

Eine seltene Form einer Kleingefäss-Vaskulopathie

Susac-Syndrom

Lara Chilver-Stainer^a, Michael Schärer^a, Markus Schlager^a, Renate Engisch^b, Mathias Sturzenegger^a

^a Universitätsklinik für Neurologie, Inselspital Bern

^b Universitätsklinik für Neuroradiologie, Inselspital Bern

Einführung

Multifokale Symptome von Seiten des Hirns, der Augen und des Gehörs lassen besonders bei jüngeren Patienten an eine Multiple Sklerose (MS) denken. Dennoch muss in solchen Situationen immer eine Differentialdiagnose eröffnet werden, die andere entzündliche Ursachen wie zum Beispiel den systemischen Lupus, infektiöse Ursachen wie die Borreliose oder Lues und auch Kleingefäss-Vaskulopathien, beispielsweise das CADASIL (*cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy*)-Syndrom, Vaskulitiden oder das seltene Susac-Syndrom umfasst. Die Zusatzdiagnostik, besonders die zerebrale MRT, die retinale Fluoreszenzangiographie und gegebenenfalls serologische Analysen, kann entscheidende Befunde zur definitiven Diagnose liefern.

Fallbeschreibung

Bei einem bislang gesunden 38-jährigen Mann traten rezidivierend passagere Sehstörungen (verzerrte visuelle Wahrnehmung und Flackern während 20–30 Minuten), multifokal verteilte Sensibilitätsstörungen mit Taubheitsgefühl während jeweils zwei bis drei Minuten und im Verlauf Konzentrationsstörungen, leichte Kopfschmerzen und transiente Hörstörungen auf. Bei einer ersten Abklärung in einem Kantonsspital ca. eine Woche nach Symptombeginn zeigten sich bei unauffälligem somatischem Neurostatus MR-tomographisch multiple punktförmige Diffusionsrestriktionen im Sinne kleinster frischer Ischämien im supratentoriellen Marklager und vor allem im Splenium des Corpus callosum. Bei unauffälligen grossen und mittleren hirnzuführenden Arterien in der MR-Angiographie wurde zunächst eine kardioembolische Genese vermutet. Echokardiographie und Herzrhythmusanalyse waren unauffällig. Auch die breite Zusatzdiagnostik hinsichtlich seltener Ursachen von disseminierten zerebralen Mikroinfarkten wie eine zerebrale Vaskulitis oder Enzephalitis (u.a. Vaskulitis-Screening, Liquoranalyse), lieferte keine richtungsweisenden Befunde. Bei unauffälligem neurovaskulärem Ultraschall und fehlenden Epilepsie-typischen Veränderungen im EEG erfolgte bei anhaltend rezidivierender Symptomatik und Zu-

nahme der Läsionslast in einem Verlaufs-MRT nach einer Woche die Zuweisung in die Klinik für Neurologie des Inselspitals Bern zur weiterführenden Abklärung. Hier zeigte sich immer noch ein unauffälliger somatischer Neurostatus. In der detaillierten neuropsychologischen Testung waren moderate bis schwerwiegende mnestiche Defizite betreffend verbales Gedächtnis sowie diskrete Wortfindungsstörungen auffällig. Während der ersten Tage der Hospitalisation traten weiterhin multifokale, wenige Minuten dauernde Episoden mit Taubheitsgefühl auf, ohne Sensibilitätsstörungen im Intervall.

Fehlende vaskuläre Risikofaktoren, eine unauffällige konventionelle zerebrale Angiographie, fehlende humorale Entzündungsaktivität, blandes laborchemisches Vaskulitis-Screening, eine unauffällige transösophageale Echokardiographie, negative Blutkulturen, ein afebriler Patient in gutem Allgemeinzustand, unauffällige thorakoabdominale Computertomographie und blandes PET-CT machten initial in Betracht gezogene Differentialdiagnosen unwahrscheinlich. Zu diesen gehörten unter anderem ein septisch-embolisches Geschehen (u.a. im Rahmen einer Endokarditis), eine Miliartuberkulose mit isolierter zerebraler Manifestation oder eine systemische Vaskulitis mit zerebraler Beteiligung. Verlaufs-Liquoranalysen zeigten eine zunehmende Schrankenstörung mit Proteinerhöhung (1,3 g/l) und eine diskrete mononukleäre Pleozytose (Zellzahl 9/ μ l), jedoch keine liquorspezifischen oligoklonalen Banden. Eine erneute MRT des Schädels ergab neben den vorbe-

MR-tomographisch zeigten sich multiple punktförmige Diffusionsrestriktionen im supratentoriellen Marklager und vor allem im Splenium des Corpus callosum.

stehenden punktförmigen Diffusionsrestriktionen neu zahlreiche, punktförmige Kontrastanreicherungen im gesamten Hirnparenchym sowie auch meningeal. Bei durchwegs negativen mikrobiologischen Resultaten in Liquor und Serum erschien letztendlich eine autoimmun-entzündliche Genese am wahrscheinlichsten. Bei einer Kombination von multifokaler ZNS-Symptomatik, passageren Seh- und Hörstörungen und typischem MR-Befund von disseminierten zerebralen Mikroläsionen mit Affektion des Corpus callosum wurde differentialdiagnostisch ein Susac-Syndrom in Betracht

Tabelle 1: Susac-Syndrom: wegweisende Zusatzuntersuchungen und typische Befunde [2, 3].

Schädel-MRI	Multifokale kleine Läsionen mit Diffusionsrestriktion (akut) und KM-Enhancement – im Balken: mit «snowballs» (FLAIR), «black holes» (T1, chronisch) – im Marklager: periventrikulär, zerebellär, subkortikal – in der grauen Substanz: Kortex, Thalamus, Basalganglien Leptomeningeale KM-Anreicherungen
Retinale Fluoreszenzangiographie	Verschlüsse retinaler Arterienäste Fluoreszenzextravasate (<i>capillary leakage</i>)
Audiometrie	Sensorineuronale Hörminderung, vorwiegend für tiefe Frequenzen

KM = Kontrastmittel; FLAIR = *fluid-attenuated inversion recovery*.

gezogen (Tab. 1). Dazu passend zeigte sich in der retinalen Fluoreszenzangiographie ein *vascular leakage*, ohne Okklusionen kleiner retinaler Arteriolen (Abb. 1). Hinweise für eine cochleäre Affektion lagen gemäss Audiometrie vorerst nicht vor.

Bei klinisch relevanter Beeinträchtigung durch das gestörte verbale Gedächtnis führten wir eine intravenöse Steroidstosstherapie mit anschliessendem peroralem Ausschleichschema durch und begannen eine Therapie mit einem Thrombozytenaggregationshemmer.

Verlauf

Noch während der Ausschleichphase der oralen Steroidbehandlung entwickelte der Patient eine progrediente Gangunsicherheit, Antriebsminderung, Schwindel sowie erneut transientes Verschwommensehen und multifokale Sensibilitätsstörungen.

Klinisch zeigten sich eine deutliche Verschlechterung der kognitiven Funktionen in der orientierenden neuropsychologischen Screening-Untersuchung (*Montreal cognitive assesment*, MOCA: 15 von 30 Punkten) und eine Gangataxie. MR-tomographisch fanden sich multifokale neue kleine kontrastanreichernde Läsionen im gesamten Hirnparenchym, geringer auch leptomeningeal (Abb. 2), bei stationärer leichter monozytärer Pleozytose im Liquor. Eine MRI-Untersuchung der spinalen Achse war unauffällig. Ophthalmologisch zeigte sich im Vergleich zur Untersuchung zwei Wochen zuvor eine deutlich progrediente retinale Mikroangiopathie mit *Cotton-wool*-Herden (kleine retinale Infarkte aufgrund von Verschlüssen kleiner Seitenarterien). Audiometrisch wurde neu eine leichtgradige Tieftonperzeptions-Schwerhörigkeit links nachgewiesen.

Somit konnte ein Susac-Syndrom mit der klassischen klinischen Trias *Encephalopathie*, *visuelle Symptome* und *Hörstörung* diagnostiziert werden, unterstützt durch die progredienten zerebralen Läsionen im MRI, Mikroinfarkte in typischer Lokalisation (Balken, Hirnparenchym), progrediente retinale Mikroinfarkte und

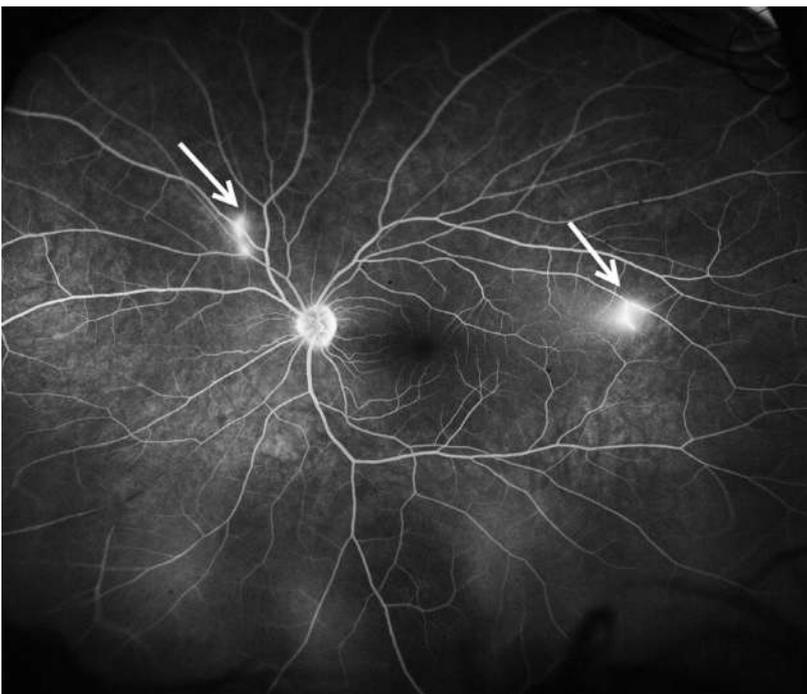


Abbildung 1: Fluoreszenzangiographie mit *capillary leakage* (Pfeile = Fluoreszenzextravasate).

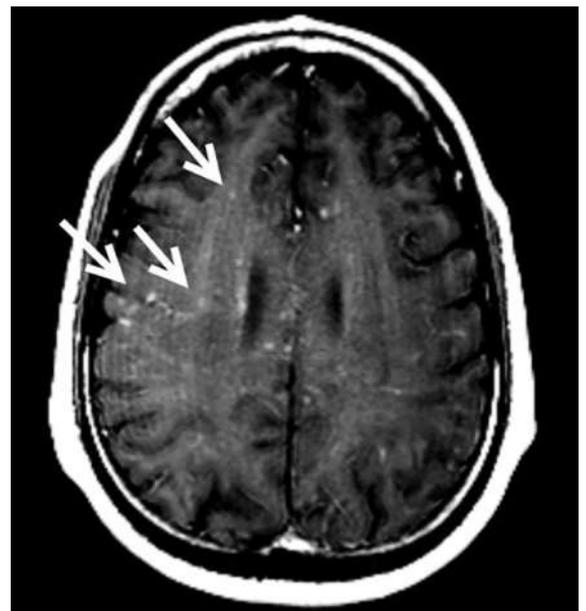


Abbildung 2: Schädel-MRI: multifokale punktförmige Kontrastanreicherungen im Marklager, kortikal und leptomeningeal (Pfeile) in einer T1W-Sequenz (Siemens Avanto 1,5 T, TR 663, TE 17; 5 mm Schichtdicke, 0,1 mmol/kg Gadovist® 1,0 [Bayer Schweiz AG, Zürich]).

Tieftonperceptions-Schwerhörigkeit. Anti-Endothel-Antikörper waren beim Patienten nicht nachweisbar.

Unter einer erneuten Steroidstosstherapie (Solu-Medrol® 1000 mg/d i.v. über fünf Tage) zeigte sich eine deutliche Besserung betreffend Antrieb und Gangataxie. Hingegen persistierte eine unspezifische kognitive Leistungsminderung auch bedingt durch eine Antriebsminderung, erhöhte Ermüdbarkeit und eingeschränkte Belastbarkeit. Gemäss Literaturempfehlung [1] planten wir ein sehr langsames Steroid-Ausschleischschema über ein Jahr sowie eine Therapie mit monatlichen intravenösen Immunglobulinen (IVIg). In Anbetracht der Verschlechterung nach raschem Ausschleichen der ersten Steroidtherapie, des guten Ansprechens auf den erneuten Steroidstoss und der Stabilisierung unter monatlichen IVIg-Zyklen im Verlauf wurde primär auf eine zusätzliche immunsuppressive Therapie (z.B. mit Cyclophosphamid oder Mycophenolat mofetil) verzichtet. Nach fünf Monaten zeigte der Patient klinisch eine deutliche Verbesserung mit nur noch leichter Ermüdbarkeit bei geistigen oder körperlichen Aktivitäten. Ein MRT des Schädels zeigte in der T1-gewichteten Sequenz sogenannte «black holes» im Balken (Abb. 3). In der Retinauntersuchung waren die Cotton-wool-Läsionen deutlich grössenregredient.

Ein halbes Jahr nach Erstdiagnose erlitt der Patient einen erneuten Krankheitsschub mit transienten Sehstörungen und Abgeschlagenheit. MR-tomographisch zeigte sich eine Zunahme der multiplen punktförmigen zerebralen Kontrastmittelanreicherungen als Aus-



Abbildung 3: Verlaufs-Schädel-MRI: in der T1-gewichteten Sequenz «black holes» (Pfeil) im Balken (Siemens Avanto 1,5 T, TR 1720, TE 2,92; 1,0 mm Schichtdicke).

druck einer gestörten Blut-Hirn-Schranke sowie ein deutliches leptomenigeales Enhancement, so dass ein fünftägiger Solu-Medrol® (Methylprednisolon)-Stoss (500 mg/d i.v.) mit Eskalation (1000 mg/d über drei Tage) bei erneutem Auftreten der visuellen Probleme nach einer Woche durchgeführt wurde. Im Anschluss wurden eine perorale Steroidtherapie (sehr langsames Ausschleischschema) und monatliche IVIg-Infusionen beibehalten und eine immunsuppressive Therapie mit Mycophenolat mofetil begonnen. Dieses musste aufgrund einer Thrombopenie passager pausiert, konnte aber im Verlauf bis auf 1,5 g/d aufdosiert werden ohne relevante hämatotoxische Nebenwirkungen. Eine audiometrische Verlaufskontrolle ergab eine linksseitige Normakusis bei rechtsseitig diskreter Perzeptionsschwerhörigkeit; der ophthalmologische Befund war stabil.

Der klinische Verlauf in den folgenden Monaten war stabil mit nur noch seltenen kurzen visuellen Phänomenen, jedoch rascher Erschöpfbarkeit und Antriebsminderung. Eine Fluoreszenzangiographie ca. fünf Monate nach dem Schubereignis zeigte keine retinalen Gefässverschlüsse oder Lecks mehr.

Etwa ein Jahr nach Erstdiagnose kam es unter der etablierten Immuntherapie zu einem neuerlichen Schub mit passagerer Sehstörung im rechten Gesichtsfeld («leuchtender Wurm» über 30 Minuten), holokraniellen dumpfen Kopfschmerzen und emotionaler Labilität. Bildgebend bestätigte sich erneute Krankheitsaktivität mit einzelnen flauen Kontrastanreicherungen im Hirnparenchym und leptomenigeal. Eine erneute intravenöse Solu-Medrol®-Stosstherapie wurde erfolgreich durchgeführt.

Kommentar

Das Susac-Syndrom ist eine seltene Erkrankung der kleinsten Blutgefässe des Gehirns, der Netzhaut und des Innenohrs. Seit der Erstbeschreibung 1979 durch John Susac wurden bis 2013 ca. 300 Fälle publiziert [4]. Typische Patienten sind Frauen im Alter von 20 bis 40 Jahren, seltener können auch Männer und ältere oder jüngere Menschen betroffen sein. Die typische klinische Trias mit subakuter ZNS-Symptomatik (multifokale Enzephalopathie, kognitive Symptome, Verhaltensänderung, Ataxie, Kopfschmerzen usw.), Sehstörungen (retinale Arterienastverschlüsse) und Hörminderung (Schallempfindungs-Schwerhörigkeit) ist zu Beginn nur selten vorhanden (Tab. 2). Die genaue Pathophysiologie ist nicht bekannt, jedoch wird eine immunvermittelte Endotheliopathie angenommen, welche die Mikrogefässe von Hirn, Retina und Innenohr betrifft und zu Gefässokklusionen führt. Kürzlich

Tabelle 2: Klinische Manifestationen des Susac-Syndroms.

ZNS/Leptomeningen	Kopfschmerzen Kognitive Einschränkungen (Gedächtnis, Aufmerksamkeit), Verhaltensstörungen Fokal-neurologische Symptome: zentrale Sensibilitätsstörungen, Paresen, Ataxie, Okulomotorikstörung Epileptische Anfälle
Auge	Gesichtsfeldstörungen (irreguläre, fleckförmige Skotome) Flimmerskotome, Lichtblitze, Verschwommensehen
Ohr	Hörminderung, Tinnitus

Tabelle 3: Wichtige Differentialdiagnosen des Susac-Syndroms.

Demyelinisierende ZNS-Erkrankungen	Multiple Sklerose, ADEM ¹
Zerebrovaskuläre Erkrankungen	Hirnfarkte, TIA, CADASIL ²
Vaskulitis, Kollagenosen	primäre ZNS-Vaskulitis, systemischer Lupus erythematodes
Andere Autoimmunerkrankheiten	
Infektiöse Erkrankungen	Neurotuberkulose, Neuroleues, Neuroborreliose, virale Enzephalitis
Malignome	ZNS-Lymphome
Andere	Mitochondriopathien (MELAS ³)

¹ Akute disseminierte/demyelinisierende Enzephalomyelitis

² Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy

³ Mitochondrial myopathy, encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes

wurden Anti-Endothel-Antikörper bei bis zu 25% der Susac-Patienten nachgewiesen; die pathophysiologische und diagnostische Bedeutung ist jedoch noch offen [5]. Schädel-MRI, retinale Fluoreszenzangiographie und Audiometrie gelten als entscheidende Zusatzdiagnostik und können auch subklinische Pathologien zeigen (typische Befunde Tab. 1). Weitere Zusatzdiagnostik dient dem Ausschluss von Differentialdiagnosen wie zum Beispiel demyelinisierenden ZNS-Erkrankungen (z.B. Multiple Sklerose), anderen zerebrovaskulären Erkrankungen oder infektiösen ZNS-Erkrankungen (Tab. 3).

Die Therapieempfehlungen basieren wegen der Seltenheit der Erkrankung auf kleineren Fallserien sowie aufgrund klinischer und histologischer Gemeinsamkeiten auf denen der Behandlung der juvenilen Dermatomyositis [2]. Im Vordergrund steht eine frühzeitige multivalente Immuntherapie mit Steroiden, Immunglobu-

linen, Cyclophosphamid (bei schweren Verläufen) oder Mycophenolat mofetil und einer Thrombozytenaggregationshemmung mit Acetylsalicylsäure [1, 4, 6]. Nach der akuten Phase sollte die immunsuppressive Therapie ausreichend lange erfolgen (z.B. orale Steroidtherapie bei langsamem Ausschleichen bis zu 2,5 Jahre, da es dann meist zu einem Abklingen der Krankheitsaktivität kommt). Der Verlauf ist variabel, es wurden monophasische, schubförmig-remittierende Formen sowie chronische Verläufe beschrieben.

Fazit

- Aufgrund der variablen klinischen Präsentation, die sich zu Beginn oft ohne das Vollbild der Trias subakute ZNS-Symptomatik, Retinaarterienastverschlüsse (*branch retinal artery occlusion*, BRAO) und Hörminderung zeigt, ist eine Frühdiagnose des Susac-Syndroms meist schwierig.
- Die rechtzeitige Diagnosestellung und adäquate Therapie, die sich zum Beispiel wesentlich von der MS-Therapie unterscheidet, ist jedoch entscheidend. Bei frühzeitigem Therapiebeginn ist die Prognose gut. Ansonsten hinterlassen die progredienten Gefäßverschlüsse irreversible Folgen. Kliniker verschiedener Fachrichtungen sollten diese seltene Erkrankung in die erweiterte Differentialdiagnose einer Vielzahl neurologischer, psychiatrischer, ophthalmologischer und otologischer Krankheiten einbeziehen.

Verdankung

Wir danken den Universitätskliniken für Neuroradiologie (Direktor Prof. Dr. med. J. Gralla) und für Ophthalmologie (Prof. Dr. Dr. Sebastian Wolf) des Inselspitals für das Bildmaterial. Informed consent des Patienten vorhanden.

Disclosure statement

Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Literatur

- 1 Rennebohm RM, Susac JO. Treatment of Susac's syndrome. *Journal of the neurological sciences*. 2007;257(1–2):215–20.
- 2 Dörr J, Jarius S, Wildemann B, Ringelstein E, Schwindt W, Deppe M, et al. Susac-Syndrom. *Der Nervenarzt*. 2011;82[10]:1250–63.
- 3 Rennebohm R, Susac JO, Egan RA, Daroff RB. Susac's Syndrome-update. *J Neurol Sci*. 2010; 15;299(1–2):86–91.
- 4 Dorr J, Krautwald S, Wildemann B, Jarius S, Ringelstein M, Duning T, et al. Characteristics of Susac syndrome: a review of all reported cases. *Nature reviews Neurology*. 2013;9[6]:307–16. doi: 10.1038/nrneuro.2013.82. PubMed PMID: 23628737.
- 5 Jarius S, Kleffner I, Dorr JM, Sastre-Garriga J, Illes Z, Eggenberger E, et al. Clinical, paraclinical and serological findings in Susac syndrome: an international multicenter study. *Journal of neuroinflammation*. 2014;11:46. doi: 10.1186/1742-2094-11-46. PubMed PMID: 24606999; PubMed Central PMCID: PMC3995917.
- 6 Klein M, Illies T, Georgi S, Rosenkranz T, Terborg C. Aggressive Immuntherapie beim Susac-Syndrom. *Der Nervenarzt*. 2009;80[12]:1502–5.

Korrespondenz:
Dr. med. Lara Chilver-Stainer
FMH Neurologie
Oberärztin
Akutbettenstation
Universitätsklinik für
Neurologie
Inselspital
CH-3010 Bern
Lara.Chilver-Stainer
[at]insel.ch