En la práctica totalidad de los casos publicados con siderosis superficial difusa extensa se refieren estos síntomas; sin embargo, la verdadera prevalencia de casos con otros síntomas o silentes se desconoce [5,6]. Las secuencias de resonancia magnética (RM) eco de gradiente potenciadas en T₂ (EG-T₂*) [7] y la más reciente de susceptibilidad paramagnética (SWI) [8] constituyen las técnicas diagnósticas de elección. Estas secuencias de RM hacen posible el diagnósti-

co en vida, previamente sólo reconocido *post mortem*, y permitirán en un futuro cercano conocer la incidencia y otros aspectos clínicos de esta patología. Describimos cuatro casos de siderosis superficial con diferente etiología y evolución clínica.

Casos clínicos

Caso 1

Varón de 69 años con antecedentes de tabaquismo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y enfermedad vascular periférica revascularizada. Ingresó en agosto de 2012 por episodios breves y recurrentes de disartria y déficit sensitivomotor en el hemicuerpo izquierdo. En los seis meses previos presenta presíncopes con el ortostatismo, olvidos puntuales y desorientación temporal episódica. En la exploración neurológica destaca deterioro cognitivo (minimental: 19/30) y leve ataxia axial. La RM craneal convencional objetiva pequeña hemorragia subaracnoidea subaguda/crónica parietal derecha en la secuencia EG-T₂*, dos microhemorragias de 3 y 7 mm en el tálamo izquierdo e ínsula derecha, y múltiples lesiones lineales de marcada hiposeñal en la convexidad frontoparietal izquierda, compatibles

con extensa siderosis superficial (Fig. 1a). Pese a no detectar actividad epileptiforme en un electroencefalograma basal, se comienza tratamiento con levitiracetam ante la sospecha de episodios paroxísticos de naturaleza epiléptica. Al mes ingresa por episodios breves de alteración sensitiva en el miembro superior izquierdo. En la exploración física destaca leve paresia (4+/5) en el miembro superior izquierdo y mayor ataxia. La tomografía computarizada (TC) craneal muestra sangrado agudo subaracnoideo y hematoma en el lóbulo occipital derecho. La angiografía cerebral y la de la médula cervical son normales. Se establece el diagnóstico de probable angiopatía amiloidea. En los casi dos años de seguimiento, el paciente desarrolla demencia de grado moderado-grave. No se detectan nuevas hemorragias intracraneales.

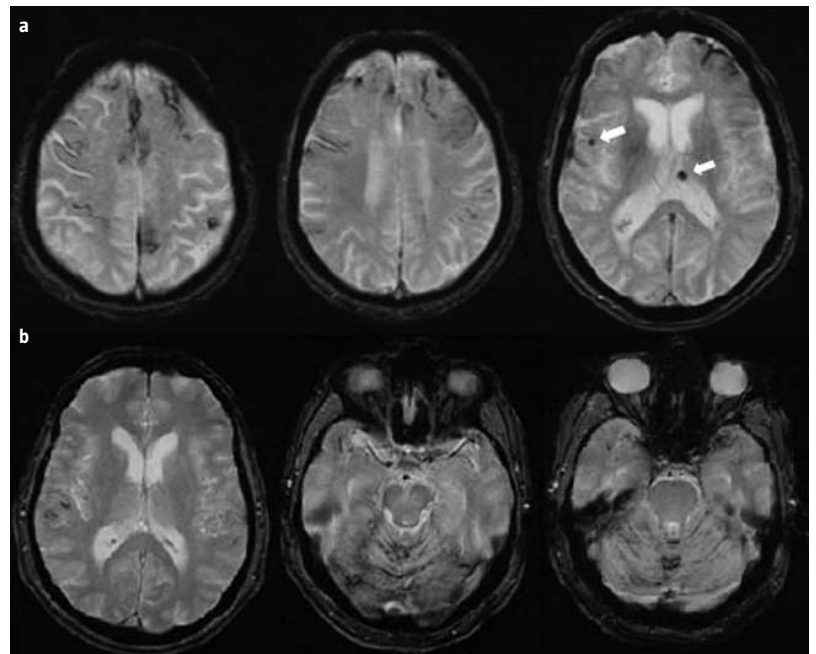
Caso 2

Varón de 75 años con antecedentes de tabaquismo, dislipemia y vértigo posicional paroxístico benigno, en tratamiento con acenocumarol por tromboembolismo pulmonar recurrente secundario a déficit de proteína C. Ingresó en junio de 2010 por cefalea aguda no traumática, bifrontal intensa y progresiva, con fonofobia, fotofobia, náuseas y vómitos, que empeora con las maniobras de Valsalva. La exploración objetiva leve aumento de la base de sustentación. En la TC craneal se observan hematomas subdurales crónicos bilaterales sin desplazamiento de la línea media, que se trataron de forma conservadora. La RM craneal, secuencia EG-T₂*, revela múltiples lesiones de marcada hiposeñal, de predominio infratentorial (folias cerebelosas y vermis) y menos evidentes en las regiones suprasilvianas, sugestivas de siderosis superficial difusa (Fig. 1b). El estudio se completa con una angiografía cerebral, que es normal. Se establece el diagnóstico de hematoma subdural y siderosis superficial difusa del SNC en paciente anticoagulado. En los cuatro años de seguimiento sigue asintomático, con exploración neurológica normal.

Caso 3

Varón de 74 años con antecedentes de hipertensión arterial y tabaquismo. Consulta en noviembre de 2009 por 10 episodios (de mayo a agosto de 2009) estereotipados de parestesias en la mano derecha con extensión al brazo y hemifacias, de 1-2 minutos de duración, que remiten sin tratamiento específico. La exploración neurológica es normal. En la RM cerebral convencional se objetiva un schwannoma

Figura 1. Imágenes de resonancia magnética, secuencia EG-T₂*. a) Caso 1: depósitos lineales de hemosiderina en la convexidad cerebral y microhemorragias (flechas); b) Caso 2: siderosis superficial en las folias cerebelosas de ambos hemisferios y de menor intensidad perisilviana derecha.

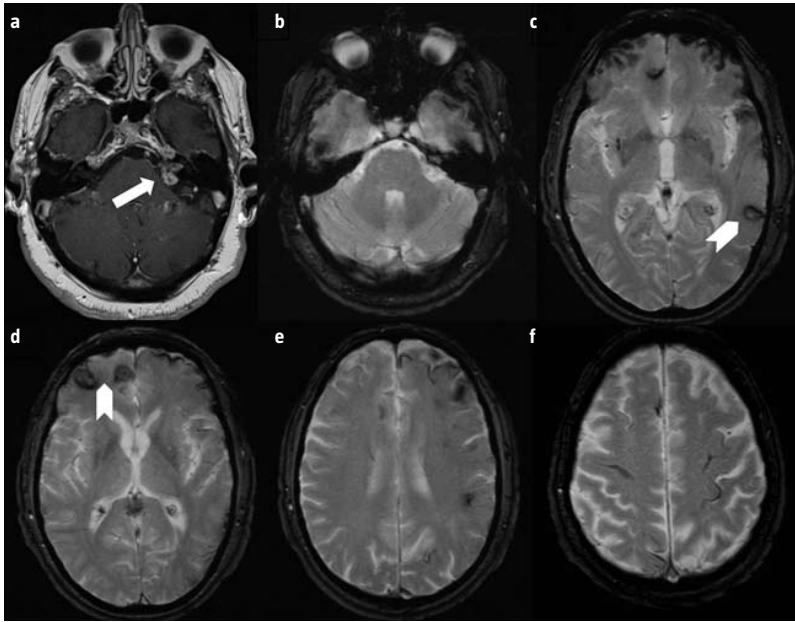


del VIII par craneal en el ángulo pontocerebeloso izquierdo, y en las secuencias de EG-T₂*, múltiples imágenes lineales hipointensas en la convexidad de ambos hemisferios cerebrales sugestivas de siderosis superficial difusa, sin extensión a la fosa posterior (Fig. 2). La RM medular es normal. Se trata al paciente de manera conservadora (sin exéresis del tumor) y se establece el diagnóstico de crisis parciales simples secundarias a siderosis superficial difusa del SNC, posiblemente debida a schwannoma del VIII par craneal. En los cuatro años y medio de seguimiento sigue asintomático, sin tratamiento anti-epiléptico y con exploración normal. Se constata estabilidad radiológica en las sucesivas RM.

Caso 4

Mujer de 48 años, con antecedentes personales de hipertensión arterial, síndrome depresivo y anemia ferropénica crónica. Consulta en noviembre 2002, a la edad de 38 años, por cefalea holocraneal e hipostesia hemicorporal izquierda. La secuencia EG-T₂* de RM muestra múltiples lesiones hipointensas en la convexidad occipital bilateral, en las áreas peri y

Figura 2. Resonancia magnética cerebral del caso 3. a) T₁ con gadolinio: schwannoma del VIII par craneal izquierdo (flecha); b) Secuencias EG-T₂*: ausencia de siderosis superficial infratentorial; c-f) Siderosis superficial difusa en la convexidad: imágenes más redondeadas de depósitos de hemosiderina en la corteza frontal izquierda y temporal derecha (c,d) que no permiten excluir cavernomas subyacentes (cabeza de flechas).



suprasilviana temporofrontales derechas, y más extensas en la región infratentorial, con afectación de folias y vermis cerebeloso, sugestivas de siderosis superficial difusa (Fig. 3). La RM medular y la arteriografía cerebral son normales. En los 11,5 años de seguimiento, presenta dos episodios autolimitados de hipoestesia faciobraquial, hemiparesia y disartria de dudosa naturaleza orgánica, múltiples caídas, déficit visual, hipoacusia y deterioro cognitivo con alteración de memoria y 'lentitud en respuestas' progresivos. En las sucesivas exploraciones no se constatan signos patológicos que indiquen progresión ni déficit. Se realizan seis RM cerebrales que no objetivan progresión de la siderosis superficial difusa. En 2012 se confirma una hipoacusia neurosensorial leve, con potenciales evocados auditivos normales. Los potenciales evocados visuales (2011 y 2012) no muestran afectación del nervio óptico. La valoración neuropsicológica arroja datos incongruentes que sugieren simulación. La normalidad de los estudios complementarios orienta a un claro componente no orgánico sobreañadido. No se prescribe tratamiento con quelantes del hierro, por las dudas sobre la progresión de la enfermedad.

Discusión

En tres de nuestros pacientes se encuentra una probable fuente de sangrado (casos 1, 2 y 3). Ninguno tiene antecedentes quirúrgicos, traumáticos ni patología dural (meningocele o pseudomeningocele) o radicular (avulsión de una raíz o quistes). Los defectos duros constituyen la causa de sangrado subaracnoideo recurrente más frecuente, el 47% de los casos en algunas series [1]. En el caso 3, el schwannoma del VIII par es posiblemente la causa del sangrado. La ausencia de depósitos de hemosiderina en las folias cerebelosas en este caso, dada la localización del tumor, no permite excluir otra causa oculta no detectada; no se puede desechar la posibilidad de cavernomas subcorticales frontal derecho y temporal izquierdo; la forma más redondeada de los depósitos de hemosiderina a este nivel lo hace posible (Fig. 2). Los tumores cerebrales y espinales representan el 15-35% de las fuentes de sangrado [1,3,9]. Los ependimomas en general, y el espinal en particular, son las neoplasias más frecuentes. En una revisión reciente de siderosis superficial difusa del SNC y tumor cerebral/espinal no intervenido, 13 de 26 (50%) son ependimomas, 10 espinales. El resto se distribuye entre otros tipos histológicos: meningiomas, paragangliomas, craneofaringiomas, etc. En general, son tumores localizados en la fosa posterior y la médula en contacto directo con el líquido cefalorraquídeo [3].

El primer paciente consulta por episodios recurrentes de déficit focal neurológico relacionados anatómicamente con las lesiones de siderosis superficial cortical en la convexidad hemisférica izquierda. En este caso, la causa de la siderosis superficial difusa del SNC es una angiopatía amiloide cerebral. La frecuencia, mecanismo y significado clínico de la siderosis superficial difusa en la angiopatía amiloide cerebral es motivo de investigaciones recientes. Está presente en un 24-26,3% [10,11] y tiene predilección por la convexidad hemisférica, a diferencia de la predominancia infratentorial (cerebelo, médula) de la siderosis superficial difusa 'clásica'. La siderosis superficial cortical en la angiopatía amiloide cerebral parece constituir un marcador diagnóstico independiente y guarda relación significativa con los episodios focales neurológicos recurrentes presentes en un 14,5% de estos pacientes [10,12].

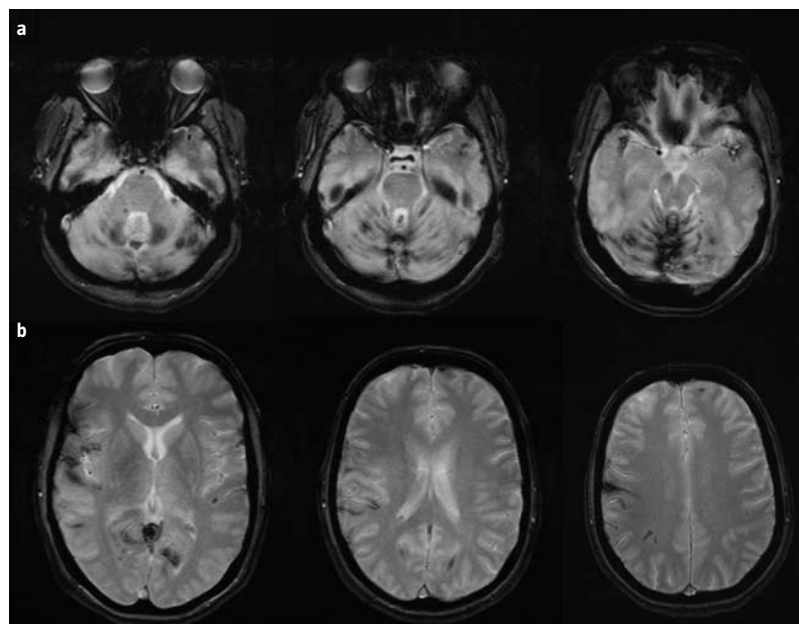
En el caso 2, la única posible fuente de sangrado subaracnoideo y subdural es el tratamiento anticoagulante. La relación entre el tratamiento anticoagulante y la siderosis superficial difusa es especulativa, hipotéticamente puede predisponer a un sangrado crónico de los vasos leptomenígeos. Se han comu-

nicado otros dos casos de siderosis superficial difusa del SNC relacionados con anticoagulación oral y sin otra fuente oculta de sangrado [2,13].

Sólo en uno de nuestros cuatro casos (25%) no se objetiva fuente de sangrado pese a un estudio etiológico exhaustivo. Se sabe que no se encuentra la causa en un 50% de los pacientes con siderosis superficial difusa [1,2]. En los casos publicados, la extensión de los estudios es variable y, en general, dirigida según la sospecha clínica [2,4-6,9,14]. Aunque no hay un protocolo recomendado para buscar una fuente oculta de sangrado, debería incluir al menos una RM medular y arteriografía cerebral o medular si la sospecha de malformación vascular es alta.

Las manifestaciones clínicas en nuestros pacientes son muy variadas. Tres pacientes (casos 1, 3 y 4) presentan episodios transitorios de síntomas focales. El comportamiento clínico sugiere un trastorno epiléptico en al menos dos pacientes (casos 1 y 3), y aura migrañosa o lesión isquémica en el caso 4. Como se ha comentado, estos síntomas recurrentes muestran en varios estudios de angiopatía amiloide cerebral una fuerte asociación independiente con la siderosis superficial difusa [10,12]. Se puede especular la misma relación en la siderosis superficial de otra etiología. Los depósitos de hemosiderina provocarían una disfunción cortical focal, que se traduce en un fenómeno positivo (crisis o aura) o deficitario (por isquemia) [15]. Los síntomas se preceden por años de sangrado crónico (8-37 años) [1,2,8] y suelen comenzar después de los 40 años. Los varones se afectan tres veces más que las mujeres [2]. Nuestros pacientes comienzan con los síntomas entre los 38 y 75 años, y tres de ellos son varones. Nuestros pacientes no presentan la tríada clásica atribuida a la siderosis superficial difusa del SNC: hipoacusia neurosensorial (95%), ataxia cerebelosa (88%) y afectación piramidal (76%) [3,16,17]. Sólo la paciente 4 presenta leve ataxia asociada a hipoacusia neurosensorial. Aunque en la mayoría de los casos publicados se reseña progresión lenta de los síntomas [2-6,8,9,16], casos incidentales asintomáticos, diagnosticados por RM o *post mortem*, son conocidos desde las primeras series [17]. Recientemente, un estudio de base poblacional realizado en 1.062 individuos asintomáticos mayores de 60 años que se someten a RM con EG-T₂* revela siderosis superficial en la convexidad en un 0,7% [18]. Nuestros casos evolucionan de forma variable. Uno progresa a demencia en relación con su patología de base, la angiopatía amiloide cerebral. El caso 4 presenta múltiples quejas en los 11,5 años de seguimiento sin lograr demostrar progresión clínica y, finalmente, en el caso 2, la siderosis superficial difusa del

Figura 3. Resonancia magnética cerebral del caso 4. Secuencias EG-T₂*: a) Depósitos de hemosiderina con claro predominio infratentorial; b) En la convexidad, tiene distribución predominante en el hemisferio derecho.



SNC es un hallazgo incidental sin aparición de síntomas ni signos en cuatro años.

La secuencia de EG-T₂* de RM es la técnica de elección para el diagnóstico [7,8]. La SWI es aún más sensible para detectar depósitos de hemosiderina y otros productos de degradación de la sangre. Aunque en la siderosis superficial difusa la experiencia es limitada, parece superior a la secuencia EG-T₂* convencional en delimitar el grado y extensión de la siderosis, y en la detección de microhemorragias y de malformaciones vasculares de bajo flujo, como los cavernomas [8]. El hallazgo característico son imágenes lineales hipointensas que dibujan los surcos, folias y médula espinal. Hipotéticamente, la mayor afectación cerebelosa y del VIII par craneal se relaciona con la síntesis más acelerada de ferritina en la microglía del cerebelo. Sólo en los casos 2 y 4 se objetiva la típica afectación infratentorial predominante.

El tratamiento se basa en dos pilares: la exéresis quirúrgica de la fuente de sangrado [1,2], con estabilización clínica en la mayoría, y el tratamiento de la siderosis superficial. Se han utilizado corticoides, en algún caso con mejoría clínica [19,20], y quelantes del hierro que atraviesan la barrera hematoencefálica, la deferiprona [21,22]. Con ambos fárma-

cos, la experiencia es anecdótica. Levy et al tratan a 10 pacientes con deferiprona durante 90 días. Cuatro que completan el tratamiento mejoran clínica y radiológicamente, sin toxicidad hematológica, neurológica o hepática [22]. Ninguno de nuestros pacientes recibe tratamiento por la ausencia de progresión clínica. Se plantea inicialmente en la paciente 4, pero se desestima al no confirmarse progresión clínica ni radiológica.

En conclusión, la siderosis superficial difusa del SNC es una patología infrecuente y probablemente infradiagnosticada, asociada a déficit neurológico progresivo en muchos pacientes, aunque no se conoce bien su evolución natural. Las manifestaciones clínicas son más variadas de lo reseñado hasta ahora. La exéresis de la fuente de sangrado es la base del tratamiento. La deferiprona puede ser una opción terapéutica si hay progresión clínica pese a cirugía y en pacientes con fuente oculta de sangrado.

Bibliografía

1. Kumar N. Superficial siderosis. Associations and therapeutic implications. *Arch Neurol* 2007; 64: 491-6.
2. Castro del Río M, Seijo-Martínez M, Iglesias A. Siderosis superficial del sistema nervioso central: descripción de dos nuevos casos. *Rev Neurol* 2004; 39: 37-40.
3. Tosaka M, Sato K, Amanuma M, Higuchi T, Arai M, Aishima K, et al. Superficial siderosis of the central nervous system caused by hemorrhagic intraventricular craniopharyngioma: case report and literature review. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2014; Mar 27. [Epub ahead of print].
4. Wang K, Xu Z, Xiong G, Benyan L. Superficial siderosis of the central nervous system manifested with seizures. *J Clin Neurosci* 2010; 17: 277-8.
5. Le Scanff J, Vighetto A, Gédéon C, Bonefoy M, Krolac-Salmon P. Superficial siderosis revealed by isolated cognitive impairment. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2009; 64: 385-7.
6. González-Oria C, Espinosa-Rosso R, Moya-Molina MA, Bejarano-Parra M, Galeano-Bilbao B, Muchada-López MA, et al. Manifestaciones atípicas en la siderosis superficial del sistema nervioso central. *Rev Neurol* 2008; 47: 556.
7. Bracchi M, Savoriardo M, Triulzi F, Daniele D, Grisoli M, Bradac GB, et al. Superficial siderosis of the CNS: MR diagnosis and clinical findings. *AJNR Am J Neuroradiol* 1993; 14: 227-36.
8. Wang J, Gong X. Superficial siderosis of the central nervous system: MR findings with susceptibility-weighted imaging. *Clin Imaging* 2011; 35: 217-21.
9. Posti JP, Juvela S, Parkkola R, Roine S. Three cases of superficial siderosis of the central nervous system and review of the literature. *Acta Neurochir* 2011; 153: 2067-73.
10. Charidimou A, Jäger RH, Fox Z, Peeters A, Vandermeeren Y, Laloux P, et al. Prevalence and mechanisms of cortical superficial siderosis in cerebral amyloid angiopathy. *Neurology* 2013; 81: 626-32.
11. 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: 1346-50.
12. Charidimou A, Peeters A, Fox Z, Gregoire SM, Vandermeeren Y, Laloux P, et al. Spectrum of transient focal neurological episodes in cerebral amyloid angiopathy: multicentre magnetic resonance imaging cohort study and meta-analysis. *Stroke* 2012; 43: 2324-30.
13. Manfredi M, Magni E, Gandolfini M, Beltramello A, Orlandini A, Donati E. Superficial siderosis of the central nervous system and anticoagulant therapy: a case report. *Ital J Neurol Sci* 1999; 20: 247-9.
14. Vale TC, Gómez RS, Teixeira AL. Idiopathic superficial siderosis. *Arch Neurol* 2011; 68: 1332-3.
15. Dreier JP, Ebert N, Priller J, Megow D, Lindauer U, Klee R, et al. Products of hemolysis in the subarachnoid space inducing spreading ischemia in the cortex and focal necrosis in rats: a model for delayed ischemic neurological deficits after subarachnoid hemorrhage? *J Neurosurg* 2000; 93: 658-66.
16. Levy M, Turtzo C, Llinas RH. Superficial siderosis: a case report and review of the literature. *Nat Clin Pract Neurol* 2007; 3: 54-8.
17. Fearnley JM, Stevens JM, Rudge P. Siderosis superficial of the central nervous system. *Brain* 1995; 118: 1051-66.
18. Vernooij MW, Ikram MA, Hofman A, Krestin GP, Breteler MM, Van der Lugt A. Superficial siderosis in the general population. *Neurology* 2009; 73: 202-5.
19. Angstwurm K, Schielke E, Zimmer C, Kivelitz D, Weber JR. Superficial siderosis of the central nervous system: response to steroid therapy. *J Neurol* 2002; 249: 1223-5.
20. Le Rhun E, Soto-Ares G, Pécheux N, Destée A, Defebvre L. Superficial hemosiderosis of the central nervous system improved by corticosteroids. *Rev Neurol (Paris)* 2008; 164: 264-70.
21. Levy M, Llinas RH. Deferiprone reduces hemosiderin deposits in the brain of a patient with superficial siderosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2011; 32: e1-2.
22. Levy M, Llinas R. Pilot safety trial of deferiprone in 10 subjects with superficial siderosis. *Stroke* 2012; 43: 120-4.

Diffuse superficial siderosis of the central nervous system: four case reports and review of the literature

Introduction. Diffuse superficial siderosis of the central nervous system (CNS) is a rare condition due to hemosiderin deposits in the subpial layers of the brain and spinal cord. The source of chronic or recurrent bleeding into the subarachnoid space is detected in only 50 % of cases. The most characteristic symptoms are cerebellar ataxia and sensorineural hearing impairment. T₂-weighted gradient echo magnetic resonance imaging constitutes the diagnostic method of choice.

Case reports. We report four patients of diffuse superficial siderosis of the CNS associated to cerebral amyloid angiopathy, oral anticoagulation, schwannoma VIII, and without known source of bleeding in one case. Two patients developed cerebellar ataxia, three of them present transient focal neurological episodes, one dementia and, the last one, the diffuse superficial siderosis of the CNS is a radiological finding. No clinical progression was observed during follow-up (2-11 years) in three of them. The patient with cerebral amyloid angiopathy progresses to dementia.

Conclusions. Transient focal neurological episodes were the most common symptom in our cases of diffuse superficial siderosis of the CNS. The natural history of this condition is not very known and may be regarded as a radiological finding.

Key words. Central nervous system. Diffuse superficial siderosis.