

<https://doi.org/10.17116/jnevro20191192252>

## Синдром Сусака, обзор и описание клинического случая

И.Ю. ВЕРГУНОВА<sup>1</sup>, Н.А. МАЛКОВА<sup>1, 2\*</sup> Д.С. КОРОБКО<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ НСО «Новосибирская областная клиническая больница», Новосибирск, Россия, <sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия

Синдром Сусака (СС) — крайне редкое неврологическое расстройство, характеризующееся симптомами клинической триады: энцефалопатия, ретинопатия и снижение слуха. Эти нарушения возникают из-за микроангиопатии сосудов, кровоснабжающих головной мозг, сетчатку и улитку. СС чаще наблюдается у молодых женщин. В статье представлен обзор литературы, посвященной вопросам диагностики и лечения СС, и клиническое наблюдение пациенток с классическими признаками триады заболевания.

**Ключевые слова:** синдром Сусака, диагностика, лечение, прогноз.

### Susac syndrome, review and clinical case

I.YU. VERGUNOVA, N.A. MALKOVA, D.S. KOROBKO

Novosibirsk Regional Clinical Hospital, Novosibirsk, Russia; Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

Susac syndrome (SS) is an extremely rare neurological disorder characterized by symptoms of a clinical triad: encephalopathy, retinopathy and hearing loss. These problems arise from the microangiopathy of blood vessels that supply blood to the brain, the retina and the cochlea. SS is more common in young women. The authors present a literature review on the diagnosis and treatment of SS and the clinical observation of patients with classic signs of the disease triad.

**Keywords:** Susac syndrome, diagnosis, treatment, prognosis.

Синдром Сусака (СС) — крайне редкое неврологическое расстройство неуточненной этиологии, поражающее артериолы улитки, сетчатки и головного мозга, которым болеют преимущественно молодые женщины. Васкулит (микроангиопатия), вероятно, имеет аутоиммунную природу [1], что подтверждается воспалительными изменениями мозга, сетчатки, улитки, наличием неспецифических антител (АТ) к эндотелиальным клеткам у  $1/3$  больных [2], ответом на иммуномодулирующую терапию. Заболевание характеризуется триадой симптомов, включающей в себя окклюзию ветвей артерий сетчатки, энцефалопатию и глухоту. Однако на ранних стадиях могут присутствовать не все признаки триады, что значительно осложняет диагностику.

С момента первого описания синдрома в 1979 г. в мире было зарегистрировано 304 случая СС [3], а по данным I. Vodopivec и соавт. [4] от декабря 2016 г. — 405 случаев. СС чаще развивается у пациентов в возрасте 16–40 лет, в 3,5 раза чаще у женщин, чем у мужчин [3]. Патогенез СС остается неясным. Предполагается роль аутоиммунных механизмов, вазоспазма, коагулопатии и вирусных инфекций, однако она остается недоказанной [4, 5]. Инфекционные забо-

левания до дебюта СС отмечены в 19 случаях [2], хотя инфекционный агент как триггер заболевания считается маловероятным [6].

#### Клиническая картина

R. Rennebohm и соавт. [1] предложили выделить три основных варианта течения болезни: монофазное, мультифазное и хроническое прогрессирующее.

Монофазное течение с активным периодом до 2 лет — наиболее частый вариант СС. В большинстве случаев процесс самопроизвольно купируется в течение 1–2 лет и больше не возобновляется. Выраженность симптомов на протяжении болезни может широко варьировать, у пациентов могут развиваться множественные эпизоды энцефалопатии, окклюзии сосудов сетчатки или снижения слуха.

При мультифазном течении обострения могут наступать через 10 лет и более от дебюта СС. В небольшом числе случаев у пациентов отмечаются обострения заболевания в период более 2 лет с ремиссиями между обострениями. У части пациентов заболевание остается постоянно активным (с колебаниями симптомов) на протяжении 2 лет и более.

\*e-mail: yadan1@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-1255-8525>

Тот факт, что только у 13% пациентов с СС в дебюте заболевания наблюдалась характерная клиническая триада [3], имеет большое значение, поскольку опровергает теорию о том, что начало заболевания всегда включает в себя появление нарушений ЦНС, вовлечение внутреннего уха и окклюзии сосудов сетчатки. Предположение о том, что наличие полной триады необходимо для окончательного диагноза СС, вероятно, является основной причиной ошибочной диагностики.

Головная боль — наиболее распространенный (80% случаев) начальный симптом СС — может появиться за несколько месяцев до развития других симптомов. Энцефалопатия в большинстве (75%) случаев проявляется психическими нарушениями [7]. Наиболее частыми являются изменения поведения, паранойя, когнитивные нарушения, снижение памяти, рассеянность и быстрое развитие деменции. Эти симптомы сопровождаются различной очаговой неврологической патологией, которая, как правило, помогает отличить энцефалопатию от истинного психического заболевания.

Характерными для пациентов с СС являются окклюзии ветвей артерии сетчатки (Branch retinal artery occlusion — BRAO), проявляющиеся в виде внезапной потери зрения, затуманенного зрения, ограничения полей зрения. Пациенты с BRAO могут отмечать фотопсии, скотомы, иногда — мерцающие скотомы. Если BRAO отсутствуют в дебюте заболевания, больному должны проводиться частые осмотры сетчатки глаза. BRAO могут возникнуть в любое время: до, во время или после развития энцефалопатии.

Потеря слуха может быть одно- или двусторонней и, как правило, асимметричной, с нарушением преимущественно в низко- и среднечастотных диапазонах, что влияет на ухудшение распознавания речи [8]. Патологические изменения, локализованные в перепончатом лабиринте, характеризуются выраженным головокружением, размашистым нистагмом.

Описан ряд случаев, когда кроме классической триады СС, у больных развивались поражения мышц, суставов, возникали кожные проявления. Ливедо следует рассматривать в качестве потенциального первого возможного признака болезни [9]. Однако ливедо из-за бессимптомного проявления может быть не диагностировано у пациентов с энцефалопатией при СС.

## Диагностика

Учитывая отсутствие надежных биомаркеров, диагноз СС устанавливается главным образом на основании клинических симптомов, радиологических критериев и характерных особенностей при флюоресцентной ангиографии сетчатки глаза (ФАСГ). Триада энцефалопатии, нейросенсорной тугоухости и BRAO считается патогномоничной для СС.

Характерными МРТ-признаками является поражение центральных участков мозолистого тела и зоны инфарктов в головном мозге. Также могут вовлекаться мозжечок, его ножки, ствол мозга и таламус. Глубокое серое вещество бывает изменено в 70% случаев, мягкая и паутинная оболочки мозга — в 33% [10]. При энцефалопатии при СС всегда поражается мозолистое тело и по данным МРТ выявляются характерные, от небольших до довольно крупных, круглые очаги (похожие на снежки) на сагиттальной T2-FLAIR-проекции и линейные дефекты (так называемые «спицы», «сосульки») в центральных отделах мозолистого тела. Когда острые очаги регрессируют, на их месте происходит кистозная трансформация, образуются «дыры» в центральной части мозолистого тела, хорошо различимые гипоинтенсивные очаги на сагиттальных T1-взвешенных изображениях. В мягкой и паутинной оболочках головного мозга может выявляться накопление контрастного вещества, хорошо различимое на аксиальных T1-изображениях. Эти характеристики считаются типичными для СС и не встречаются при рассеянном склерозе (РС) или острым рассеянном энцефаломиелите.

В отличие от демиелинизирующих заболеваний, при СС поражаются, как правило, центральные отделы мозолистого тела, а также глубинное серое вещество, что практически никогда не встречается при РС. Очаги часто могут быть выявлены на диффузионно-взвешенном изображении (DWI) при МРТ в виде гиперинтенсивных участков (так называемые «нити жемчуга») во внутренней капсуле и множественных поражений в колоне и валике мозолистого тела. «Нити жемчуга» можно увидеть на DWI МРТ до того, как они начнут хорошо визуализироваться на аксиальных снимках в режиме FLAIR. Сочетание типичных поражений центральной части мозолистого тела и «нитей жемчуга» во внутренней капсуле патогномоничны для СС. Черепные нервы не поражаются при СС, также для заболевания не характерно поражение спинного мозга [10]. Был описан [11] только один случай поражения спинного мозга при СС.

Тот факт, что BRAO были обнаружены у 99% пациентов с СС, подчеркивает роль ФАСГ при подозрении на СС. При выполнении ФАСГ наиболее характерными признаками СС являются окклюзии ветвей артерии сетчатки, гиперфлюоресценция стенок артериол, наличие «затекания» флуоресцеина, отсутствие воспалительных изменений, связанных с окклюзией артериол сетчатки, и нормальная циркуляция хориоидеи [12].

Аудиометрия помогает выявить сенсоневральную тугоухость. У пациента с энцефалопатией довольно сложно адекватно оценить данные аудиометрии, в таком случае необходимо провести исследование акустических стволовых вызванных потенциалов, которые позволяют выявить потерю пика I (ответ слухового нерва).

Рекомендации по лечению СС в зависимости от тяжести вовлечения ЦНС

Treatment Guidelines according to severity of CNS Involvement [13]

Пункт	Препарат	Степень тяжести поражения ЦНС			
		крайне тяжелое	тяжелое	средней тяжести	легкое
A	ГКС	ВВМП 1 г/сут 3–7 сут, затем ПРЕД 1 мг/кг/сут (до 80 мг) 4 нед, затем снижение дозы ПРЕД +	ВВМП 1 г/сут 3–7 сут, затем ПРЕД 1 мг/кг/сут (до 80 мг) 4 нед, затем снижение дозы ПРЕД +	ВВМП 1 г/сут 3–7 сут, затем ПРЕД 1 мг/кг/сут (до 80 мг) 4 нед, затем снижение дозы ПРЕД +	ВВМП необязательно, ПРЕД 1 мг/кг/сут (до 80 мг) 4 нед, затем снижение дозы ПРЕД +
B	ВВИГ	2 г/кг в течение 2 сут, затем 1 г/кг 1 раз в 2 нед до стабилизации, затем 1,5 г/кг 1 раз в 3 нед при стабильности, затем 2 г/кг 1 раз в 4 нед в течение 6 мес, затем 1 г/кг 1 раз в 4 нед не менее 6 мес +	2 г/кг в течение 2 сут, затем 1 г/кг 1 раз в 2 нед до стабилизации, затем 1,5 г/кг 1 раз в 3 нед при стабильности, затем 2 г/кг 1 раз в 4 нед в течение 6 мес, затем 1 г/кг 1 раз в 4 нед не менее 6 мес +	2 г/кг в течение 2 сут, затем 1 г/кг 1 раз в 2 нед* до стабилизации, затем 1,5 г/кг 1 раз в 3 нед при стабильности, затем 2 г/кг 1 раз в 4 нед в течение 6 мес, затем 1 г/кг 1 раз в 4 нед не менее 6 мес (*возможен переход к схеме 1 раз в 4 нед+)	2 г/кг в течение 2 сут, затем 1 г/кг каждые 4 нед в течение 6–12 мес +
C	ЦФ	ВВЦФ 10–15 мг/кг дважды 1 раз в 2 нед. При улучшении или противопоказаниях к ЦФ переходят к пункту D. Если без улучшения: внутривенно ЦФ 10–15 мг/кг 1 раз в 2 нед, затем 10–15 мг/кг трижды 1 раз в 3 нед, затем 10–15 мг/кг 1–3 введения 1 раз в 4 нед, затем назначение ММФ или ММФ+ТАК (пункт D) +	ВВЦФ необязательно (возможно использование по схеме крайне тяжелого) или переход к пункту D +	ВВЦФ не требуется, переходят к пункту D +	
D	ММФ			2 г/сут не менее 2 лет +	2 г/сут не менее 2 лет +
	ММФ или ММФ+ТАК ММФ	2 г/сут (если применяют отдельно) или: ММФ 1 г/сут + ТАК 4 мг/сут до стабилизации, затем только ММФ не менее 2 лет +	2 г/сут (если применяют отдельно) или: ММФ 1 г/сут + ТАК 4 мг/сут до стабилизации, затем только ММФ не менее 2 лет +		
E	РТМ	1 г дважды через 2 нед, затем через 4–6 мес, затем через 6 мес при необходимости	1 г дважды через 2 нед, затем через 4–6 мес, затем через 6 мес при необходимости	Необязательно, но предпочтительно РТМ 1 г дважды через 2 нед, затем через 4–6 мес, затем через 6 мес при необходимости	Необязательно; как правило, не используют. РТМ 1 г дважды через 2 нед, затем через 4–6 мес

Примечание. ГКС — глюкокортикостероиды; ВВМП — внутривенный метилпреднизолон; ПРЕД — преднизолон; ВВИГ — внутривенный иммуноглобулин; ЦФ — циклофосфан; ММФ — микофенолата мофетил; ТАК — такролимус; РТМ — ритуксимаб.

**Лечение**

В январе 2018 г. R. Rennebohm и соавт. [13], основываясь на накопленном клиническом опыте лечения относительно крупной когорты пациентов, опубликовали рекомендации по лечению СС в зависимости от степени тяжести вовлечения ЦНС (см. таблицу).

**Собственное наблюдение**

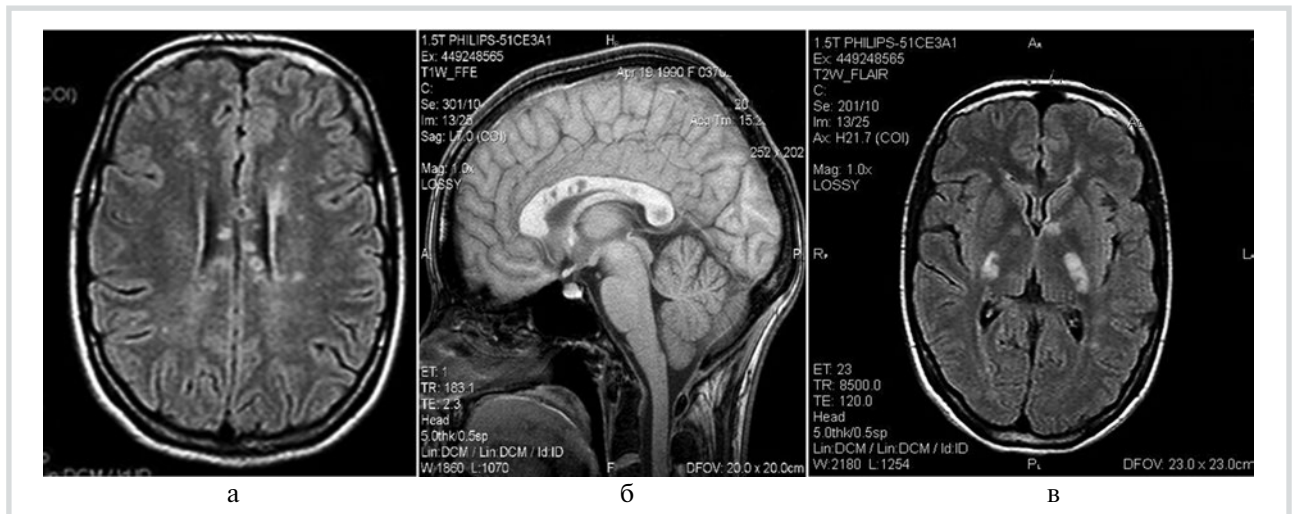
За последние 5 лет в Новосибирском центре рассеянного склероза и других аутоиммунных заболеваний нервной системы (НЦРС и АУЗНС) было диагностировано 4 случая СС с различными симптомами дебюта, типом течения и степенью тяжести, а также различной тактикой ведения и ответом на проводимую терапию. Приводим описание одного из

них, характеризующееся рядом клинических особенностей.

Пациентка Е., русская, 23 лет. Обратилась в апреле 2014 г. с жалобами на головную боль, нарушение ориентации в пространстве, шаткость при ходьбе, частые падения, слабость в правой кисти, слабость в ногах, плохую память на текущие события (часто путает дни, события).

Из анамнеза жизни: значимых перенесенных и сопутствующих заболеваний, включая туберкулез и гепатиты, не было. Образование высшее юридическое. Наследственных заболеваний в семье не отмечено.

Из анамнеза заболевания известно, что с ноября 2013 г. пациентку беспокоила головная боль диффузного характера, появились плаксивость, снижение



**Рис. 1.** МРТ головного мозга больной Е.

а — на сагиттальном срезе в режиме Т1 во всех отделах мозолистого тела наблюдаются гипоинтенсивные очаги; б — на аксиальном срезе в режиме FLAIR множественные очаги в мозолистом теле с гипоинтенсивным сигналом из центра («кистозная трансформация»); в — на аксиальном срезе выявляются гиперинтенсивные очаги в режиме FLAIR в области внутренней капсулы («жемчужное ожерелье»).

**Fig 1.** MRI brain.

а — sagittal T2 FLAIR (fluid attenuated inversion recovery) sequence, showing multiple hypointense lesions in the corpus callosum (hole); б — axial T2 FLAIR (fluid attenuated inversion recovery) sequence, showing multiple hypointense lesions in the corpus callosum (hole), cystic transformation of lesions; в — axial T2 FLAIR (fluid attenuated inversion recovery) sequence, showing hyperintense lesions in capsula interna (string of pearls).

эмоционального фона. 23 марта 2014 г. возникли резкая головная боль, шаткость при ходьбе, головокружение, тошнота, рвота. Через сутки присоединилась выраженная общая слабость, слабость в правой ноге, руке, не смогла встать с кровати. 25 марта госпитализирована в стационар по месту жительства, установлен диагноз РС. Проведена терапия дексаметазоном внутривенно с положительной динамикой в виде нарастания силы в ногах, но сохранялись эмоционально-волевые нарушения. Пациентка 14 апреля 2014 г. была консультирована в НЦРС и АУЗНС, где было принято решение о госпитализации. При поступлении: со стороны внутренних органов без особенностей. В неврологическом статусе: центральный тетрапарез (больше в ногах — 3 б), мозжечковая атаксия, нарушение функций тазовых органов по центральному типу, псевдобульбарный синдром, насильственные плач и смех.

При консультировании психиатром у больной выявлено аментивное расстройство. При осмотре глазного дна: диски зрительного нерва бледно-розовые, четкие границы. Исследование общего анализа крови, мочи — без патологии.

Исследование цереброспинальной жидкости — общий анализ, биохимический анализ — норма, полимеразная цепная реакция, иммуноферментный анализ — отрицательные. Исследование крови на маркеры ревматических заболеваний, болезни соединительной ткани, гепатиты В, С, ВИЧ — без патологических изменений.

По данным МРТ головного мозга: многочисленные супра- и инфратенториальные очаги измененного МР-сигнала в центральных отделах мозолисто-

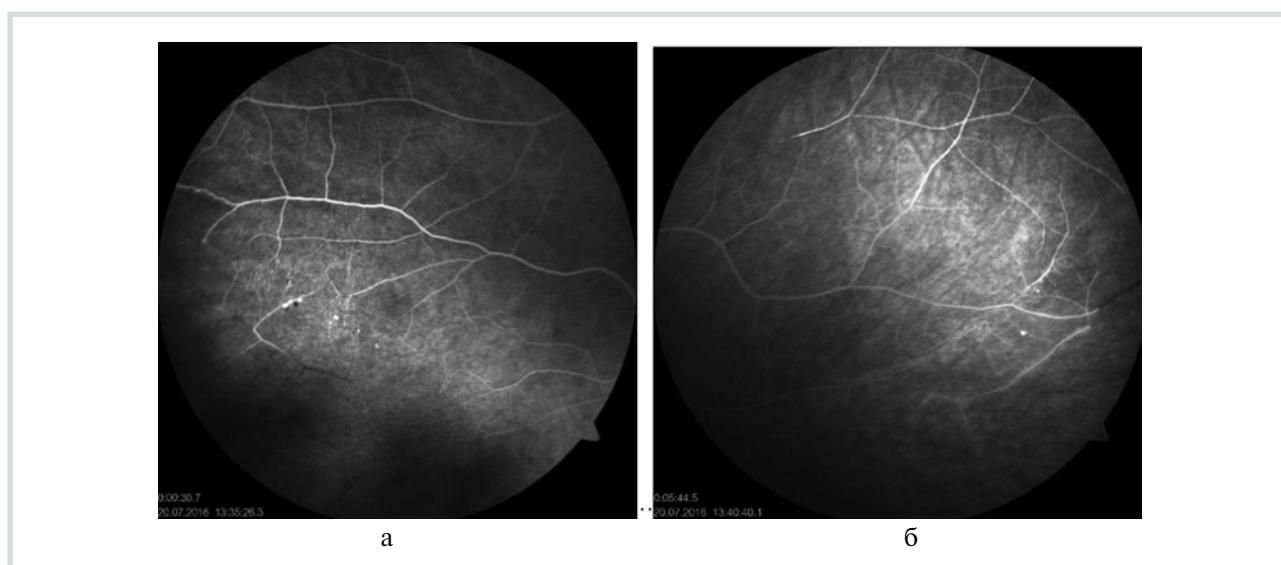
го тела, не накапливающие контрастное вещество (рис. 1). При МРТ шейного отдела спинного мозга патологии не выявлено.

При госпитализации исключены нейроинфекции, системные васкулиты, рассеянный склероз. Был установлен диагноз: изолированный церебральный васкулит. Проведено 3 курса внутривенной терапии — циклофосфан 1200 мг с интервалами 1 мес. Состояние больной после первого курса начало улучшаться. В течение 1 года состояние оставалось стабильным. В марте 2015 г. пациентка стала отмечать выраженную головную боль, нарастание шаткости при ходьбе, слабость в ногах, больше в правой. По данным контрольной МРТ: появление новых очагов, не накапливающих контрастное вещество. Также впервые отметила снижение слуха. Сурдологом диагностирована правосторонняя сенсоневральная тугоухость 2-й степени. Пациентке проведен 4-й курс лечения циклофосфаном с положительной динамикой.

В марте 2016 г. — обострение: слабость в ногах, шаткость при ходьбе. Проведен 5-й курс циклофосфана. Назначена терапия метипредом *per os* по 40 мг через сутки. В апреле 2016 г. выполнена ФАСГ: на периферии в наружном секторе на правом глазу — единичные микроаневризмы. На левом — единичные сосуды неравномерного калибра, ход их прерывистый, единичные микроаневризмы (рис. 2). Пропотевание красителя через стенку.

Учитывая наличие у пациентки энцефалопатии, нейросенсорной тугоухости, изменений на глазном дне, выявленных при ФАСГ, был установлен диагноз: ретино-кохлео-церебральная микроангиопатия.





**Рис. 2.** ФАСГ больной Е. — микроаневризмы, прерывистый ход сосудов, пропотевание красителя через стенку сосудов.  
а — правый глаз; б — левый глаз.

**Fig. 2.** Fluorescein angiogram (FA), microaneurysms, intermittent vascular, leakage.

На фоне терапии до сентября 2016 г. состояние было стабильным. Затем — ухудшение в виде возобновления головной боли, слабости в ногах, затруднений при ходьбе. В сентябре проведен 6-й курс терапии циклофосфаном. Доза метилпреднизолона постепенно снижена до 24 мг/сут. В апреле 2017 г. — ухудшение (усиление головных болей, слабости в ногах, атаксии). Проведен курс внутривенного введения метилпреднизолона по 1000 мг (5 введений).

В настоящее время: умеренно выраженный тетрапарез, умеренная атаксия при выполнении координаторных проб. МРТ головного мозга от февраля 2018 г.: без отрицательной динамики. Пациентка продолжает прием метилпреднизолона 12 мг/сут через сутки. Для решения вопроса о дальнейшей терапии у пациентки требуются динамическое наблюдение, контроль МРТ головного мозга и ФАСГ.

Особенностью приведенного клинического случая является отсутствие в дебюте заболевания полной клинической триады СС. Изначально выявлялась энцефалопатия, а снижение слуха присоединилось через год. Поражение сосудов сетчатки было определено по результатам ФАСГ. Заболевание начиналось с тяжелого обострения, в дальнейшем течение было хроническим прогрессирующим. Диагноз СС у пациентки был подтвержден характером клинической картины, характерными очагами на МРТ-изображении головного мозга, результатами аудиометрии и ФАСГ.

## Заключение

СС — редкое аутоиммунное заболевание, характеризующееся микроангиопатией, которая поражает прекапиллярные артериолы головного мозга, сетчатки глаза и внутреннего уха. СС является потенциально инвалидизирующим заболеванием, которое может иметь рецидивирующее течение даже спустя десятилетия после первоначального появления. Большинство пациентов, у которых в итоге был поставлен диагноз СС, первоначально не имели полной триады заболевания, а средняя задержка между первым симптомом и полной триадой составляла примерно 5 мес. СС довольно часто диагностируется как рассеянный склероз или различные формы энцефалита. Поскольку симптомы полной триады заболевания могут проявляться в течение нескольких лет, диагностика и своевременное лечение откладываются. Тем не менее при каждом случае очагового поражения мозолистого тела в его центральной части следует предположить СС. Необходимо определение биомаркеров для диагностики и мониторинга активности процесса. Важно получить более полное представление о патофизиологии СС для разработки безопасных и эффективных методов терапии.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Rennebohm RM, Egan RA, Susac JO. Treatment of Susac's syndrome. *Curr Treat Options Neurol.* 2008;10(1):67-74.
2. Jarius S, Kleffner I, Dörr JM, Sastre-Garriga J, Illes Z, Eggenberger E, Chalk C, Ringelstein M, Aktas O, Montalban X, Fechner K, Stöcker W, Ringelstein EB, Paul F, Wildemann B. Clinical, paraclinical and serological findings in Susac syndrome: an international multicenter study. *J Neuroinflammation.* 2014;11(1):46-50.
3. Dörr J, Krautwald S, Wildemann B, Jarius S, Ringelstein M, Duning T, Aktas O, Ringelstein EB, Paul F, Kleffner I. Characteristics of Susac syndrome: a review of all reported cases. *Nat Rev Neurol.* 2013;9(6):307-316.
4. Vodopivec I, Sashank P. MD Short Follow-up Bias Confounds Estimates of the «Typical» Clinical Course of Susac Syndrome. *J Neuroophthalmol.* 2016;16:23-28.
5. Martinet N, Fardeau C, Adam R, Bodaghi B, Papo T, Piette JC, Lehoang P. Fluorescein and indocyanine green angiographies in Susac syndrome. *Retina.* 2007;27:1238-1242.
6. Bucciarelli S, Cervera R, Martinez M, Latorre X, Font J. Susac's syndrome or catastrophic antiphospholipid syndrome. *Lupus.* 2004;3:607-608.
7. Demir MK. Case 142: Susac syndrome. *Radiology.* 2009;250:598-602.
8. Prakash G, Jain S, Gupta M, Nathi T. Susac's syndrome: first from India and youngest in the world. *Indian J Ophthalmol.* 2013;61(12):772-773.
9. Turc G, Monnet D, Dupin N, Beuvon F, Guiraud V, Ben Amor M, Touzé E. Skin involvement in Susac's syndrome. *J Neurol Sci.* 2011;305:152-155.
10. Susac JO, Murtagh FR, Egan RA, Berger JR, Bakshi R, Lincoff N, Gean AD, Galetta SL, Fox RJ, Costello FE, Lee AG, Clark J, Layzer RB, Daroff RB. MRI findings in Susac's syndrome. *Neurology.* 2003;61(12):1783-1787.
11. Hua le H, Donlon SL, Okuda DT. A case of Susac syndrome with cervical spinal cord involvement on MRI. *J Neurol Sci.* 2014;337(1-2):228-231.
12. Mario García-Carrasco, Claudia Mendoza-Pinto, Ricard Cervera. Diagnosis and classification of Susac syndrome. *Autoimmunity Reviews.* 2014;13:349-359.
13. Rennebohm RM, Asdaghi N, Srivastava S, Gertner E. Guidelines for treatment of Susac syndrome — An update. *Int J Stroke.* 2018;1:1747493017751737. <https://doi.org/10.1177/1747493017751737>

Поступила 28.11.18

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Малкова Н.А. — <https://orcid.org/0000-0002-1255-8525>Вергунова И.Ю. — <https://orcid.org/0000-0003-1769-6879>Коробко Д.С. — <https://orcid.org/0000-0002-7938-378>