

Synstab, hørenedsættelse og kognitiv dysfunktion – Susacs syndrom?

Afdelingslæge Marianne Wegener, professor Morten la Cour & professor Dan Milea

Glostrup Hospital, Øjenafdelingen

Nyopståede kognitive problemer, uforklarlig hørenedsættelse eller retinale infarkter hos ivoirigt raske personer er udfordrende diagnostiske problemstillinger, især når de opstår hos yngre voksne.

Susacs syndrom (SS) kendetegnes ved den kliniske triade encefalopati, retinal grenarterie-okklusion og høretab pga. mikroangiopati, som involverer de prækapillære arterioler i hjerne, retina og cochlea. Genesen er ukendt, men er formentlig en autoimmun endoteliopati [1-4]. SS blev beskrevet første gang af *John O. Susac* i 1979, og siden er der på verdensplan rapporteret ca. 100 tilfælde [4]. Da den fulde triade ofte ikke er til stede på debuttidspunktet [2, 5], kan tilstanden forveksles med andre encefalopatier, typisk dissemineret sklerose (DS) og akut dissemineret encefalomyelitis (ADEM). Selvom SS ofte er selvlimiterende og som hovedregel har en god prognose, er der risiko for alvorlige senkomplikationer i form af demens, hørenedsættelse og synspåvirkning. Hurtig diagnostik og behandling med højdosissteroid og evt. cytostatika synes vigtig for at undgå invaliderende senfølger. Formålet med denne statusartikel er at udbrede kendskabet til denne nyetablerede sygdoms enhed.

Forekomst

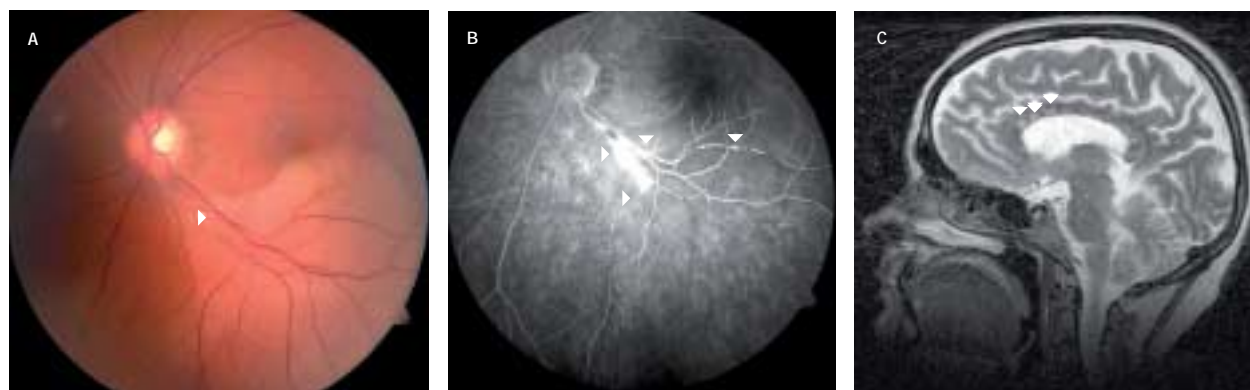
Susacs syndrom er en sjælden sygdom, og ca. 100 tilfælde er rapporteret [4]. SS rammer typisk yngre kvinder mellem 20 og 40 år, men er beskrevet i alle aldersgrupper fra ni til 72 år. Kvinde:mand-ratioen er 3:1 [3].

Symptomer

Encefalopati

Multifokale neurologiske symptomer og fund, psykiatriske og kognitive forstyrrelser, hukommelsestab og konfusion kan hastigt progrediere til subakut demens [2, 4]. Det kliniske forløb er oftest monofasisk, fluktuerende og fremadskridende, som beskrevet i kasuistikken under **Figur 1**, men kan være akut og appoplektiformt. Hovedpine er hyppig, eventuelt af migrænoid karakter, og kan være det første symptom [1, 2, 4]. Der kan ses læderet korttidshukommelse, afasi, apraksi, emotionel labilitet og ataksi. Bizar og paranoid adfærd kan føre til indlæggelse på en psykiatrisk afdeling [1, 2]. Involvering af de kortikospinale baner kan give kraftnedsættelse, hyperrefleksi og abnormt plantarrespons. Sfincterproblemer kan ses ved svær encefalopati, og amenoré er beskrevet som tegn på mulig hypotalamisk eller hypofysær påvirkning [1, 2].

Magnetisk resonans (MR)-skanning af cerebrum er den vigtigste diagnostiske undersøgelse. Typisk ses små (3-7 mm), multifokale, supra- og infratentorielle læsioner i hvid substans, men større læsioner (> 7 mm) kan forekomme [6] (Figur 1C). Læsionerne lader ofte op på Gadolinium i den akutte fase



Figur 1. A. En 28-årig raske kvinde debuterede med en pludseligt opstået synsfeltdefekt på først højre og en måned senere på venstre øje. Oftalmoskopi viste retinale grenarterieokklusioner. Bemærk det grålige, retinale ødem og den fokale afsmalning af den okkluderede arteriole (pil). B. Fluoresceinangiografi af samme øje viste fokale arteriel nonperfusion og multifokal kontrastopladdning (pile) af karvæggen med lækage i senfasen. Venolerne var normale. C. Efter endnu en måned tilkom progredierende neurologiske symptomer med ordbiliseringsbesvær, svimmelhed, faldtendens, usikker gang, intermitterende konfusion og urininkontinens. Objektiv undersøgelse afslørede desuden diskrete kognitive forstyrrelser, altitudinelle synsfeltdefekter, diskret højresidig dysdiadokokinese og atypisk plantarrespons. Hørelsen var normal. Magnetisk resonans-skanning af cerebrum viste talrige højsignallæsioner i hvid substans. I corpus callosum sås flere *snowballs* (pile) og enkelte små og centralt placerede læsioner. Lumbalpunktur viste let forhøjet spinalprotein 0,63 (0,15-50 g/l), men celletal, glukose og immunglobulin G-indeks var normale, og oligoklonale bånd kunne ikke påvises. Ekstensiv udredning for bagvedliggende reumatologisk sygdom, koagulationsforstyrrelser eller neuroinfektion var negativ. Diagnostisk mistænkes Susacs syndrom.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

(70%). Den dybe grå substans i de basale ganglier og talamus er involveret hos 70%, og leptomeningeal opladning ses hos 33% [6]. Corpus callosum er altid involveret. Ved DS og ADEM rammes primært corpus callosums underside, mens læsionerne ved SS typisk ses i de centrale fibre. Større centrale corpus callosum-læsioner (*snowballs*) eller finere lineære læsioner (*spokes*) er typiske [6]. Forandringerne er tydeligst på sagittal *fluid attenuated inversion recovery* (FLAIR) og T2-vægtede optagelser [6] (Figur 1C). I det akutte stadie kan diffusionsvægtet MR-skanning påvise reduceret *apparent diffusion coefficient* (ADC) og dermed skelne inflammatoriske læsioner fra iskæmi.

Senere forsvinder højsignallæsionerne og erstattes af centrale corpus callosum-huller, som formentlig er patognomoniske [6]. Cerebral og cerebellar atrofi kan ses efter remission [5, 6]. MR-angiosekvens er typisk normal, da de patologiske forandringer udspiller sig i de prækapillære arterioler, som er for små til at kunne ses ved denne undersøgelse [6].

Retinale grenarterieokklusioner

Retinale grenarterieokklusioner er karakteristiske øjenfund, som kan adskille SS fra andre encefalopater og især fra DS, hvor man aldrig ser okklusion af de retinale kar.

Grenarterieokklusionerne kan være uni- eller bilaterale ved sygdomsdebut, men som hovedregel involveres begge øjne under sygdomsforløbet [3, 5]. De er hyppigst i den centrale retina (Figur 1A). Perifere læsioner kan være svære at se, men kan påvises ved fluoresceinangiografi [1], som er en oftalmologisk specialundersøgelse, hvor fluorescein injiceres i det retinale kargebet (Figur 1B). Kontrastopludning i karvægen proksimalt for okklusionen eller multifokal karopludning i grenarterier langt væk fra okklusionen er patognomonisk for SS [3, 7]. I modsætning til de fleste andre systemiske vaskulitistilstande er alene de retinale arterioler påvirkede, mens venolerne er normale [1].

Karokklusionerne kan være asymptomatiske [1], enten pga. perifer lokalisation eller fordi symptomerne sløres af encefalopaten. Synsforstyrrelser kan optræde som pludseligt indsættende synsfeltdefekter, sorte pletter i synsfeltet, blinkende skotomer, der kan forveksles med migræne aura [4], eller i sjældne tilfælde som amaurosis fugax [7]. Resultatet er ofte blivende synsfeltdefekter [5], i svære tilfælde tunnelsyn, men centralsynet forbliver typisk godt.

Høretab

Høretabet er oftest akut og skyldes antageligt mikroinfarkter apikalt i cochlea. Audiometri kan være påkrævet for at stille diagnosen og viser typisk et sensorineuralt høretab (gennemsnit 34 dB, spændvidde 15-70 dB) i de lave-middel frekvenser [1-5, 8].

Laboratorieundersøgelser

Trods ekstensive undersøgelser er det ikke lykkedes at påvise konsistente, abnorme fund i blod eller cerebrospinalvæske

Faktaboks

Susacs syndrom

Rammer typisk yngre kvinder.

Den fulde kliniske triade er ofte ikke til stede på debut-tidspunktet.

Karakteristiske fund på cerebral magnetisk resonans-skanning, oftalmoskopi med fluorescensangiografisk undersøgelse samt audiometri kan lede til diagnosen.

Prognosen er ofte god, men der er risiko for svær demens, synspåvirkning og hørenedsættelse.

Hurtig diagnose og kraftig immunomodulerende behandling synes vigtig for at undgå invaliderende senfølger.

(CSV), der er forenelige med en koagulationsforstyrrelse, infektion eller specifik autoimmun sygdom [1]. Sænkingsreaktion og C-reaktivt protein kan være moderat forhøjede [1, 2, 4, 5], og CSV kan udvise mild lymfocytær pleocytose og forhøjet spinalprotein i forbindelse med encefalopaten [1, 4, 5]. Faktor VIII og von Willebrandt Faktor Antigen er rapporteret forhøjet i flere tilfælde [2, 4], hvilket udlægges som et muligt tegn på endotel påvirkning, da disse faktorer oplagres i endotelmembranen [4].

Patologi og patogenese

Mikroangiopatens patogenese er ukendt, men cerebrale biopsier, anatomiske observationer og sygdommens respons på immunomodulerende behandling indikerer, at SS kunne være en primær, autoimmun endoteliopati, som rammer de prækapillære arterioler (< 100 µ) i hjernen, retina og cochlea og forårsager mikroinfarkter i de involverede væv [3, 4]. Histopatologiske og elektronmikroskopiske undersøgelser af hjerne- og muskelbiopsier fra SS-patienter synes at understøtte antagelsen om, at SS har samme immunpatogenese som juvenil dermatomyositis (JDM), en autoimmun mikrovaskulær endoteliopati, som rammer kargebetet i hud, muskler og mave-tarm-kanal [3]. Cerebrale biopsier fra SS-patienter har vist mikroinfarkter i grå og hvid substans [3, 8, 9] uden tegn på demyelinisering, fibrinoid nekrose eller nekrotiserende vaskulitis [2]. Få muskelbiopsier fra SS-patienter har påvist ødematøse endotelceller, som i et enkelt tilfælde næsten okkluderede karlumen i en arteriole [2]. *Rennebohm et al* har nyligt observeret, at tilsvarende fund kendes fra JDM [3]. De antager, at den endoteliopati, som subklinisk forefindes i musklerne hos SS-patienter også er til stede i hjernen, indre øre og retina. Retinal fluoresceinangiografi synes at understøtte, at de patologiske processer hos SS-patienter er lokaliseret til endotelet [3].

Diagnose

En ældre opgørelse viste, at 97% initialt ikke havde symptomer

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

fra alle tre gebeter, og at triaden først var fuldendt op til to år efter sygdomsdebut [2]. I Skandinavien har der indtil nu kun været rapporteret om et enkelt tilfælde af SS [10], hvilket må rejse mistanke om underdiagnosticering af sygdommen. SS bør overvejes ved enhver gådefuld encefalopati, ukarakteristisk høretab eller uforklaret retinal grenarterieokklusion hos yngre mennesker. Central corpus callosum-patologi på MR-skanning bør også rejse mistanken. Trods manglende symptomer fra øjne eller øre bør der henvises til ørelæge mhp. audiometri og øjnlæge mhp. oftalmoskopi og fluorescensangiografi.

Prognose

SS har ofte et fluktuerende, monofasisk, selvlimiterende forløb af typisk 2-4 års varighed. Hovedparten får kun lettere eller ingen sequelae, men nogle efterlades med svær demens, gangbesvær og døvhed. Det centrale syn er sjældent alvorligt påvirket. Halvdelen eller flere kan siden genoptage deres normale livsførelse [1, 2, 5].

Behandling

Der eksisterer ingen randomiserede kliniske undersøgelser over behandlingen af SS, som derfor bygger på *expert's opinion*. Terapien har omfattet immunmodulation og antikoagulation, og der foreligger kun kasuistiske meddelelser om effekten. På baggrund af de histopatologiske ligheder mellem SS og JDM har Susac og medarbejdere foreslået en behandlingsstrategi, som drager paralleller til behandlingen af JDM, hvor erfaringsgrundlaget er større [3]. De anbefaler langvarig højdosissteroid som primær behandling. Tillæg af intravenøs immunoglobulin, cyclofosamid eller mycophenolatmofetil og methotrexat er ofte nødvendigt. Supplerende hjertemagnyl anbefales, men egentlig antikoagulation frarådes. Behandlingsvarighed afhænger af behandlingsrespons. Da recidiv ofte indtræffer under udtræpning, tilrådes denne gennemført under vejledning af gentagne oftalmologiske, audiolgiske, neuropsykologiske og neuroradiologiske evalueringer.

Differentialdiagnoser

De vigtigste differentialdiagnoser er DS og ADEM, men corpus callosum-læsionerne på MR-skanning har en anden placering, grå substans involveres som hovedregel ikke, kokleære symptomer er sjældne, og retinale grenarterieokklusioner ses ikke [1, 2, 4]. Lymfom i centralnervesystemet (CNS) kan give multifokale neurologiske læsioner og synstab pga. uveitis, men ikke retinale karokklusioner. CNS-infektion kan give multifokale symptomer, og undersøgelse af blod og CSV er nødvendig. Isoleret cerebral vaskulitis kan være vanskelig at skelne fra SS, og i udvalgte tilfælde må en cerebral biopsi afklarer diagnosen. Systemisk involvering og øjenfund kan lede mistanken hen på specifikke vaskulitistilstande. Sarkoidose kan således give encefalopati, høretab og synspåvirkning, men klassiske øjenfund er uveitis med periflebitis. Systemisk

lupus erythematosus kan forårsage cerebrale infarkter og retinal iskæmi med karokklusion på både arterie- og venesiden. Hyppigst er retinale hæmmoragier, som ikke forekommer ved SS. Wegeners granulomatose kan give symptomer fra CNS, øre og øjne pga. vaskulitis, men adskiller sig fra SS ved at involvere luftveje og nyrer [2].

Konklusion

Yngre voksne med retinale grenarterieokklusioner, atypisk hørenedsættelse eller uforklarlig encefalopati bør ses af øjnlæge, ørelæge og have cerebral MR-scanning mhp. Susacs syndrom.

Tidlig diagnose er vigtig for at iværksætte en aggressiv immunmodulerende terapi for at undgå invaliderende synstab, døvhed og demens.

Korrespondance: *Marianne Wegener*, Øjenafdelingen, Glostrup Hospital, DK-2600 Glostrup. E-mail: mwegener@dadlnet.dk

Antaget: 9. september 2008
Interessekonflikter: Ingen

Litteratur

1. Papo T, Biusse V, Lehoang P et al. Susac Syndrome. *Medicine (Baltimore)* 1998;77:3-11.
2. Petty GW, Engel AG, Andrew G et al. Retinocochleocerebral Vasculopathy. *Medicine (Baltimore)* 1998;77:12-40.
3. Rennebohm RM, Egan RA, Susac JO. Treatment of Susac's Syndrome. *Curr Opin Neurol* 2008;10:67-74.
4. Susac JO, Egan RA, Rennebohm et al. Susac's syndrome: 1975-2005 microangiopathy/autoimmune endotheliopathy. *J Neurol Sci* 2007;257:270-2.
5. Aubart-Cohen F, Klein I, Alexandra JF et al. Long term outcome in Susac Syndrome. *Medicine* 2007;86:93-102.
6. Susac JO, Murtagh FR, Egan RA et al. MR findings in Susac's syndrome. *Neurology* 2003;61:1783-7.
7. Egan RA, Nguyen TA, Gass DM et al. Retinal arterial wall plaques in Susac Syndrome. *Am J Ophthalmol* 2003;135:483-6.
8. Monteiro MLR, Swanson RA, Copeto JR et al. A microangiopathic syndrome of encephalopathy, hearing loss, and retinal arteriolar occlusions. *Neurology* 1985;35:1113-21.
9. Do TH, Fisch C, Evoy F. Susac syndrome: Report of four cases and review of the literature. *Am J Neuroradiol* 2004;25:382-8.
10. Gruhn N, Pedersen LK, Nielsen NV. Susac's Syndrome: the first case report in a Nordic country, with an 8-year follow-up. *Acta Ophthalmol Scand* 2005; 83:757-8.