

Susacův syndrom

MUDr. Jiří Piřha, MUDr. Marta Vachová, MUDr. Jana Kotalová, MUDr. Markéta Ceé

MS centrum při Neurologickém oddělení KZ, a. s. – Nemocnice Teplice, o. z., Teplice

Susacův syndrom (SS) je autoimunitní onemocnění charakterizované klinickou triádou: encefalopatií, arteriální okluzí sítnice a neurosenzorickou ztrátou sluchu na základě mikroangiopatie, ovlivňující prekapilární arterioly mozku, sítnice a vnitřního ucha. SS je charakterizován typickým radiologickým nálezem na magnetické rezonanci mozku, který spolu s klinickými příznaky může umožnit diagnózu. Okluze sítnicových tepen se nejlépe hodnotí pomocí fluorescenční angiografie. Ta může vykazovat typickou multifokální fluorescenci. SS je autoimunitní endotelopatie. Onemocnění vyžaduje dlouhodobou léčbu kortikosteroidy, imunosupresivy, event. i monoklonálními protilátkami, v akutních případech i intravenózním imunoglobulinem či plazmaferézou. Terapie vede k významnému klinickému a radiologickému zlepšení. Časná diagnóza a léčba je důležitá pro oddálení progresse nemoci a prevenci trvalého postižení. Článek je ilustrován kazuistikou ženy s typickými projevy SS.

Klíčová slova: Susacův syndrom, encefalopatie, okluze sítnicových tepen, ztráta sluchu.

Susac's syndrome

Susac's syndrome (SS) is an autoimmune disease characterized by the clinical triad of encephalopathy, arterial retinal occlusion, and neurosensory hearing loss based on microangiopathy affecting the precapillary arterioles of the brain, retina and inner ear. SS is characterized by a typical radiological finding on MRI, which, together with clinical symptoms, may allow diagnosis. Retinal artery occlusion is best evaluated by fluorescein angiography, which may exhibit typical multifocal fluorescence. SS is an autoimmune endothelopathy that requires long-term treatment with corticosteroids, immunosuppressants, or even monoclonal antibodies, in acute cases intravenous immunoglobulin or plasmapheresis. Therapy leads to significant clinical and radiological improvement. Early diagnosis and treatment is important for delaying disease progression and preventing permanent disability. The article is illustrated by a case report of a woman with typical SS manifestations.

Key words: Susac's syndrome, encephalopathy, branch retinal artery occlusion, sensorineural hearing loss.

Úvod

Susacův syndrom (SS) se manifestuje klinickou triádou: subakutní multifokální encefalopatií, okluzí sítnicových tepen a sekundární ztrátou sluchu. V r. 1979 tuto chorobu první popsal u dvou mladých žen John O. Susac (Susac et al., 1979). V české literatuře nebyl dosud SS podrobněji popsán.

SS patří mezi vzácná onemocnění a bývá často poddiagnostikované. Prevalence choroby není známá. V literatuře je popsáno něco málo více než 300 případů. Bývají více postiženy ženy (v poměru k mužům 3:1), nejčastěji ve věku 20–40 let (Dorr et al., 2013). Mateen a spol. referovali, že v souboru jimi sledovaných 29 pacientů

bylo 83 % žen s průměrným věkem manifestace 35 let (v rozmezí 19–65 let) (Mateen et al., 2012). Následující kazuistika popisuje případ ženy, která byla v rámci manifestace multifokální neurologické symptomatologie konzultována mimo jiné i v MS centru, u které však roztroušená skleróza (RS) prokázána nebyla.

Kazuistika

Nyní 61letá žena byla v dětství operována pro ptačí hrudník, v r. 1988 prodělala hysterektomii pro metroragie a cysty na ovariích. Žádná genetická zátěž v rodině pozorována nebyla. Sestra zemřela na krvácení do mozku.

Pacientka ve svých 49 letech začala pozorovat postupně se zhoršující podlamování obou dolních končetin, více vlevo a neurčité dysestezie na trupu. Na magnetické rezonanci (MR) mozku byla popsána postmaltická pseudocysta temporálně vpravo, likvor byl bez patologického nálezu.

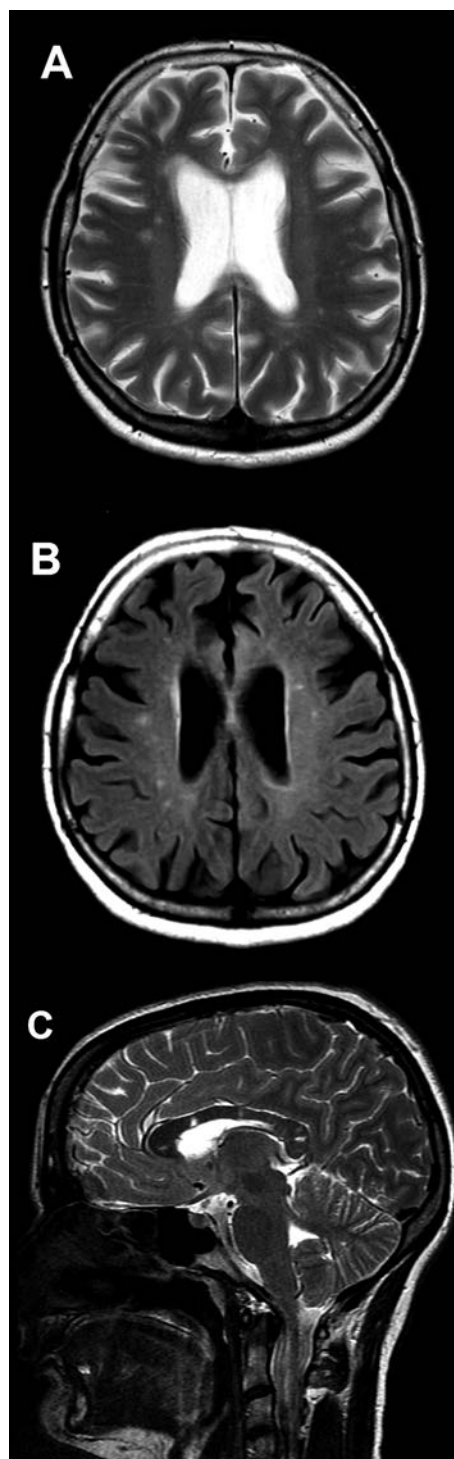
Během dalších čtyř let došlo ke zhoršení chůze se zakopáváním a poruchou stability, pacientka používala již jednu vycházkovou hůl s maximálním dosahem chůze 1 km. Neurologický nálezní prokazoval spastickou kvadruparézu s větším postižením dolních končetin a lehký neocerebelární a paleocerebelární syndrom.



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Jiří Piřha, pithaj@seznam.cz
MS centrum při Neurologickém oddělení KZ, a. s. – Nemocnice Teplice, o. z.
Duchcovská 53, 415 28 Teplice

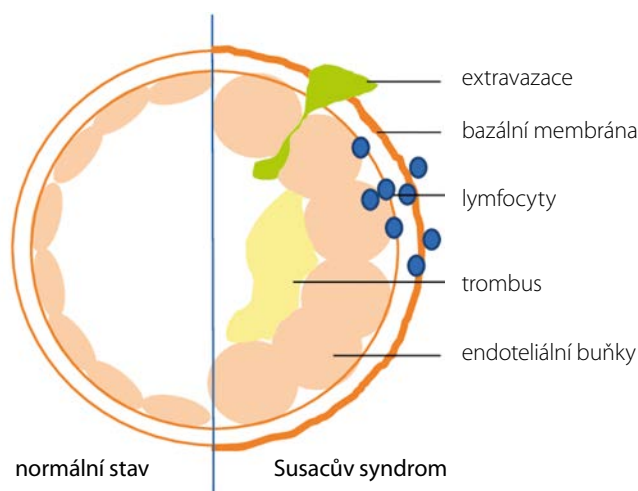
Cit. zkr: Neurol. praxi 2020; 21(6): 491–494
Článek přijat redakcí: 16. 12. 2019
Článek přijat k publikaci: 27. 1. 2020

Obr. 1. A: MR mozku: v T2W vážených obrazech jsou patrná drobná hyperintenzní ložiska převážně periventrikulárně, je zřejmá i korová a periventrikulární atrofie; B: stejná situace v sekvenci FLAIR; C: T2W obrazy, sagitální projekce se znázorněním hyperintenzních ložisek v corpus callosum



Po dalším roce došlo k poruše sluchu vpravo, které vyústilo do téměř kompletní hluchoty a snížení sluchu vlevo. Na poruchy zraku si pacientka nestěžovala. Zhoršovala se chůze, pacientka začala používat dvě francouzské hole. Na MR mozku došlo progresi nálezů. Byla patrná vícečetná hypersignální ložiska v T2W

Obr. 2. Model patogeneze Susacova syndromu. Endoteliální buňky a bazální membrána je edematózní, se ztrátou integrity stěny cévy; výsledkem je následná lymfocytární infiltrace a akumulace trombotického materiálu uvnitř lumen cévy; to nakonec vede k okluzi, ovlivňující mikrovaskulaturu (podle Kleffner et al., 2012)



a FLAIR sekvencích v bílé hmotě oboustranně supratentoriálně, které byly interpretovány jako postischemické lakunární změny, event. pozánětlivá ložiska gliózy se známkami korové a periventrikulární atrofie. Dalších několik lézí bylo detekováno v corpus callosum (obrázek 1). Aplikace kontrastní látky nebyla provedena, ale na MR angiografii byla konstatována suspekce na mikroangiopatii. Fluorescenční angiografie prokázala četné periferní sítnicové léze na základě okluze retinálních arterií. Oční pozadí i perimetr byly normální. Kontrolní likvorologické vyšetření bylo opět normální, bez průkazu event. oligoklonálních pásů či zánětlivých změn. Další MR mozku byla bez progresu nálezů. Antinukleární i antifosfolipidové protilátky, ceruloplazmin i panel na hepatitidy byly negativní. Audiometrické vyšetření prokázalo téměř kompletní hluchotu vpravo s 30% zachováním sluchu vlevo. Na základě klinického průběhu a výsledků laboratorních vyšetření byla stanovena diagnóza Susacova syndromu.

Byl aplikován bolus metylprednisolonu (MP) v dávce 3 g s postupným snižováním MP na udržovací dávku 4 mg denně v kombinaci s azathioprinem 100 mg denně a methotrexátem 10 mg týdně spolu se suplementací kyselinou listovou. Byla přidána i antiagregační terapie (clopidogrel 75 mg jednou denně). Bolusy MP se opakují vždy po šesti měsících.

Po sedmi letech kombinované imunosupresivní a antiagregační terapie došlo ke klinické i MR stabilizaci. Pacientka sice i nadále používá oboustrannou oporu při chůzi, ale je schopna ujit kolem 300 m, je plně soběstačná. Je patrný

mírný kognitivní deficit a trvá porucha sluchu. Pacientka byla schopna absolvovat komplexní lázeňskou léčbu. Nové léze na MR nejsou patrné, je ale mírná progresie mozkové atrofie. Nejsou patrné nežádoucí účinky léčby.

Diskuze

Přestože přesná etiologie SS zůstává částečně nejasná, histopatologické nálezy podporují domněnku, že se jedná o autoimunitní mikroangiopatii, resp. endoteliopatii mozkové, sítnicové a kochleární mikrovaskulatury. Byla pozorována afinita k postižení malých (< 100 mm) prekapilárních arterií s endoteliální nekrózou, zesílením bazální membrány, zánětlivou buněčnou infiltrací a depozitům komplementu (obrázek 2). Bylo též navrženo pohlížet na SS jako na autoimunitní koagulopatii, která se vyskytuje u antifosfolipidového syndromu (Bucciarelli et al., 2004). Častější výskyt u žen v poporodním období evokuje otázku role hormonů s navozením hyperkoagulačního stavu (Deane et al., 2011).

Existují dvě varianty průběhu onemocnění. První je prezentace s projevy encefalopatie s paralelními projevy poruchy zraku a sluchu. Alternativní průběh spočívá v recidivujících mikroinfarktech retinálních tepen spolu se ztrátou sluchu, kdy k rozvoji encefalopatie dochází

Tab. 1. Klinická prezentace Susacova syndromu (podle García-Carrasco et al., 2011)

Systém	Prevalence
Mozek	88 (100) %
Sítnice	46 %
Kochlea	52 %
Všechny tři systémy	20 %

Tab. 2. Diferenciální diagnóza Susacova syndromu (podle Dörr et al., 2013)

Demyelinizační onemocnění CNS	Akutní diseminovaná encefalomyelitis
	Roztroušená skleróza
	Neuromyelitis optica a poruchy jejího širšího spektra
Cerebrovaskulární onemocnění	CADASIL
	Ischemická CMP
Autoimunitní choroby	Antifosfolipidový syndrom
	Behçetova choroba
	Churg-Straussov syndrom
	Limbická encefalitis
	Polyarteritis nodosa
	Primární vaskulitida CNS
	Sarkoidóza
	Sjögrenův syndrom
	Systémový lupus erythematosus
	Takayasova nemoc
	Wegenerova granulomatóza
Infekční onemocnění CNS	Creutzfeldt-Jakobova nemoc
	Lymeská borelióza
	Progresivní multifokální leukoencefalopatie
	Syfilis
	Toxoplazmóza
	Tuberkulóza
	Virová encefalitis
Malignity	Metastázy CNS
	Primární lymfom CNS
	Paraneoplastický syndrom
Ušní onemocnění	Coganův syndrom
	Menièreova nemoc
Ostatní	Kryoglobulinemie
	MELAS
	Migréna
	Psychózy

CNS – centrální nervový systém; CADASIL – mozková autosomálně dominantní arteriopatie se subkortikálními infarkty a leukoencefalopatií; MELAS – mitochondriální encefalomyopatie s laktátovou acidózou a epizodami podobnými mrtvici

Tab. 3. Diagnostická kritéria Susacova syndromu (podle Vishnevskia-dai et al., 2016)

Kategorie	Definice
Suspektní	Jeden symptom z triády
	Žádný rizikový faktor, jako je ateroskleróza a/nebo koagulopatie
	Jeden rizikový faktor z následujících 1. žena mezi 20–40 lety věku 2. manifestace během jednoho roku od porodu 3. charakteristický nálezy na MR mozku: a. léze v corpus callosum b. periventrikulární léze
Inkompletní	Dva symptomy z triády + ostatní rizikové faktory
Kompletní	Tři symptomy z triády + ostatní rizikové faktory

MR – magnetická rezonance; triáda – subakutní multifokální encefalopatie, okluze sítnicových tepen, sekundární ztráta sluchu

o mnoho měsíců či let později (Rennebohm et Susac, 2007). Tabulka 1 uvádí klinickou prezentaci SS dle prevalence klinických projevů. U naší pacientky došlo k rozvoji spastické kvadruparézy s následnou poruchou sluchu a asymptomatickou retinopatií.

Bolesti hlavy se uvádějí jako nejčastější prodromální symptom předcházející neurologické

postižení, které je multifokální a velmi pestré. Kromě poruch hybnosti, citlivosti, stability, postižení kranálních nervů a epileptických záchvatů se lze setkat s širokou škálou neuropsychiatrických projevů (změny chování, paranoia, kognitivní poruchy s rozvojem demence) (Pawate et al., 2009). V našem případě psychické poruchy, až na mírný kognitivní deficit, pozorovány ne-

byly. Absence fibrinoidní nekrózy, nekrotizujících vaskulitidy nebo demyelinizace pomáhá ve sporných případech při rozlišení SS proti jiným systémovým vaskulitidám nebo autoimunitním demyelinizacím (O'Halloran et al., 1998).

Pacienti s očními příznaky mají poruchy vize někdy s úplnou ztrátou zraku nebo scintilačními skotomami či fotopsií. Asymptomatictí nemocní mohou mít normální nálezy na očním fundu a lehké změny vize, zejména v případě malých periferních arteriálních okluzí, jako tomu bylo v našem případě (Bitra et Eggenberger, 2011). Fluorescenční angiografie pomáhá při vizualizaci rozsahu okluzivní retinální mikroangiopatie a ilustruje charakteristické oční nálezy, jako je arteriolární zúžení, hyperfluorescence arteriálních stěn a segmentová porucha perfuze. Je možné detekovat poškození arteriálních stěn s následnou extravazací krve a lipidů (Saw et al., 2000).

Ztráta sluchu může být jednostranná či oboustranná, je obvykle asymetrická. Většinou dochází k náhlé plné jednostranné hluchotě, následované po několika týdnech zhoršením sluchu kontralaterálně. Jde o následek mikroinfarktu v apikální části hlemýždě. Audiometrické vyšetření prokazuje postižení zejména nižších a středních frekvencí. V některých případech je zřejmá kombinace s vestibulárním postižením (Patel et al., 2018).

Onemocnění většinou probíhá monofázicky s progresivním průběhem, nebo po delší době remise může dojít k akutnímu relapsu. Pro stanovení diagnózy SS se ukazuje, že zásadní je multioborový přístup. Prioritní je správná interpretace magnetické rezonance (MR) mozku, laboratorní vyšetření (likvorologické, hematologické a protilátkové markery), oftalmologické, audiometrické a vestibulární vyšetření. V rámci diferenciální diagnostiky je nutné vyloučit jiná onemocnění (tabulka 2). S ohledem na frekvenci zvažovaných chorob je nutné diferencovat zejména cévní onemocnění mozku nebo RS, jak tomu bylo i v našem případě. V literatuře je referován případ pacienta, u kterého došlo v rámci diagnostického omylu ke stanovení diagnózy RS místo SS s výrazným klinickým zhoršením po nasazení interferonu beta-1a (Algahtani et al., 2018). Návrh na diagnostická kritéria SS je uveden v tabulce 3.

Mezi typické nálezy při vyšetření MR mozku patří postižení těla a splenia corpus callosum,

bez známek jeho atrofie a multifokální periventriculární malé hyperintenzní léze bílé hmoty v T2W a FLAIR (FLuid Attenuated Inversion Recovery) obrazech, které nejsou typické pro RS. Mozeček, mozečkové pedunkly, mozkový kmen a thalamus bývají ušetřeny. Šedá hmota je postižena přibližně v 70 % a leptomeningy v 33 % případů. V pokročilejších fázích onemocnění jsou v T1W obrazech detekované hypointenzity. Naopak v akutních případech je možné v kalózním tělese pozorovat kulovité léze charakteru „sněhových koulí“, nebo lineární defekty („paprsky“) nacházející se ve středních vláknech corpus callosum (Saenz et al., 2005). U naší nemocné to byl hlavně MR nález, který vzbudil podezření na vaskulopatii.

U pacientů se SS nejsou v likvoru nacházeny oligoklonální pásy, sporadicky bývá lymfocytární pleiocytóza a/nebo hyperproteinóza. V krevním obraze je někdy monocytóza nebo eozinofilie. U pacientů lze nalézt mírnou elevaci antinukleárních, antifosfolipidových, antityreoideálních a dalších protilátek, o kterých se soudí, že jsou spíše nespecifickým epifenomémem, než kauzální příčinou onemocnění. Diskutuje se o významu antiendoteliálních protilátek, které jsou nacházeny i u jiných vaskulitických a autoimunitních chorob (Jarius et al., 2009).

LITERATURA

1. Algahtani H, Shirah B, Amin M, Altarazi E, Almarzouki H. Susac Syndrome Misdiagnosed as Multiple Sclerosis With Exacerbation by Interferon Beta Therapy. *Neuroradiol J* 2018; 31(2): 207–212.
2. Bitra RK, Eggenberger E. Review of Susac syndrome. *Curr Opin Ophthalmol* 2011; 22: 472–476.
3. Bucciarelli S, Cervera R, Martínez M, Latorre X, Font J. Susac's syndrome or catastrophic antiphospholipid syndrome. *Lupus* 2004; 13: 607–608.
4. Deane KD, Tyler KN, Johnson DW, Tanabe JL, Oskarrson BE, Nitka EE, Brass E, Davies JK, Striebich ChC. Susac syndrome and pregnancy: disease management. *J Clin Rheumatol* Mar 2011; 17(2): 83–88.
5. Dörr J, Jarius S, Wildemann B, Ringelstein EB, Schwindt W, Deppe M, Wandinger KP, Promesberger J, Paul F, Kleffner I. Susac syndrome: an interdisciplinary challenge. *Nervenarzt* 2011; 82: 1250–1263.
6. Dörr J, Krautwald S, Wildemann B, Jarius S, Ringelstein M, Duning T, Aktas O, Ringelstein EB, Friedmann P, Kleffner I. Characteristics of Susac syndrome: a review of all reported cases. *Nat Rev Neurol* 2013; 9(6): 307–316.

SS je nevyléčitelné, ale v současné době léky ovlivnitelné onemocnění. Terapie musí být zahájena ihned po zjištění diagnózy, je zpočátku agresivní a následně dlouhodobá. Včasně zahájení léčby významně zlepšuje prognózu onemocnění (Dorr et al., 2011). Stejně jako u jiných vzácných onemocnění nejsou k dispozici kontrolované randomizované studie ani guidelines. Veškerá léčba je tudíž off label. V akutní fázi (počátek choroby nebo relaps onemocnění) jsou indikovány vysokodávkované kortikosteroidy (KS). Je doporučeno podání intravenózního MP v dávce 1 000 mg/den po dobu 3–5 dnů, následně perorálního prednisonu (1 mg/kg tělesné hmotnosti) po dobu 4–6 týdnů. Poté se dávka snižuje až na dávku udržovací 5–10 mg každý druhý den (Rennebohm et al., 2008). Alternativou je pulzní podávání vysokých dávek intravenózního MP v cyklech po 1–6 měsících. Záložní terapií je podání vysoké dávky intravenózního imunoglobulinu nebo plazmaferézy. Dlouhodobá léčba k prevenci progresu SS spočívá v podávání KS v kombinaci s imunosupresivou (IS). Azathioprin v dávce 100 mg/den lze podávat buď samostatně, nebo s IS s jiným mechanismem účinku, např. s methotrexátem (7,5–20 mg/týden) spolu s kyselou listovou. Jinou variantou je léčba mykofenolát mofetilem v dávce 1 000–1 500 mg 2x denně

nebo cyklosporinem 150 mg 2x denně. Další možností zejména pro těžší formy onemocnění je aplikace intravenózního cyklofosfamid (10–15 mg/kg hmotnosti) každé dva týdny celkem 2–4x a dle klinické odpovědi buď léčbu ukončit, nebo pokračovat v prodlouženém intervalu např. po čtyřech týdnech. Nelze překročit kumulativní dávku. U všech IS je třeba pečlivě monitorovat možný výskyt nežádoucích účinků. Jinou možností léčby pacientů s těžším průběhem onemocnění je léčba monoklonální protilátkou – rituximabem v dávce 1 000 mg, následovanou stejnou dávkou po dvou týdnech. Tento cyklus se opakuje po šesti měsících. Vzhledem k charakteru onemocnění je doporučeno dlouhodobé podávání antiagregační terapie (Rennebohm et al., 2018).

Závěr

SS sice patří mezi vzácná onemocnění, existuje však shoda v tom, že je výrazně poddiagnostikované. Nevěnuje se především pozornost postižení sluchu a zraku, problémy mohou nastat ve špatné interpretaci MR nálezů. Vzhledem k tomu, že choroba má charakteristické klinické rysy a existuje možnost choroby terapeuticky ovlivnit, s cílem omezit výskyt akutních relapsů a potlačit rozvoj nevratné invalidity je třeba po případech nových záchytů SS aktivně pátrat.

7. García-Carrasco M, Jiménez-Hernández C, Jiménez-Hernández M, Mendoza-Pinto C, Ramos-Alvarez G, Montiel-Jarquín A, Rojas-Rodríguez J, Cervera R. Susac's syndrome: an update. *Autoimmun Rev* 2011; 10: 548–552.
8. Jarius S, Neumayer B, Wandinger KP, Hartmann M, Wildemann B. Anti-endothelial serum antibodies in a patient with Susac's syndrome. *J Neurol Sci* 2009; 285: 259–261.
9. Kleffner I, Duning T, Lohmann H, Deppe M, Basel T, Promesberger J, Dörr J, Schwindt W, Ringelstein EB. A brief review of Susac syndrome. *J Neurol Sci* 2012; 322: 35–40.
10. Mateen FJ, Zubkov AY, Muralidharan R, Fugate JE, Rodriguez FJ, Winters JL, Petty GV. Susac syndrome: clinical characteristics and treatment in 29 new cases. *Eur J Neurol* 2012; 19(6): 800–811.
11. O'Halloran HS, Pearson PA, Lee WB, Susac JO, Berger JR. Microangiopathy of the brain, retina, and cochlea (Susac syndrome). A report of five cases and a review of the literature. *Ophthalmology* 1998; 105: 1038–1044.
12. Patel VA, Dunkleberger M, Zacharia TT, Isildak H. Otolgic Manifestations of Susac Syndrome. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2018; 38 (6): 544–553.

13. Pawate S, Agarwal A, Moses H, Sriram S. The spectrum of Susac's syndrome. *Neurol Sci* 2009; 30: 59–64.
14. Rennebohm RM, Susac JO. Treatment of Susac's syndrome. *J Neurol Sci* 2007; 257: 215–220.
15. Rennebohm RM, Susac JO. Treatment of Susac's syndrome. *Curr Treat Options Neurol* 2008; 10: 67–74.
16. Rennebohm RM, Asdaghi N, Srivastava S, Gertner E. Guidelines for treatment of Susac syndrome – an update. *Int J Stroke* 2018; 1747493017751737.
17. Saenz R, Quan AW, Magalhaes A, Kish K. MRI of Susac's syndrome. *AJR Am J Roentgenol* 2005; 184: 1688–1690.
18. Saw VPJ, Canty PA, Green CM, Briggs RJ, Cremer PD, Harrisberg B, McCluskey P, O'Day J, Paine M, Wakefield D, Watson JD. Susac syndrome: Microangiopathy of the retina, cochlea and brain. *Clin Exp Ophthalmol* 2000; 28: 373–381.
19. Susac JO, Hardman JM, Selhorst JB. Microangiopathy of the brain and retina. *Neurology* 1979; 29: 313–316.
20. Vishnevskia-dai V, Chapman J, Sheinfeld R, Sharon T, Huna-Baron R, Manor RS, Shoenfeld Y, Zlot O. Susac syndrome: clinical characteristics, clinical classification, and longterm prognosis. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95: e5223.