

Retinokohleotserebraalne vaskulopaatia ehk Susaci sündroom. Ülevaade ja haigusjuhu kirjeldus

Inger Noor¹, Kai Noor², Anu Saar³, Andres Nurmiste⁴, Andrus Kreis³

Eesti Arst 2015;
94(7):432–436

Saabunud toimetusse:
21.05.2015
Avaldamiseks vastu võetud:
11.06.2015
Avaldatud internetis:
31.08.2015

¹ TÜ arstiteaduskond,
² Silmalaseri kliinik,
³ PERHi neuroloogiakeskus,
⁴ PERHi radioloogiakeskus

Kirjavahetajaautor:
Anu Saar
anu.saar@regionaalhaigla.ee

Võtmesõnad:
Susaci sündroom,
retinokohleotserebraalne
vaskulopaatia,
käsitlustaktika, ravi

1979. aastal kirjeldas neurooftalmoloog John O. Susac kaht noort naist sarnase kliinilise triaadiga: entsefalopaatia, sensorineuraalne kuulmiskadu, reetina arteri haru oklusioon (1). Tegemist on harva haigusega, nüüdseks on avaldatud üle 208 haigusjuhu kirjelduse (2). Susaci sündroomi esineb sagedamini noortel naistel (meeste ja naiste suhe vastavalt 1 : 3) vanuses 20–44 aastat, kuid haigust on kirjeldatud vanusevahemikus 7–72 aastat. Kuna haigus on tõenäoliselt aladiagnostitud, ei ole tegelik esinemissagedus teada.

PATOGENEES

Arvatakse, et peamist põhjuslikku rolli mängib autoimmuunne mikroangiopaatia, mis viib aju, reetina ja sisekõrva kahjustuseni (1).

Susaci sündroomi patogeneesi hüpoteesiks on reetina, sisekõrva ja aju veresoonte (prekapillaarsed arterioolid diameetriga < 100 µm) endoteeli immuunvahendatud kahjustus, mida kinnitab bioptaadis leitud endoteelirakkude nekroos, basaalmembraani paksenemine ja kihistumine ning kollageeni, C4 ja C3 deposiidid (2). Endoteeli rakud tursuvad ja võivad põhjustada veresoone sulguse (3). Prekapillaarsete arterioolide ahenemine ja oklusioon põhjustavad vastavates elundites isheemilise kahjustuse. Olenevalt isheemia kestusest võib olla kahjustus pöörduv või pöördumatu. Aju bioptaadi histopatoloogilisel uurimisel on leitud rohkesti mikroinfarkte hall- ja valgeaines, koldeliselt neuronite, aksonite ja müeliini kadu, paksenenud arteriolaarsegmente, mittespetsiifilist periarteriolaarset põletikuinfiltraati (2).

KLIINILINE KULG

Kliiniliselt võib haigus kulgeda monofaasiliselt, polüfaasiliselt või krooniliselt (1, 4, 5). Monofaasiline entsefalopaatiline vorm kestab harilikult 1–2 aastat, prognoos on võrdlemisi hea, kui seda ravitakse varakult ja agressiivselt. Ägenemistega kulgev reetina arteri haru oklusiooni (BRAO) ja kuulmiskahjutusega (HL) vorm kestab kauem kui 2 aastat ning kujunev ajukahjustus ei ole nii raske või on isegi sümptomiteta.

Arvatakse, et Susaci sündroom on mõne aastaga iseparanev, kuid haiguse täpne kestus on individuaalne ja võib olla ettearvamatu. Mõnedel kroonilise haiguskuluga patsientidel võib esineda taaspuhkemisi ka aastakümneid hiljem (1, 3). Petty kaasautoritega on kirjeldanud haigusjuhtu, kus uus haiguspuhang esines 18 aastat pärast remissiooni (6). Pöördumatud kahjustusilmingud võivad olla dementsus, nägemise halvenemine ja kurtus. Kirjeldatud on ka surmaga lõppenud haigusjuhtu (4).

SÜMPTOMATOLOOGIA

Susaci sündroomile iseloomulik triaad võib ilmned 2 nädala kuni 2 aasta jooksul (7). Diagnoosimisel on seepärast oluline koguda üksikasjalik anamnees. Neuropsühhiaatrilisi sümptomeid esineb 75%-l patsientidest, samas kuulmis- ja nägemiskahjustusega haigusvorme vaid 10%-l (8, 9).

Närvisüsteemi kahjustus

Susaci sündroomi korral võivad esineda sümptomitena kognitiivsed häired, k.a mäluhäire, mõnikord võib kujuneda segasusseisund. Patsiendid võivad muutuda apaatsiks, võib kujuneda letargia. Psühhiaatrilistest kõrvalekalletest võivad esineda emotsionaalne labiilsus, isiksusemuutus, ebatavaline käitumine. Närvisüsteemi kahjustus võib ilmned peapöörituse, tasakaalu- ja artikulatsioonihäirena. Ilmned võib püramidaaltrakti kahjustus näiteks käe- või jalanõrkusega, elavnend refleksidega, pidamatusega. Võivad tekkida epileptilised hood. Kaasned võivad migreenilaadsed peavalud (3, 7, 10).

Reetina kahjustusega kaasnevad sümptomid

Reetina ühe või mitme arteriharu sulgus võib põhjustada ühe- või kahepoolset vaatevälja defekti (7, 9). Lisaks võivad patsiendid kaevata udust nägemist ja sähvatusi silme ees. Tekkida võib kahelinägemine ja vaatehalvatus, ilmnedavad võivad nüstagmid (3).

Vestibulaarse ja kuulmiselundi kahjustus

Tekkida võib ühe- või kahepoolne kuulmiskaotus, mis on enamasti sensorineuraalne ning asümmeetriline. Tavaliselt on häiritud madala või keskmise sagedusega helide kuulmine (7). Kuulmiskadu areneb aeglaselt või on fluktuativ. Mõnikord kaasneb vestibulaaraparaadi kahjustusest tulenev tasakaaluhäire ja vertiigo, iiveldus, tinnitus. Kui esinevad kiire komponendiga nüstagmid, viitab see labürindi isheemilisele kahjustusele (7–9).

DIAGNOOSIMINE

Susaci sündroomi diagnoos põhineb peamiselt kliinilisel pildil, kuid klassikaline triaad haiguse algusjärgus esineb harva (1).

Magnentresonantstomograafia (MRT) leiu triaad seisneb aju valgeaine kolletes *corpus callosum*'is, aju hallaine kolletes ajukoos ja basaaltuumades ning kahjustus on näha ka leptomeningeaalset.

Fluorestsiaangiograafia (edaspidi FAG-uuring) esineb haigusele tüüpiline leid: reetina arteri haru oklusioon (BRAO), nn vatitupsufenomen (ingl *cotton wool spot*), lekkes, hõbetraadifenomen (ingl *silver streaks*) või leid, kus suuremad veresoone on kaetud tupega, need muutuvad düstroofiliseks ja visuaalsel vaatlusel nähtavaks (ingl *sheathing*), nn pärli ja pärlikee fenomen (ingl *pearls* ja *string of pearls*) (5).

Audiomeetria ilmneb kuulmiskadu, keskmine kuulmistase on 40 dB.

DIFERENTSIAALDIAGNOOS

Diferentsiaaldiagnostiliselt tulevad arvesse järgmised närvihaigused:

- polüskleroos;
- äge dissemineerunud entsefaliit (ADEM);
- aju autosoom-dominantne arteriopaatia koos subkortikaalsete infarktide ja leukoentsefalopaatiatega (CADASIL);
- Creutzfeldti-Jakobi tõbi;
- Cogani sündroom;
- kesknärvisüsteemi isoleeritud vaskuliit;
- Behçeti tõbi;
- neurosarkoidoos;

- mitokondriaalsed haigused;
- migreen;
- Ménière'i tõbi.

Reumatoloogilised haigustest peaks mõtlema järgmistele põhjustele:

- süsteemne erütematoosne luupus;
- ANCA-positiivne vaskuliit;
- nodoosne polüarteriit;
- hiidrakuline arteriit.

Diferentsiaaldiagnostiliselt peaks mõtlema järgmistele infektsioonhaigustele:

- neuroborrelioos;
- neurotuberkuloos;
- infektsioosne entsefaliit.

Susaci sündroomiga samasugune kliiniline leid võib kaasneda ka kesknärvisüsteemi primaarse lümfoomi korral.

Ka akuutne psühhoos tuleb diferentsiaaldiagnostiliselt arvesse, kui haiguse algussümptomid avalduvad segasusseisundina või muude psüühikahäiretena (1–4, 7–8).

RAVI

Susaci sündroomi tõendus põhised ravijuhised puuduvad. Eeskujuks on võetud juveniilse dermatomüosiidi ravi printsiibid, kuna koekahjustus on uuritud histoloogilistes preparaatides sarnane.

Kasutatud on erinevates kombinatsioonides steroide ja tsütostaatilisi ravimeid (tsüklofosfamiid, asatiopriin, mofetiilmükofenolaat, metotreksaat). Immuunsupressiivset ravi peab alustama kohe, et vältida aju, reetina ja sisekõrva pöördumatuid kahjustusi (1, 3). Lisaks on soovitatud antitrombootilisi, anti-vasospastilisi ravimeid ja antikoagulante.

Kui eelnimetatud nn esimese valiku raviga ravitulemust ei ole, siis võib kasutada plasmafereesi või rituksimaabi. Püsiva kuulmiskao korral võib olla tõhus kohlea implantaat (1).

HAIGUSJUHT

2013. aasta jaanuaris haigestus 21-aastane eesti meesüliõpilane Soomes uimasuse ja deliiriuminähtudega. Patsient oli oma sõnul hospitaliseerimise eelnenud 3 päeval järjest maganud, mispeale sõbrad kutsusid kiirabi. Meilahti haiglasse saabudes (14.01.2013) oli liikvoris valgukontsentratsioon suurenenud ja see oli 0,98 g/l, muus osas oli liikvorianalüüs korras. Vereseerumis ja liikvoris infektsiooni-ega vaskuliidimarkereid ei leitud.

MRT-pilt ajust oli ebakvaliteetne, aga T2-kujutisel olid näha intensiivsed kolded ja seetõttu jäid selle deliirioosse noormehe puhul diagnoosi hüpoteesideks äge dissemineerunud entsefaliit ja infektsioosne entsefaliit.

Esimesest päevast alates määrati patsiendile järgmisi ravimeid: atsükloviir intravenoosselt (i/v), tseftriaksoon i/v, doksütsükliin i/v, intravenoosne immunoglobuliin (2 g/kg). Planeeritud oli ka pulssravi metüülprednisolooniga, kuid patsient sai ravimitalumatuse tõttu seda vaid 1 kord annuses 1 g. Patsiendil kujunes haiglas olles deliirium ning ta eemaldas põiekateetri ja kanüülid, mistõttu manustati erinevaid antipsühhootikume ja rahusteid. Psühhhoos möödus. Patsient lahkus haiglast omal soovil 31.01.2013. Patsiendil endal on jaanuarikuise haiglasviibimise esimese 2 nädala kohta amneesia.

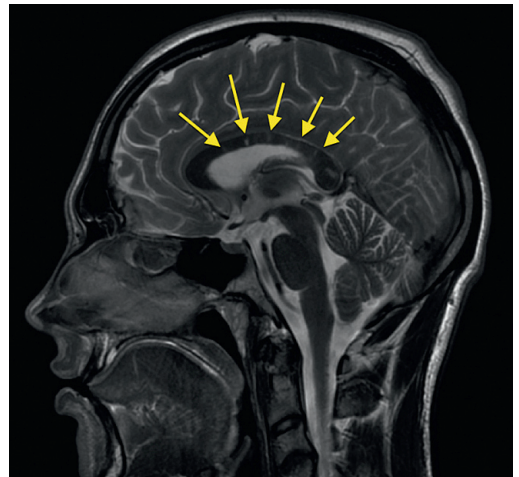
Eestisse naasnud patsiendi suunas perearst 14.02.2013 neuroloogi vastuvõtule, kuna diagnoos oli ebaselge. Patsient ise kaebusi neuroloogi vastuvõtul ei esitanud, oma mälu hindas heaks. Objektivse leiuna kirjeldas arst patsiendi veidi aeglustunud mõtlemist. Samuti oli patsiendil tõenäoliselt näonärvi halvatus tulemusel lamenenud nasolabiaalvolt, esines kerge treemor sihtliigutustel sõrme-nina katsul mõlemas käes ja paremas jalgas põlvekanna katsul.

Telliti MRT-uuring peaajust, autoimmuunsete entsefaliitide diagnoosimiseks mõeldud analüüsid vereseerumist (vaskuliidi, granulomatoosete haiguste ja lümfoomi võimalusele mõeldes) ning kliinilise psühholoogi konsultatsioon.

Enne korduvale neuroloogi ambulatoorsele vastuvõtule minekut pöördus patsient 30.03.2013 PERHi erakorralise meditsiini osakonda ja ta hospitaliseeriti neuroloogia osakonda. Ta sümptomiteks olid halb enesetunne, jõuetus, uimasus, tasakaaluhäired, nägemise halvenemine, võpatused ölavõttes. Objektivsel uurimisel oli patsient Rombergi asendis ebakindel. Esines perifeerne näonärvi paresis vasakul ja vasaku silma konvergentsi häire.

Kliinilise psühholoogi hinnangul (08.04.2013) olid patsiendi kognitiivsed protsessid aeglased. Testimise tulemused näitasid keskmisel tasemel soorituslikku intelligentsuskvooti (IQ), visuaal-ruumilise info salvestamise raskust ning infotötluse kiiruse langust.

Uuringute kokkuvõttena sai öelda, et nii Meilahti haiglas kui ka PERHis tehtud analüüsides ei ilmnenud ühtegi granulomatoosse haiguse, infektsiooni- ega vaskuliidimarkerit, kõikvõimalike süsteemsete ja peaju autoimmuunsete haiguste markerid olid normaalsed ning trepaanbiopsia ja liikvori voolutsütomeetria samuti. Jäi kahtlus, et



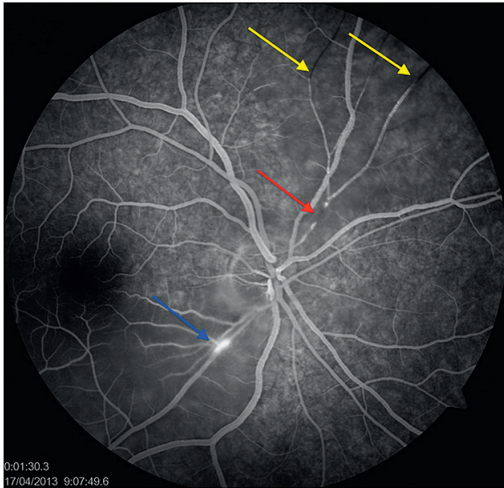
Pilt 1. MRT-uuring patsiendi peaajust. Kolletele *corpus callosum*'is on viidatud kollaste nooltega.

tegemist võiks olla mõne vaskuliidiga kulgeva haigusega, mille seerumis marker puudub (nt Susaci sündroom, Cogani sündroom).

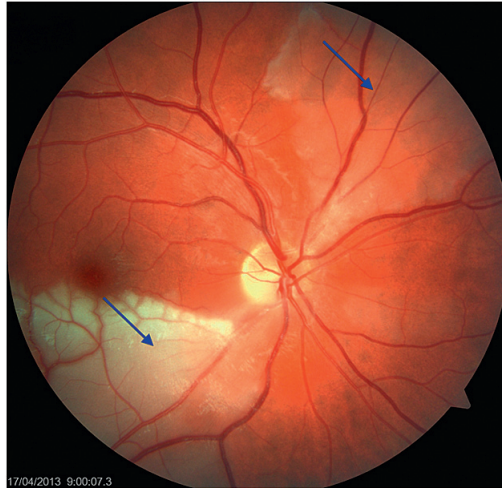
MRT-leid oli tüüpiline Susaci sündroomile eriti iseloomulike *corpus callosum*'i kolletega. T2-kujutisel ja FLAIR-režiimis esines hulgaliselt hüperintensiivse MR-signaaliga väikseid koldeid. *Corpus callosum*'is oli umbes 16 kollet (vt pilt 1).

Susaci sündroomi diagnoosi kinnitamiseks saadeti patsient silmaarsti konsultatsioonile.

Silmaarsti juures tuvastati nägemise langus vasakus silmas (parem silm = 1,0; vasak silm = 0,5). FAG-uuringul leiti silmapõhjas eksudaati ja reetina arteri harude sulgused. Lisaks ilmestus arterileke, kust fluorestsüin oli pääsenud veresoonevalendikust endoteelirakkude alla ja sealt läbi basaalmembraani (vt pilt 2). Nähtavad lekked viitavad Susaci sündroomi korral alati haigusprotsessi aktiivsele faasile, seda ka asümptomaatilisel haigel (vt pilt 3). Nähtavad lekked on haiguse aktiivsuse biomarkeriks, seetõttu on kasulik Susaci sündroomiga patsientide jälgimisel teha regulaarselt FAG-uuringuid. Lisaks oli arterites näha nn pärlikeefenomeni, mille korral endoteelirakkude ja basaalmembraani vahel on trombisarnased seroosse materjali kogumikud, mis on sattunud sinna läbi endoteelirakkudevaheliste tühimike (vt pilt 2). Sellised trombisarnased pinnale kinnituvad kogumikud kujunevad ajaga opatsitaatideks ja viitavad pigem kroonilisele leiule kui aktiivsele haigusele (3). Neid ei tohiks ajada segamini embolite või kolesteroolideposiitidega. Selline leid silmapõhjas kinnitas Susaci sündroomi diagnoosi.



Pilt 2. Fluorestsiaangiograafia paremast silmast – reetina arteri haru oklusioon on näidatud kollaste nooltega, nn pärlikeefenomen punase noolega, leke sinise noolega.



Pilt 3. Siniste nooltega on märgitud subretinaalne eksudaat.

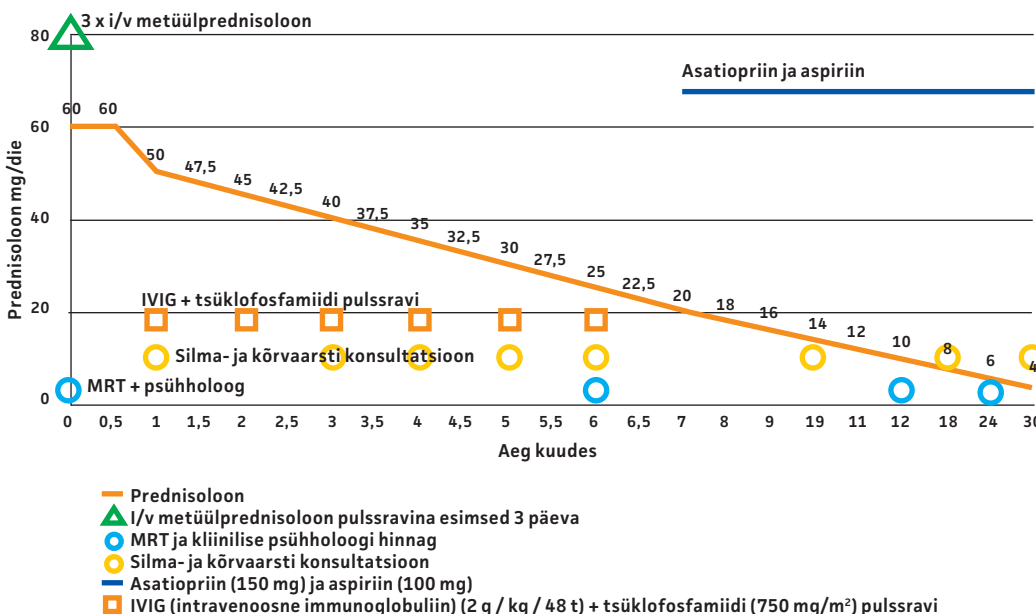
Kõrva-nina-kurguarsti konsultatsioonil tuvastati patsiendil vasakpoolne sensorineuraalne kuulmislangus kuni 40 dB-ni.

Pärast diagnoosi kinnitamist (17.04.2013) koostati Susaci sündroomi raviplaan ning alustati järgmist ravi:

- Esimese kolme päeva jooksul pulssravi i/v metüülprednisolooniga.
- Esimese poole aasta vältel planeeritud 4 nädala tagant i/v immunoglobuliin (2 g/kg 2 päevaga) + i/v tsüklofosfamiid (750 mg/m² ehk 1474 mg).

- Pärast pulssravi 4 esimest nädalat suukaudne prednisoloon (60 mg päevas jaotatud 2 annuseks päevas), edasi 50 mg ühe annusena ja alandamine 2,5 mg kaupa 2 nädala tagant kuni 20 mg-ni päevas. Edasine prednisolooniannuse vähendamine planeeritud ettevaatlikult, eriti aeglases tempos, et vältida taaspuhkemist. Taaspuhkemise korral on vaja alustada uuesti i/v metüülprednisolooniga ja edasi suukaudse prednisolooniga varasema skeemi järgi.

16.07.2013 tehti uus MRT-uuring peajust, mis oli olulise positiivse dünaamikaga. 2013. aasta märtsis esinenud kolded ajukoos olid



Joonis 1. Raviskeem Susaci sündroomi raviks ja jälgimiseks.

osaliselt taandunud ning muutunud väiksemaks. Uusi koldeid lisandunud ei olnud. Kontrasteeruvaid koldeid enam nähtavale ei tulnud ja tihe täpjas kontrasteerumine tagumises koljukoopas oli taandunud. 30.06.2014 MRT-uuringul olid varasemad kolded T2-kujutisel jälgitavad, mõned neist olid T1-kujutisel nn mustad augud (*black hole*). Uusi ega kontrasteeruvaid koldeid ei olnud.

Haiguse positiivset kulgu kinnitas ka kliinilise psühholoogi hinnang, kui võrreldi uurinuid, mis olid tehtud 2013. aasta septembris ja 2014. aasta mais. Paranenud oli motivatsioon ja tahteaktiivsus ning samuti soostumus testimiseks üldiselt. Oluliselt oli suurenenud soorituslik IQ: 86-lt 99-ni. Küll aga olid kognitiivsed protsessid patsiendil endiselt aeglustunud.

Kuna poole aasta jooksul haiguse taaspuhkemist ei esinenud ning haigus ei olnud ka MRT alusel aktiivses faasis, vahetati 2013. aasta septembris tsüklofosfamiid asatiopriini vastu (150 mg päevas). Samal ajal jätkati prednisolooni annuse vähendamist 2,5 mg võrra 2 nädala tagant. Lisati ka aspiriin (75 mg päevas). 19.12.2014 oli patsient kaebusteta ja haiguse ägenemise tunnusteta, seetõttu lõpetati prednisoloon- ja aspiriinravi ning raviskeemi jäi asatiopriin, mille manustamist on planeeritud jätkata kuni 2,5 aasta jooksul haigestumise algusest.

Edasiseks käsitlustaktikaks on haiguse aktiivsuse jälgimine (vt joonis 1):

- Esimesed 2 aastat teha MRT-uuring ajast 6 kuu tagant, seejärel järgnevad 4 aastat MRT-uuring kord aastas.
- Kliinilise psühholoogi hinnang 1 kord aastas vähemalt 4 järjestikusel aastal.
- Silmaarsti konsultatsioon ja FAG-uuring 3–4 kuu tagant. Kui protsess on stabiilne, siis iga 6 kuu tagant pooleteise aasta vältel ning seejärel kord igal aastal järgmise 6 aasta jooksul.
- Kõrvaarsti konsultatsioonid sama skeemi alusel kui silmaarstil.

KOKKUVÕTE

Susaci sündroom kuulub harva esinevate haiguste hulka. Susaci sündroomi tuleks pidada üheks diferentsiaaldiagnoosi võimaluseks ebaselge närvi-, silma- või sisekõrvahaiguse koosesinemise korral, ka ainult ühe või kahe elundi haaratuse korral. Vaatamata sellele, et Susaci sündroomi esineb enim noortel naistel, ei tohiks diferentsiaaldiagnostilise aspektina välistada seda mis tahes muus vanuserühmas ja ka meestel.

Meile teadaolevalt puudub Eestis varasem Susaci sündroomi ravi kogemus. Ka ülemaa-

ilmselt ei ole välja töötatud spetsiifilist ravijuhendit. Küll aga on kirjeldatud erinevaid ravivariante, mille hulgast sai valitud autorite arvates kirjeldatud patsiendile sobivaim. Kindlasti mängis olulist rolli haiguse ägedas faasis Meilahti haiglas tehtud ravi. Patsient on praeguseks täielikult paranenud, käib tööl ja elab täisväärtuslikku elu.

SUMMARY

Retinocochleocerebral vasculopathy or Susac's syndrome. A review and a case report

Inger Noor¹, Kai Noor², Anu Saar³, Andres Nurmiste⁴, Andrus Kreis³

Susac's syndrome is a rare disease with a clinical triad of encephalopathy, sensorineural hearing loss, and branch retinal artery occlusion (BRAO). It occurs more frequently among young women between the ages of 20–44. The main factor causing Susac's syndrome is thought to be autoimmune microangiopathy and the disease has a self-limiting nature. The diagnosis of Susac's syndrome is based primarily on the clinical picture. The treatment of Susac's syndrome is similar to the treatment of juvenile dermatomyositis, owing to their similar immune pathogenesis. Susac's syndrome should be considered one of the possibilities for differential diagnosis in the case of an unclear neurologic, ophthalmologic or cochlear finding. The reported case is a good example of cooperation between neurologist, radiologist, ophthalmologist, clinical psychiatrist and otorhinolaryngologist.

KIRJANDUS/REFERENCES

1. Kleffner I, Duning T, Lohmann H, et al. A brief review of Susac syndrome. *J Neurol Sci* 2012;322:35–40.
2. Bitra RK, Eggenberger E. Review of Susac syndrome. *Curr Opin Ophthalmol* 2011;22:472–6.
3. Cleveland Clinic. Susac's syndrome overview. <http://my.clevelandclinic.org/disorders/susac-syndrome/susac-syndrome.aspx>.
4. Saux A, Niango G, Charif M, et al. Susac's syndrome, a rare, potentially severe or lethal neurological disease. *J Neurol Sci* 2010;297:71–3.
5. Mallam B, Damato EM, Scolding NJ, et al. Serial retinal fluorescein angiography and immune therapy in Susac's Syndrome. *J Neurol Sci* 2009;285:230–4.
6. Petty GW, Matteson EL, Younge BR, et al. Recurrence on Susac syndrome (retinocochleocerebral vasculopathy) after remission of 18 years. *Mayo Clin Proc* 2001;76:958–60.
7. García-Carrasco M, Jiménez-Hernández C, Jiménez-Hernández M, et al. Susac's syndrome: an update. *Autoimmunity Reviews* 2011;10:548–52.
8. Pawate S, Agarwal A, Moses H, et al. The spectrum of Susac's syndrome. *J Neurol Sci* 2009;30:59–64.
9. Demir MK. Case 142: Susac syndrome. *Radiology* 2009;250:598–602.
10. Gross M, Eliashar R. Update on Susac's syndrome. *Curr Opin Neurol* 2005;18:311–4.

¹ Faculty of Medicine, University of Tartu, Tartu, Estonia,

² Silmalaser Eye Clinic, Tallinn, Estonia,

³ Neurology Department, North Estonia Medical Centre, Tallinn, Estonia,

⁴ Radiology Department, North Estonia Medical Centre, Tallinn, Estonia

Correspondence to:

Anu Saar

anu.saar@regionaalhaigla.ee

Keywords:

Susac's syndrome, retinocochleocerebral vasculopathy, management tactics, treatment