

M. Klein¹ · T. Illies^{1,2} · S. Georgi³ · T. Rosenkranz¹ · C. Terborg¹
¹ Abteilung für Neurologie, Asklepios Klinik St. Georg, Hamburg
² Klinik für Neuroradiologische Diagnostik und Intervention, Universitätskrankenhaus Eppendorf, Hamburg
³ HNO-Klinik, Asklepios Klinik St. Georg, Hamburg

Aggressive Immuntherapie beim Susac-Syndrom

Das Susac-Syndrom ist eine retino-ochleozerebrale Vaskulopathie, die durch die klinische Trias aus Enzephalopathie, Sehstörungen durch Astverschlüsse von Netzhautarterien und bilateralem Hörverlust charakterisiert ist und überwiegend Frauen im Alter zwischen 20 und 40 Jahren betrifft. Die Erstbeschreibung erfolgte 1979 durch J.O. Susac [10], obwohl Patienten mit ein oder zwei Komponenten des Syndroms schon früher beschrieben wurden [5, 12]. Mittlerweile liegen Berichte über knapp 100 Patienten v.a. aus den letzten 15 Jahren vor. Pathologisch wurde eine Mikrovaskulopathie präkapillärer zerebraler Arteriolen beschrieben [10, 4, 3]. Pathophysiologisch wird derzeit von einer autoimmun vermittelten Endotheliopathie mit konsekutiver

Ischämie ausgegangen, deren genaue Ätiologie nicht geklärt ist [6]. Die Therapie erfolgt empirisch mit Kortikosteroiden und weiteren Immuntherapeutika. Die erstmals 2007 veröffentlichten Therapieempfehlungen lehnen sich an die Leitlinien zur Behandlung der juvenilen Dermatomyositis an [6, 7].

Wir berichten über eine Patientin mit Susac-Syndrom, bei der es erst durch den Einsatz von Cyclophosphamid zu einer Kontrolle der Krankheitsaktivität kam und diskutieren die aktuellen Therapieempfehlungen.

Fallbeschreibung

Anfang November 2005 stellten sich bei der 36-jährigen, bis dahin gesunden Frau

holozepale Dauerkopfschmerzen ein. Eine ambulant durchgeführte kraniale Computertomographie (CCT) war unauffällig. Zunehmende Kopfschmerzen führten zu Schlafstörungen, Leistungsminde- rung, Übelkeit und Lichtscheu. Am Aufnahme- tag fiel eine Schwäche des rechten Beines auf. Bei der Schwester der Patientin bestand eine gesicherte, schubförmig verlaufende Multiple Sklerose.

Diagnostik

Bei Aufnahme war die Patientin schmerzgeplagt, afebril und in leicht reduziertem Allgemeinzustand, der internistische Befund war unauffällig. Das monopedale Hüpfen war rechts verplumpt, die Stehversuche waren unsicher und es fand sich eine Pallhypästhesie der Großzehen- grundgelenke beidseits (4/8). Psychopa-

Tab. 1 Adaptierte schematische Darstellung der Therapieempfehlungen nach Rennebohm [7]

Medikament	1. Woche	2. Woche	3. Woche	4. Woche	Ab 5. Woche
1. Steroide	3×1 g Methylprednison i.v.	60–80 mg Prednisolon p.o. einmal täglich			Ausschleichen um 10% alle 2 Wochen bis 20 mg, danach um 10% alle 4 Wochen
2. Intravenöse Immunglobuline	2 g/kg KG		(Schwere Fälle: für die ersten 2 Monate alle 2 Wochen)		Alle 4 Wochen 2 g/kg KG für insgesamt 6 Monate
3. Cyclophosphamid oder	1×750 mg/m ²	–/–	–/–	–/–	Alle 4 Wochen für insgesamt 7 Monate, danach Mycophenolat Mofetil oder weiter Cyclophosphamid alle 3 Monate für 2 Jahre
3. Mycophenolat Mofetil plus	500 mg 2-mal täglich	750 mg 2-mal täglich	1000 mg 2-mal täglich	Ggf. wöchentlich weiter steigern bis 1000 mg 3-mal täglich	Therapie für 2,5 Jahre fortführen
Methotrexat	15–20 mg/Woche p.o., s.c. oder i.v. während der gesamten Dauer der Mycophenolat-Mofetil-Therapie				
4. Acetylsalicylsäure	100 mg einmal täglich				

thologisch zeigte sich eine deutliche Verlangsamung.

Das Aufnahmelabor war unauffällig. Im Liquor zeigte sich eine lymphozytäre Pleozytose von 8 Zellen/ μl mit deutlicher Schrankenstörung (Albuminquotient $30,7 \times 10^{-3}$) ohne autochthone Immunglobulinsynthese oder oligoklonale Banden. Die umfangreiche serologische, molekular- und mikrobiologische Erregerdiagnostik war negativ. Die Suralisneurographie, VEP (visuell evozierten Potenziale), Tibialis-SEP (sوماتосensibel evozierten Potenziale), MEP (motorisch evozierten Potenziale) und ein Thorax-CT waren regelrecht.

Das MRT ergab in den T₂- und FLAIR-Sequenzen multiple kleinfleckige hyperintense Signalveränderungen im supratentoriellen Marklager, im Balken, den Kleinhirnhemisphären und im Hirnstamm ohne Gadolinium-Enhancement (■ Abb. 1a).

Therapie

Unter der Annahme einer nicht erregerbedingten Enzephalitis erfolgte eine Therapie mit 500 mg Prednisolon i.v. über 3 Tage, worunter sämtliche Symptome schnell rückläufig waren. Fünf Tage später kam es erneut zu starken Kopfschmerzen und einem Psychosyndrom mit Antriebsminderung, Affektverflachung und räumlicher Orientierungsstörung. Das MRT war unverändert und die Symptomatik besserte sich erneut unter 500 mg Prednisolon i.v. über 5 Tage.

Während der Steroidtherapie kam es über Nacht zu einer Hypakusis rechts, die sich im Audiogramm als Innenohrschwerhörigkeit im Tieftonbereich darstellte (■ Abb. 1b). Die daraufhin sofort angefertigte Funduskopie zeigte multiple Gefäßabbrüche retinaler Arterien beidseits mit korrespondierenden Gesichtsfeldausfällen (■ Abb. 1c).

Unter 100 mg Prednisolon p.o. und 100 mg Acetylsalicylsäure p.o. traten zunächst keine neuen enzephalopathischen Symptome auf. Fünf Wochen nach Erstaufnahme wurde die Prednisolondosis auf 75 mg reduziert, darunter kam es nach 7 Tagen zu einer erneuten schweren Enzephalopathie mit Hypakusis links und neuen Herden im MRT, sodass Cyclophos-

Zusammenfassung · Summary

Nervenarzt 2009 · 80:1502–1505 DOI 10.1007/s00115-009-2866-2
© Springer Medizin Verlag 2009

M. Klein · T. Illies · S. Georgi · T. Rosenkranz · C. Terborg
Aggressive Immuntherapie beim Susac-Syndrom

Zusammenfassung

Das Susac-Syndrom ist eine seltene, aber wichtige Differenzialdiagnose der nicht erregerbedingten Enzephalitis bei jungen Patientinnen mit fokalen Ausfällen und magnetresonanztomographischen Veränderungen der weißen Substanz. Wir berichten über eine 36-jährige Patientin mit den Zeichen einer Enzephalopathie und einer Parese des rechten Beines, bei der sich im MRT multiple Signalstörungen im Marklager und Balken zeigten. Wenig später kam es zu einer Innenohrschwerhörigkeit rechts, ophthalmoskopisch fanden sich Astverschlüsse von Netzhautarterien, sodass die Diagnose einer retinokochleocerebralen Vasculopathie oder Susac-Syndrom gestellt wurde. Die Immunthe-

rapie musste bei wiederholten Verschlechterungen nach Steroidreduktion immer weiter eskaliert werden. Schließlich gelang eine Kontrolle der Krankheitsaktivität durch 4-wöchige, hochdosierte Cyclophosphamidgaben. Ausgehend von klinischen und histologischen Gemeinsamkeiten mit der juvenilen Dermatomyositis (JDM) sind vor kurzem Therapieempfehlungen zum Susac-Syndrom erschienen, die sich an denen für die JDM orientieren. Wir diskutieren diese Empfehlungen vor dem Hintergrund des vorgestellten Falles.

Schlüsselwörter

Susac-Syndrom · Retina · Cochlea · Juvenile Dermatomyositis · Immuntherapie

Aggressive immunotherapy in Susac's syndrome

Summary

Susac's syndrome is a rare but important differential diagnosis of aseptic encephalitis of young women with focal neurological deficits and white matter lesions on cerebral MRI. We report on a previously healthy 36-year-old woman who presented with encephalopathy, central weakness of her right leg and multiple white matter lesions on MRI. Shortly thereafter, inner ear deafness developed and funduscopy revealed occlusions of branch retinal arteries. A diagnosis of retino-cochlear-cerebral vasculopathy or Susac's syndrome was established and steroid-based immunotherapy with high-dose corticosteroids was initiated. Steroid reduction led to repeated clinical worsening, so that immunotherapy

was sequentially escalated. Finally, high-dose cyclophosphamide every 4 weeks led to sufficient control of disease activity. Recent publications have argued for an early and aggressive immunosuppression in Susac's syndrome based on clinical and histological similarities with juvenile dermatomyositis, where such a regimen has already been established. We report on these treatment guidelines with respect to the current literature and the case presented.

Keywords

Multiple sclerosis · Retina · Cochlea · Dermatomyositis, childhood form · Immunotherapy

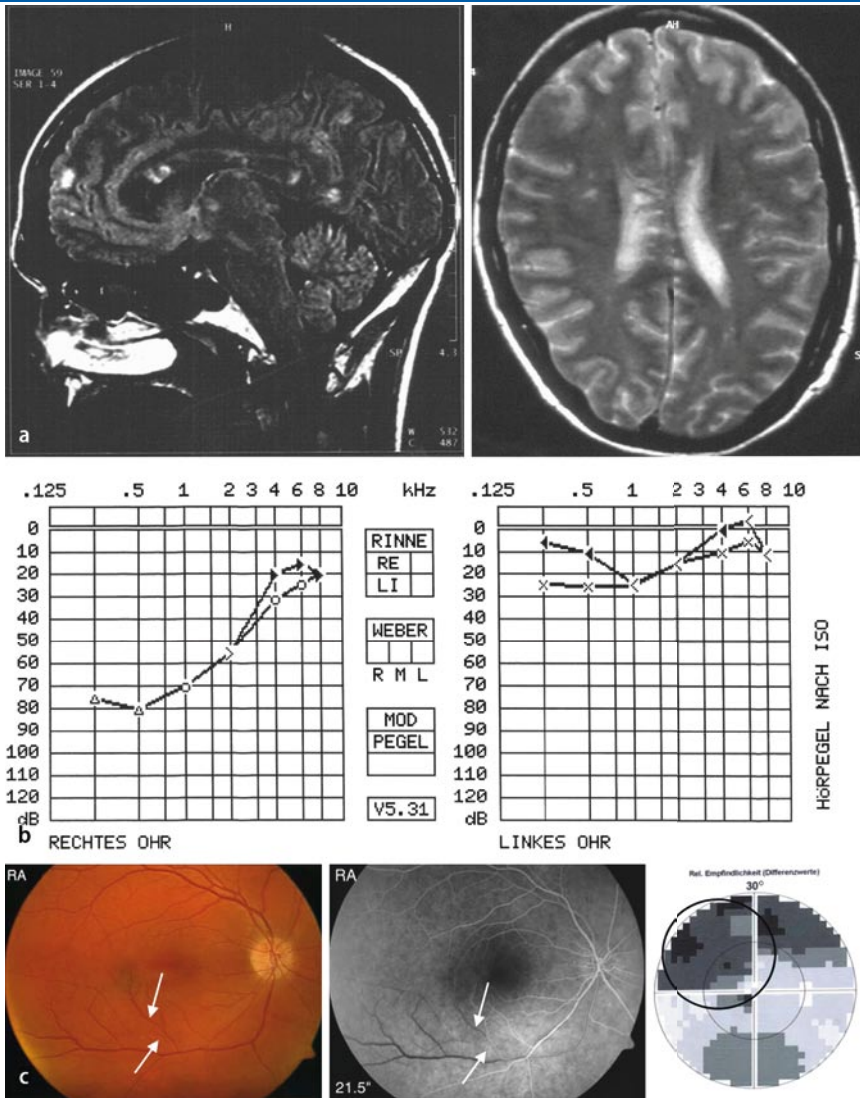


Abb. 1 **a** MRT in FLAIR-Wichtung sagittal (links), T2-Wichtung axial (rechts). **b** Tonschwellenaudiometrie. **c** Funduskopie, Fluoreszenzangiographie (Pfeile zeigen Astverschlüsse) und Goldmann-Perimetrie des rechten Auges (Kreis markiert korrespondierende Gesichtsfeldausfälle). Mit freundlicher Genehmigung der Abteilung für Augenheilkunde, Asklepios Klinik Barmbek, Hamburg

phamid 2-malig mit je 1000 mg eingesetzt wurde. Auch darunter war eine Steroidreduktion nicht möglich, und es kam zu einem Cushing-Syndrom mit Myopathie, Osteoporose und mehreren Wirbelkörperpontanfrakturen. Erst nach Dosiserhöhung von Cyclophosphamid (insgesamt 8-mal 750 mg/m² Körperoberfläche) und einmaliger Gabe von Immunglobulinen (2 g/kg Körpergewicht) konnte allmählich die Steroiddosis reduziert werden. Neun Monate nach Beginn der Cyclophosphamidtherapie erfolgte die Umstellung auf Azathioprin (175 mg/Tag) und die Beendigung der Steroid- und Cyclophosphamidtherapie.

Im weiteren Verlauf traten keine neuen Symptome auf, die Hörstörung wurde von

der Therapieeskalation nicht beeinflusst. Klinisch besteht eine leichte spastische Gangstörung, eine Dranginkontinenz, eine Anakusis rechts und Hypakusis links, ein Visus von rechts 0,3 und links 0,8 und ein Gesichtsfeldausfall nach rechts nasal oben. Die Patientin ist berentet, lebt aber selbstständig mit ihren Kindern im eigenen Haushalt. Nach 23 Monaten beendete die Patientin auf eigenen Wunsch die Azathioprintherapie und ist bisher klinisch und bildmorphologisch ohne Progression.

Diskussion

Das Susac-Syndrom ist eine seltene, nicht erbliche Erkrankung von Gehirn, Netz-

haut und Innenohr auf dem Boden einer immunologisch vermittelten Vaskulopathie, die zu rezidivierenden ischämischen Läsionen führt. Es sind überwiegend junge Frauen betroffen, das Geschlechterverhältnis liegt bei etwa 3:1, das Erkrankungsalter zwischen 9 und 72 Jahren [7]. Eine Assoziation mit einer Verwandten 1. Grades mit klinisch gesicherter Autoimmunerkrankung des Zentralnervensystems wurde bisher noch nicht berichtet.

Eine frühe Immuntherapie kann die Progression verzögern, allerdings findet sich die charakteristische klinische Trias aus Enzephalopathie, Schwerhörigkeit und Gesichtsfelddefekten erst im Verlauf und liegt zu Beginn der Erkrankung nur bei weniger als 5% der Patienten vor. Dies kann die rasche Diagnose und Immuntherapie verzögern. Häufig treten zu Beginn der Erkrankung ein akutes Psychosyndrom oder fokale neurologische Störungen auf, die differenzialdiagnostisch vieldeutig sind [9, 13]. Nach weiteren, charakteristischen Symptomen muss dann aktiv gesucht werden. Für die Diagnose eines Susac-Syndroms spricht ein MRT-Befund, der immer pathologisch ist und einige Parallelen zu MS-typischen Läsionen aufweist [11]. Im Liquor findet sich in der Akutphase oft eine deutliche Eiweißserhöhung bei allenfalls geringer lymphozytärer Pleozytose [9]. Das Audiogramm zeigt meist eine Schallempfindungsschwerhörigkeit im Tieftönenbereich, da vermutlich der Apex der Cochlea für Mikroinfarkte besonders vulnerabel ist [1]. Die Pathophysiologie des Susac-Syndroms ist nicht geklärt und optische Untersuchungen fehlen bisher. In den Fällen, die einer Hirnbiopsie unterzogen wurden, werden mikroangiopathische Veränderungen präkapillärer Arteriolen und Mikroinfarkte von Kortex und weißer Substanz beschrieben [3, 4, 10]. Jüngere Untersuchungen legen eine immunmedierte Endotheliopathie als Ursache nahe [7].

Zur Therapie des Susac-Syndroms wird vornehmlich eine Immunsuppression mit Steroiden z. B. als Steroidpuls-therapie verwendet, bei schweren Verläufen werden ergänzend Cyclophosphamid, Immunglobuline, Mycophenolat Mofetil oder kürzlich auch Rituximab eingesetzt. Wegen zu kleiner Fallzahlen wurden bis-

her keine prospektiven randomisierten Studien durchgeführt. Die aktuellen Empfehlungen von Rennebohm und Susac orientieren sich an der Therapie der juvenilen Form der Dermatomyositis (JDM) [6, 7], die klinische, pathologische und pathophysiologische Parallelen zum Susac-Syndrom aufweist.

Für Patienten mit JDM wurde gezeigt, dass eine frühe, aggressive und nachhaltige Immunsuppression zu deutlich verminderter Calcinosis generalis und damit zu einem verbesserten Outcome führt [2]. Aufgrund der beim Susac-Syndrom im Vergleich zur JDM geringeren Ischämietoleranz der betroffenen Gewebe wird daher für das Susac-Syndrom eine mindestens ebenso aggressive Immunsuppression empfohlen (■ Tab. 1). In einem kürzlich erschienenen Fallbericht einer 16-jährigen Patientin mit enzephalopathisch betontem Susac-Syndrom erwies sich diese Empfehlung als erfolgreich [8].

Fazit für die Praxis

Beim Susac-Syndrom handelt es sich um eine mittels aggressiver Immuntherapie potenziell gut beherrschbare Erkrankung von Gehirn, Netzhaut und Innenohr. Da die komplette Trias der Symptome häufig erst im Verlauf auftritt, ist es wichtig, bei unklarer zerebraler Symptomatik bei jungen Frauen frühzeitig auch eine Tonschwellenaudiometrie und eine Funduskopie anfertigen zu lassen. Die kürzlich veröffentlichten Therapieempfehlungen basieren wegen der Seltenheit der Störung auf kleineren Fallserien und der vermuteten pathophysiologischen Nähe des Susac-Syndroms zur besser untersuchten juvenilen Dermatomyositis. Kernpunkt der Therapie ist eine frühzeitige multivalente Immuntherapie mit Steroiden, intravenösen Immunglobulinen und Cyclophosphamid oder Mycophenolat Mofetil plus Acetylsalicylsäure.

Korrespondenzadresse

Dr. M. Klein



Abteilung für Neurologie,
Asklepios Klinik St. Georg,
Lohmühlenstraße 5,
20099 Hamburg
m.klein@asklepios.com

Danksagung. Wir danken Prof. Dr. von Domarus von der Abteilung für Augenheilkunde der Asklepios Klinik Barmbek, Hamburg, für die freundliche Überlassung der augenärztlichen Befunde.

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Aubart-Cohen F, Klein I, Alexandra J-F et al (2007) Long-term outcome in Susac syndrome. *Medicine (Baltimore)* 86:93–102
2. Fisler RE, Liang MG, Fuhlbrigge RC et al (2002) Aggressive management of juvenile dermatomyositis results in improved outcome and decreased incidence of calcinosis. *J Am Acad Dermatol* 47:505–511
3. Fox RJ, Costello F, Judkins AR et al (2006) Treatment of Susac syndrome with gamma globulin and corticosteroids. *J Neurol Sci* 251:17–20
4. Petty GW, Engel AG, Younge BR et al (1998) Retinocochleocerebral vasculopathy. *Medicine (Baltimore)* 77:12–40
5. Pfaffenbach DD, Hollenhorst RW (1973) Microangiopathy of the retinal arterioles. *JAMA* 30,225(5):480–483
6. Rennebohm R, Susac JO (2007) Treatment of Susac's syndrome. *J Neurol Sci* 257:215–220
7. Rennebohm RM, Egan RA, Susac JO (2008) Treatment of Susac's syndrome. *Curr Treat Options Neurol* 10:67–74
8. Rennebohm RM, Lubow M, Rusin J et al (2008) Aggressive immunosuppressive treatment of Susac's syndrome in an adolescent: using treatment of dermatomyositis as a model. *Pediatr Rheumatol Online J* 29(6):3
9. Susac JO, Egan RA, Rennebohm R, Lubow M (2007) Susac's Syndrome 1975–2005: Microangiopathy/autoimmune endotheliopathy. *J Neurol Sci* 257:270–272
10. Susac JO, Hardman JM, Selhorst JB (1979) Microangiopathy of the brain and retina. *Neurology* 29(3):313–316
11. Susac JO, Murtagh FR, Egan RA et al (2003) MRI findings in Susac's syndrome. *Neurology* 61:1782–1787
12. Weidauer H, Tenner A (1973) Hörsturz beiderseits in Verbindung mit doppelseitigen transitorischen Astverschlüssen des Auges. *Z Laryngol Rhinol Otol* 52(2):121–128
13. Winterholler M, Lang C, Schönherr U et al (2000) Das Susac-Syndrom – eine retinokochleozerebrale Angiopathie. *Fortschr Neurol Psychiat* 68:475–481

Hier steht eine Anzeige.

 Springer