

# SICRET Syndrome

## Francesco Sica

Centro Sclerosi Multipla, IRCCS Istituto Neurologico Mediterraneo  
Neuromed, Pozzilli (IS)

## Introduzione

La sindrome di Susac o SICRET Syndrome (*Small Infarctions of Cochlear, Retinal and Encephalic Tissue*) è stata identificata per la prima volta da Susac nel 1979 che descrisse due casi di vasculopatia cerebrale e retinica, in due giovani donne, responsive a terapia corticosteroidea <sup>(1)</sup>. Individuò una triade clinica caratteristica:

- Encefalopatia subacuta
- Occlusione delle arterie retiniche
- Ischemia cocleare.

È considerata un'endotelopatia immunomediata che interessa il sistema nervoso centrale, la coclea e la retina. La terapia con immunosoppressori è il trattamento d'elezione <sup>(2)</sup>. È una patologia rara: sono stati descritti circa 300 casi in tutto il mondo e la triade completa si manifesta solo nel 13 % dei pazienti <sup>(3)</sup>.

Tipica delle giovani donne (20-40 anni), si manifesta con cefalea severa, disturbi comportamentali, progressivo declino cognitivo, ipoacusia e ipovisus. I segni neurologici focali sono associati a lesioni cerebrali della

sostanza bianca profonda e del corpo calloso visibili chiaramente in risonanza magnetica (RM). La Sclerosi multipla (SM) è, perciò, considerata la principale imputata nella diagnosi differenziale <sup>(1)</sup>. Spesso, infatti, le due patologie vengono confuse, soprattutto quando la triade clinica non è completa. Inoltre, trattamenti farmacologici utilizzati per la SM possono riesacerbare i sintomi della sindrome di Susac <sup>(4)</sup>.

I nuovi criteri diagnostici sono stati proposti da Kleffner *et al.* nel 2016 <sup>(5)</sup>. I pazienti che rientrano in tutti i criteri clinici e strumentali ricevono una diagnosi di "Susac definita", mentre per quei casi in cui la triade risulta incompleta si parla di "Susac probabile".

### Coinvolgimento encefalico

- Deficit cognitivi e/o disturbi comportamentali e/o sintomi neurologici focali e/o cefalea di nuova insorgenza
- Riscontro di lesioni tipiche in RM iperintense in T2, multifocali, circolari e localizzate anche nel cor-

po calloso, con aspetto definito *snowball* (a palla di neve)

### Coinvolgimento retinico

- Evidenza di ischemia retinica all'esame del fondo dell'occhio o mediante fluorangiografia o mediante SD-OCT

### Coinvolgimento vestibolo-cocleare

- Caratteristiche cliniche: acufeni e/o ipoacusia e/o vertigini di nuova insorgenza
- Caratteristiche strumentali: ipoacusia documentata mediante audiometria e vertigini supportate da indagini strumentali

### Caso clinico

Paziente di 56 anni, diplomata e casalinga; in anamnesi fisiologica e patologica remota nulla di rilevante. Da circa 3 anni progressivo impaccio motorio agli arti di sinistra. Su consiglio del neurologo eseguiva RM encefalo con mdc, che mostrava un quadro di leucoencefalopatia (GD negativa) con assottigliamento del corpo calloso.

All'esame neurologico venivano

obiettivati: deambulazione autonoma, andatura atasso-spastica. Difficoltà nella marcia in *tandem* e impossibile la prova dei saltelli.

No *deficit* alle prove anti-gravitriche ai 4 arti, ipostenia alla controresistenza agli arti superiore distalmente e inferiore prossimalmente di sinistra di grado lieve. Ipertono spastico lieve all'arto inferiore di sinistra. ROT vivaci e asimmetrici per *sx* > *dx*. Babinski positivo bilateralmente, per il resto nella norma.

Durante il ricovero, la paziente è stata sottoposta ad esami ematochimici che avevano documentato solo un lieve aumento della VES. Dosaggi vitaminici: nella norma. *Screening* trombotico, autoimmunitario: negativi. *TC total body*: nella norma. Esame citomorfochimico del liquor: nella norma, bande oligoclonali assenti nel siero e nel liquor. Potenziali evocati visivi, uditivi ed elettroencefalogramma/elettromiografia ai 4 arti: nella norma. EEG *standard* nella norma. PET cerebrale con FDG: lieve ipometabolismo in sede fronto-temporale sinistra.

La RM midollo con mdc documentava solo ernia discale C5-C6 poste-

riore paramediana sinistra e corda midollare nella norma.

I test neuropsicologici mostravano una moderata compromissione (MMSE 22/30); Deficitarie: la rievocazione di materiale uditivo verbale semplice e semanticamente strutturato, la memoria visuo-spaziale, le abilità attentive, le abilità di ragionamento, le funzioni frontali di esecuzione, organizzazione e pianificazione motoria.

Diagnosi di dimissione del primo ricovero: deterioramento cognitivo e paraparesi spastica associati a leucoencefalopatia in osservazione.

A distanza di circa un anno comparivano in maniera acuta: rallentamento ideomotorio, instabilità posturale, grave aprassia ideomotoria, cefalea olocranica e ipoacusia.

Veniva nuovamente ricoverata e sottoposta a RM encefalo e midollo con mdc in urgenza che mostravano: severo incremento del grado e dell'estensione dell'iperintensità, nelle sequenze T2 FLAIR, in sede sovra- e sottotentoriale con distribuzione cortico-sottocorticale biemisferica (Fig.1). Dopo somministrazione di mdc si documentava quadro di dif-

fuso, puntiforme, *enhancement* con distribuzione miliare. Quadro RM midollare e angio-RM intracranica: nella norma. Lesame citomorfochimico del liquor mostrava iperproteino-rachia 246 mg/dl (max 45) globuli bianchi 21 (<5/mcl), bande oligoclonali assenti nel siero e nel liquor, esami infettivologico e citologico nella norma.

EEG: anomalie lente ed epilettiformi subcontinue in ambito medio anteriore bilateralmente con prevalenza destra. BAEPS, *TC total body*, visita oculistica, *screening* infettivologico ed autoimmunitario completi nella norma.

Dopo ciclo di metilprednisolone 1g endovena per 5 giorni, e a seguire prednisone 25 mg 1 cpr/die, il controllo di EEG *standard* (dopo una settimana) mostrava un netto miglioramento per riduzione nella frequenza e nella distribuzione delle anomalie epilettiformi; anche la risonanza magnetica (a distanza di circa 1 mese) mostrava netta riduzione dell'*enhancement* post-contrastografico e del numero delle lesioni precedentemente descritte (Fig. 2). Diagnosi di dimissione: probabile sindrome di Susac.

Nei mesi successivi il prednisone veniva gradualmente ridotto fino a completa sospensione e la paziente sottoposta, inoltre, a somministrazione di azatioprina 50 mg solo per breve periodo, a causa di un importante rialzo degli indici di danno epatico.

Si decideva, pertanto, di iniziare terapia con rituximab 1g endovena, ripetuto anche a distanza di 15 giorni e a 6 mesi, al medesimo dosaggio. Nell'anno successivo alla terapia con anticorpi anti-CD20, abbiamo assistito ad ulteriore miglioramento del quadro clinico-radiologico.

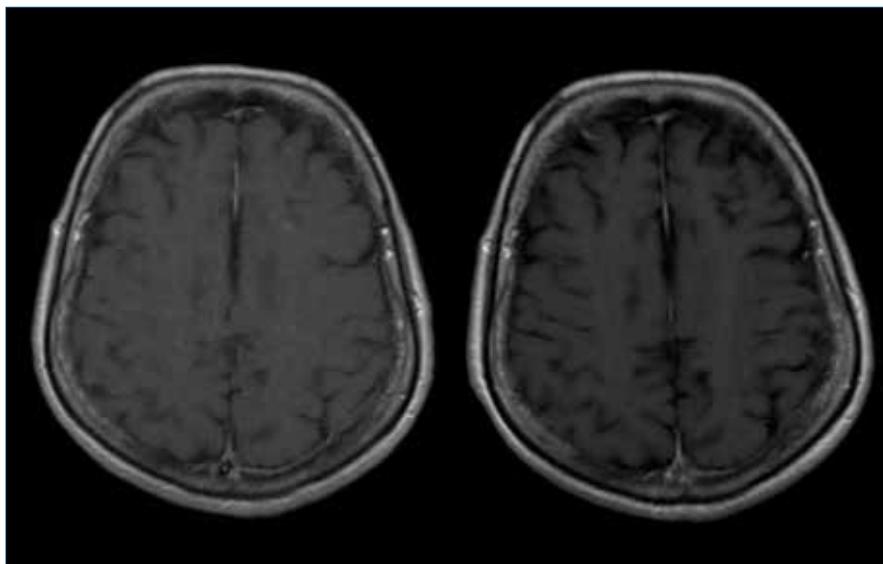


Figura 1. RM encefalo: sequenze T1 post-MDC, pre- e post-metilprednisolone.

## Discussione

Durante il primo ricovero non è stato possibile giungere ad una diagnosi conclusiva. Nonostante l'esordio e la progressione ci orientassero verso una forma di sclerosi multipla progressiva, sia i dati di laboratorio (bande oligoclonali assenti), sia quelli strumentali (potenziali evocati visivi e midollo nella norma) non confermavano questo sospetto.

La riacutizzazione, a distanza di un anno, manifestatasi con cefalea, severa ipoacusia acuta bilaterale e brusco calo delle funzioni cognitive, associati a lesioni tipiche del corpo calloso, ha permesso di porre la diagnosi di probabile sindrome di Susac. Non è stata possibile una diagnosi di Susac definitiva, a causa del mancato coinvolgimento retinico.

Dopo aver considerato ipotesi diagnostiche quali patologie tumorali, infettive, autoimmunitarie e paraneoplastiche, l'unica diagnosi differenziale restava la sclerosi multipla, a sua volta esclusa per diverse ragioni. Dal punto di vista radiologico sono state documentate lesioni a livello centrale del corpo calloso, le *snowball*, tipiche della Susac (Fig.3), a differenza della SM dove le lesioni sono periferiche<sup>(6)</sup>, che ci hanno permesso di escludere quadri di vasculite cerebrali, poiché queste ultime non interessano il corpo calloso<sup>(7)</sup>. Nella sindrome di Susac le lesioni sono puntiformi con aspetto a collana di perle e scompaiono dopo terapia con metilprednisolone come nel caso della nostra paziente, mentre nella SM sono di dimensioni maggiori e soprattutto non scompaiono dopo terapia cortisonica<sup>(3,6)</sup>. Il coinvolgimento midollare nella Susac è rarissimo<sup>(8)</sup> e dal punto di vista laboratoristico le bande oligoclonali sono assenti nel 96% dei casi e l'iperpro-

teinorracia è presente nell'80%<sup>(3)</sup>. Spesso la biopsia non è necessaria poiché il quadro clinico-radiologico è sufficiente a porre diagnosi. Nei casi in cui è stata eseguita, la biopsia ha permesso di identificare un quadro di microangiopatia immunomediata caratterizzata da infiltrati linfocitari CD8 + (come nei quadri di dermatomiosite) e scarsa demielinizzazione, mentre nella SM domina la perdita mielinica e l'infiltrato macrofagico<sup>(9)</sup>.

Acufeni e ipoacusia sono manifestazioni rare nella SM; inoltre, l'audiometria che mostra una compromissione delle medie e delle basse frequenze, come nella nostra paziente, è tipica di un'ischemia cocleare. I potenziali evocati uditivi risultano normali, mentre nelle patologie demielinizzanti possono risultare alterati<sup>(2,10)</sup>. Le atipie del nostro caso sono state due:

- assenza di coinvolgimento retinico con fluorangiografia, risultata nella norma;

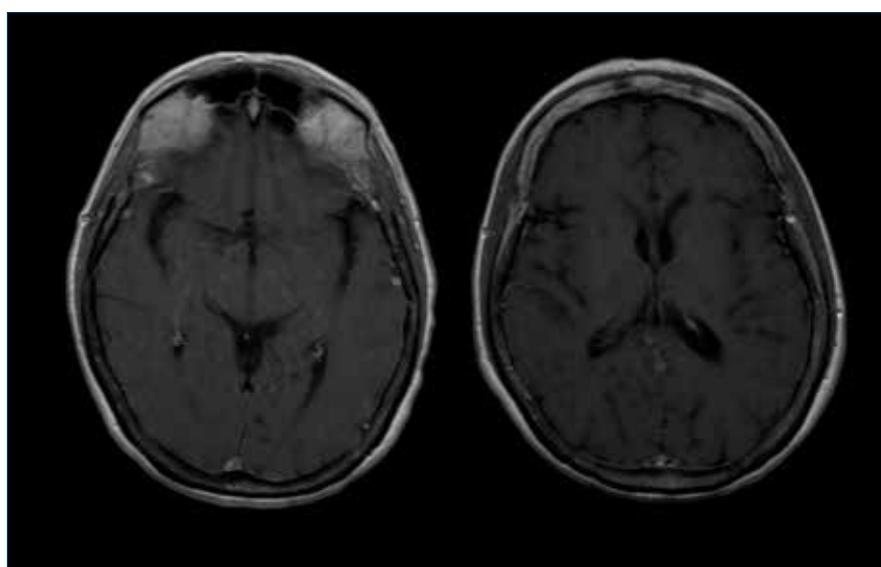


Figura 2. RM encefalo: sequenze T1 post-MDC, pre- e post-metilprednisolone.

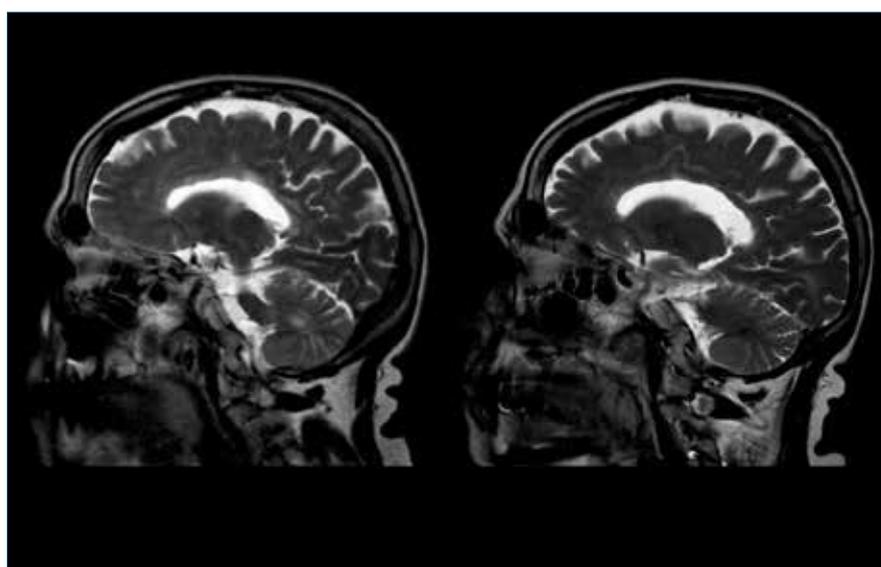


Figura 3. RM encefalo: lesioni tipiche della Sindrome di Susac che coinvolgono il corpo calloso dette *snowball* (aspetto a palla di neve).

- esordio progressivo, rarissimo nella sindrome di Susac, che di solito ha un decorso monofasico o polifasico <sup>(3)</sup>.

La terapia è empirica, basata sulla similitudine istopatologica con il quadro microangiopatico della dermatomiosite, pertanto si utilizza lo stesso schema terapeutico <sup>(11)</sup>; un ciclo di cortisone ad alto dosaggio nella fase acuta, seguito dalla terapia di mantenimento con prednisone (1 mg/kg/die), è l'opzione terapeutica migliore. Anche le IVIG possono essere utilizzate con successo nella fase acuta <sup>(12)</sup>. Nei casi più severi viene considerata anche una terapia di mantenimento con farmaci immunosoppressivi quali micofenolato mofetile (MMF), combinazione tra MMF e tacrolimus e ciclofosfamide. Non essendoci dati sufficienti

riguardanti le terapie sulla sindrome di Susac, gli schemi terapeutici sono basati su protocolli di studio per altre patologie autoimmunitarie, quali vasculiti ANCA positive e LES <sup>(13,14)</sup>. L'ipotesi eziopatogenetica al momento più accreditata è quella anticorpo-mediata poiché è stato frequentemente dimostrato il riscontro di anticorpi anti-cellule endoteliali (AECAs, *Anti-Endothelial Cell Antibodies*), anche se non possono essere comunque considerati *markers* di malattia perché presenti solo nel 25% dei casi <sup>(15)</sup>. Sulla scorta di queste evidenze e in base al parallelismo con la dermatomiosite, nei casi più severi, viene utilizzato il rituximab secondo lo schema classico di 1g endovena ripetuto dopo 15 giorni e ogni 4-6 mesi. La nostra paziente, a distanza di un anno dal trattamento

con rituximab, risulta migliorata clinicamente e stabile dal punto di vista radiologico, a supporto delle attuali evidenze della letteratura.

## Conclusioni

La sindrome di Susac viene diagnosticata con molta difficoltà poiché malattia rara e spesso non considerata come diagnosi differenziale. Di solito è confusa con la sclerosi multipla, anche perché difficilmente la triade clinica è completa all'esordio. Pertanto, quadri di leucoencefalopatia con coinvolgimento del corpo calloso nella sua parte centrale associati a manifestazioni atipiche per la SM quali ipoacusia e/o ischemie retiniche dovrebbero sempre farci sospettare una sindrome di Susac e, di conseguenza, iniziare rapidamente una terapia adatta ■

## Bibliografia

1. Susac J. Susac's syndrome: the triad of microangiopathy of the brain and retina with hearing loss in young women. *Neurology*. 1994;44(4):591-3.
2. Saw VP, Canty PA, Green CM, et al. Susac syndrome: microangiopathy of the retina, cochlea and brain. *Clin Exp Ophthalmol*. 2000;28(5):373-81.
3. Dörr J, Krautwald S, Wildemann B, et al. Characteristics of Susac syndrome: a review of all reported cases. *Nat Rev Neurol*. 2013;9(6):307-16.
4. Laird PW, Newman NJ, Yeh S. Exacerbation of Susac syndrome retinopathy by interferon Beta-1a. *Arch Ophthalmol*. 2012;130(6):804-6.
5. Kleffner I, Dörr J, Ringelstein M, et al; European Susac Consortium (EuSaC). Diagnostic criteria for Susac syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016;87(12):1287-95.
6. Susac JO, Murtagh FR, Egan RA, et al. MRI findings in Susac's syndrome. *Neurology*. 2003;61(12):1783-7.
7. Kim SS, Richman DP, Johnson WO, et al. Limited utility of current MRI criteria for distinguishing multiple sclerosis from common mimickers: primary and secondary CNS vasculitis, lupus and Sjogren's syndrome. *Mult Scler*. 2014;20(1):57-63.
8. 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):228-31.
9. Hardy TA, O'Brien B, Gerbis N, et al. Brain histopathology in three cases of Susac's syndrome: implications for lesion pathogenesis and treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015;86(5):582-4.
10. Monteiro ML, Swanson RA, Coppeto JR, et al. A microangiopathic syndrome of encephalopathy, hearing loss, and retinal arteriolar occlusions. *Neurology*. 1985;35(8):1113-21.
11. Rennebohm RM, Lubow M, Rusin J, et al. Aggressive immunosuppressive treatment of Susac's syndrome in an adolescent: using treatment of dermatomyositis as a model. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2008;6:3.
12. Dalakas MC, Illa I, Dambrosia JM, et al. A controlled trial of high-dose intravenous immune globulin infusions as treatment for dermatomyositis. *N Engl J Med*. 1993;329(27):1993-2000.
13. de Groot K, Harper L, Jayne DR, et al; EUVAS (European Vasculitis Study Group). Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2009;150(10):670-80.
14. Liu Z, Zhang H, Liu Z, et al. Multitarget therapy for induction treatment of lupus nephritis: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2015;162(1):18-26.
15. Jarius S, Kleffner I, Dörr JM, et al. Clinical, paraclinical and serological findings in Susac syndrome: an international multicenter study