

Синдром Сусака: эффективность монотерапии ритуксимабом

Т.В. Бекетова

ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации
121356, Российская Федерация, Москва, ул. Маршала Тимошенко, 15
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой»
115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а
ФГАОУ ВО «Московский политехнический университет»
107023, Российская Федерация, Москва, ул. Большая Семёновская, 38

¹Central State Medical Academy of the Administrative Directorate of the President of the Russian Federation
121359, Russian Federation, Moscow, Marshala Timoshenko str., 19, building 1A
²V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology
115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A
³Moscow Polytechnic University
107023, Russian Federation, Moscow, Bolshaya Semyonovskaya str., 38

Контакты: Бекетова Татьяна Валентиновна, tvbek@rambler.ru
Contacts: Tatiana Beketova, tvbek@rambler.ru

Поступила 08.07.2022
Принята 26.04.2023

Синдром Сусака (СС), или ретикуло-кохлео-церебральная васкулопатия, является крайне редким тяжелым инвалидирующим заболеванием, в основе которого предполагают окклюзирующую микроангиопатию. Для СС характерна клиническая триада, включающая энцефалопатию, нейросенсорную тугоухость и окклюзию артерий сетчатки. Лечение СС недостаточно разработано; используют высокие дозы глюкокортикоидов, внутривенный человеческий иммуноглобулин циклофосфан и анти-В-клеточную терапию ритуксимабом (РТМ). Представлено описание случая СС с типичными клиническими проявлениями и волнообразным, медленно прогрессирующим течением заболевания, при котором отмечена эффективность монотерапии РТМ. Обсуждается целесообразность использования монотерапии РТМ на ранних стадиях СС, в случаях медленно прогрессирующего течения заболевания, при наличии противопоказаний для применения глюкокортикоидов и цитостатиков.

Ключевые слова: синдром Сусака, ретино-кохлео-церебральная васкулопатия, васкулит центральной нервной системы, ритуксимаб, внутривенный иммуноглобулин

Для цитирования: Бекетова Т.В. Синдром Сусака: эффективность монотерапии ритуксимабом. *Научно-практическая ревматология*. 2023;61(3):385–388.

SUSAC SYNDROME: THE EFFECTIVENESS OF RITUXIMAB MONOTHERAPY

Tatiana V. Beketova

Susac syndrome (SS) or retino-cochleo-cerebral vasculopathy is an extremely rare, severe, and potentially disabling condition. Underlying occlusive microangiopathy in SS is clinically characterized by the triad of encephalopathy, sensorineural hearing loss and branch retinal arterial occlusion. SS therapy envisages simultaneous use of high doses of glucocorticoids, intravenous immunoglobulins, cyclophosphamide and rituximab (RTX). This article presents a case of remitting-relapsing slow-progressive SS with typical clinical manifestations demonstrating successful treatment SS with RTX monotherapy; it also discuss the focus of RTX monotherapy should be targeted at SS cases with contraindications for glucocorticoids and cytostatics use, slow-progressive SS or at early stages.

Key words: Susac syndrome, retino-cochleo-cerebral vasculopathy, central nervous system vasculitis, rituximab
For citation: Beketova TV. Susac syndrome: The effectiveness of Rituximab monotherapy. *Nauchno-Prakticheskaya Rheumatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2023;61(3):385–388 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2023-385-388

Синдром Сусака (СС), или ретино-кохлео-церебральная васкулопатия, впервые описанная в 1979 г. J.O. Susak и соавт. [1]. Синонимами СС являются встречающиеся в литературе термины RED-M (retinopathy-encephalopathy-deafness-associated microangiopathy, микроангиопатия, ассоциированная с ретинопатией, энцефалопатией, глухотой) и SECRET (small infarcts of cochlear, retina and encephalitic tissue, микроинфаркты в слуховом нерве, сетчатке и ткани мозга). Случаи СС могут скрываться за диагнозом так называемой «серонегативной» системной красной волчанки.

СС – крайне редкое, тяжелое и потенциально инвалидирующее состояние, характеризующееся поражением сосудов мозга, внутреннего уха и сетчатки, в основе которого предполагают аутоиммунные нарушения, приводящие к окклюзирующей эндотелиопатии капилляров и прекапилляров [2, 3]. В связи с отсутствием признаков некроза СС рассматривают как микроангиопатию, а не васкулит. Поражение головного мозга при СС относят к гипоксически-ишемическому типу приобретенных миелинопатий. Эндотелиопатия приводит к сужению и окклюзии артериол,

последующим микроинфарктам с повреждением аксонов, нейронов и миелина в белом веществе головного мозга [3]. Морфологические изменения в головном мозге характеризуются очаговой микроангиопатией, глиозом и преимущественно лимфоцитарной инфильтрацией. Лабораторная воспалительная активность СС не свойственна.

Для СС характерна клиническая триада с поражением головного мозга, сетчатки и слухового нерва, что отмечают в 85% случаев. Вместе с тем в дебюте болезни типичная триада признаков наблюдается менее чем у 20% пациентов; как правило, манифестная фаза характеризуется моноорганным поражением [4–6], что существенно затрудняет своевременную диагностику СС. Заболевание дебютирует обычно в 20–40 лет и встречается в 1,5–3 раза чаще у женщин, чем у мужчин [2, 6]. Вместе с тем имеются данные о том, что у мужчин заболевание протекает тяжелее и чаще наблюдается полная триада клинических признаков, чем у женщин [6].

Поражение сетчатки приводит к снижению зрения, но при вовлечении исключительно периферических отделов в некоторых случаях оно протекает асимптомно.

Энцефалопатия при СС может дебютировать сильными (порой мигренозными) головными болями или начинаться с нарушений концентрации внимания и памяти, появления депрессии, агрессивного поведения. Поражение слухового нерва сопровождается тугоухостью, звоном в ушах, нистагмом, головокружением, что в свою очередь может влиять на прогрессирование психических нарушений.

Наиболее часто СС протекает монофазно, но возможно и полифазное течение с чередой обострений и ремиссий в течение 1–2 лет [3, 4–6]. В некоторых случаях проявления СС могут исчезать самостоятельно через несколько лет. В зависимости от выраженности клинических проявлений энцефалопатии и изменений, выявляемых при магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга, выделяют четыре степени тяжести течения СС – от легкой до крайне тяжелой [7].

Лечение СС недостаточно разработано, используют сверхвысокие дозы глюкокортикоидов (ГК) и цитостатиков (циклофосфан) в сочетании с внутривенным человеческим иммуноглобулином (ВВИГ) и анти-В-клеточной терапией ритуксимабом (РТМ) [7]. Выбор схемы лечения прежде всего зависит от тяжести поражения центральной нервной системы (ЦНС).

В качестве иллюстрации приводим случай СС с типичными клиническими проявлениями и волнообразным, медленно прогрессирующим течением заболевания, при котором отмечена эффективность монотерапии РТМ.

Клиническое наблюдение

Пациентка, 37 лет, в 2006 г. впервые отметила короткий эпизод нарушения зрения в виде «мерцания мушек», купировавшийся самостоятельно. По результатам офтальмоскопии выявлены отек глазного дна, муфтообразные перивазаты – васкулит сетчатки глаза. Подобные короткие приступы нарушения зрения отмечала несколько раз в течение 2006 г. В 2007 г. состоялась первая, а в 2011 г. – вторая беременность. С этого времени отмечено постепенное выпадение полей зрения слева. В 2013 и 2015 гг. – третьи и четвертые роды соответственно. В течение нескольких месяцев выявлено прогрессирование выпадения полей зрения. Данных, свидетельствующих о нарушении зрительной афферентации на периферическом и центральном уровнях, не выявлено. Постепенно присоединилось выпадение полей справа. При МРТ на T2-взвешенном изображении (ВИ) головного мозга отмечены множественные гиперинтенсивные очаги в мозолистом теле (рис. 1), напоминающие «снежные комки».

Позднее присоединилась периодическая головная боль и снижение слуха. По данным аудиометрии выявлено нарушение восприятия средних и низких частот справа (рис. 2). При повторной МРТ головного мозга отмечена отрицательная динамика с появлением единичных очагов в белом веществе головного мозга. Отсутствовали изменения в анализах мочи и лабораторная воспалительная активность, получены отрицательные результаты антител к аквапорину-4 IgG и IgM, антител к цитоплазме нейтрофилов, антиядерных антител, антител к дезоксирибонуклеиновой кислоте, кардиолипинам и β2-гликопротеинам. В ликворе не обнаружено олигоклонального IgG, что в сочетании с отсутствием патологических изменений при исследовании зрительных и акустических вызванных потенциалов позволило отвергнуть



Рис. 1. МРТ головного мозга пациентки (сагиттальный срез, T2-взвешенное изображение): множественные гиперинтенсивные очаги 2–4 мм в нижних отделах мозолистого тела

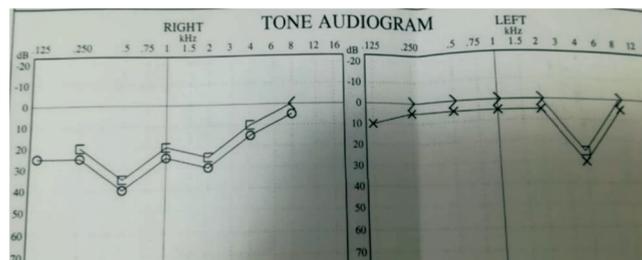


Рис. 2. Аудиограмма: справа снижение восприятия низких частот

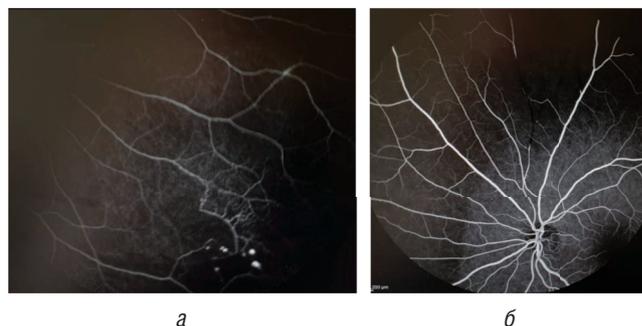


Рис. 3. Флюороресцентная ангиография: инфильтраты по ходу сосудов (а) и нарушение кровообращения в артериоле (б)

диагноз рассеянного склероза (РС). При флюоресцентной ангиографии глазного дна выявлена картина ангиита сетчатки OS – заполнение верхне-носовой артериолы, хориоидеи неравномерное, сосудистые изменения в нижне-височном квадранте (рис. 3). Правый глаз без значимой ангиографической патологии.

На основании наличия типичной клинической триады, включающей ишемическую ретинопатию, нейросенсорную тугоухость и поражение ЦНС в виде типичных округлых очаговых изменений в мозолистом теле и глубококом белом веществе головного мозга, диагностирован СС. Учитывая волнообразное, медленно прогрессирующее течение заболевания, в качестве лечебной стратегии выбрана монотерапия РТМ в суммарной дозе 1500 мг

с достижением полной деплеции CD19+ В-клеток (0%). В результате лечения достигнута клиническая ремиссия, для поддержания которой проведен повторный курс РТМ в дозе 500 мг. В дальнейшем клинические симптомы СС не рецидивировали.

Обсуждение

В представленном клиническом наблюдении ключевое значение для подтверждения диагноза СС имели результаты МРТ головного мозга, флуоресцентной ангиографии сетчатки и аудиометрии, выявившие типичные изменения. Картина, выявляемая при МРТ головного мозга у больных СС, во многом напоминает изменения при РС, наблюдаются множественные очаги, расположенные перивентрикулярно, в глубоком белом веществе головного мозга и мозолистом теле. Однако в отличие от РС, при СС поражается центральная часть мозолистого тела и формируются типичные очаговые изменения, которые при T2-ВИ МРТ напоминают «жемчужное ожерелье» или «снежные комки» (snow ball), как в представленном клиническом наблюдении, что считают патогномичным для СС [3, 6, 8, 9]. В поздней стадии СС может присоединиться атрофия мозолистого тела. Кроме того, при СС могут выявляться очаги в базальных ганглиях, в 30% случаев на T1-ВИ МРТ выявляют интенсивное накопление контраста в оболочках [3, 8]. Описано вовлечение спинного мозга на уровне шейного отдела позвоночника [10]. В цереброспинальной жидкости обнаруживают незначительный лимфоцитарный плеоцитоз и умеренное повышение содержания белка [2].

При флуоресцентной ангиографии выявляют множественную окклюзию ветвей артерии сетчатки и участки гиперфлуоресценции стенок артериол, что также является патогномичным признаком СС [11]. Поскольку при СС макулярная область сетчатки остается интактной, может сохраняться нормальная острота зрения. Оптическая когерентная томография сетчатки полезна при динамическом мониторинге больных СС с ретинопатией и для дифференциальной диагностики с РС, при котором типичным является диффузное истончение слоя нервных волокон, в то время как при СС оно носит пятнистый характер [12].

Повреждение слухового нерва приводит к тугоухости, что порой может быть мало выражено и выявляться лишь при аудиометрии в виде характерного снижения восприятия низких частот, как в представленном случае.

Рандомизированные клинические исследования при СС отсутствуют, что в первую очередь связано с крайней редкостью заболевания. В основе терапии СС лежит применение сверхвысоких доз ГК (внутривенно 1 г/сут., внутрь 1 мг/кг/сут.) в сочетании с ВВИГ, циклофосфаном (ЦФ) или микофенолата мофетиллом (ММФ) и РТМ [7, 13, 14]. В отличие от РС, при котором эффективны β-интерфероны и натализумаб, у пациентов с СС эти препараты могут вызывать отрицательную динамику клинических симптомов [15, 16], что подчеркивает важность дифференциальной диагностики между двумя этими состояниями. Продолжительность активной терапии варьирует в зависимости от тяжести течения СС и составляет от нескольких месяцев до нескольких лет.

В 2018 г. группой американских исследователей опубликованы пилотные рекомендации по лечению СС, основанные на накопленном клиническом опыте лечения относительно крупной когорты пациентов [7]. Они пред-

ложили модифицировать схему лечения прежде всего в зависимости от тяжести поражения ЦНС, при этом РТМ предусмотрен во всех схемах. В тяжелых случаях рекомендованы повторные курсы РТМ в сочетании со сверхвысокими дозами ВВИГ, ГК внутривенно, и ЦФ или ММФ (иногда с такролимусом). При легком поражении ЦНС предложено сокращать схему лечения, ограничиваясь ГК, ММФ и редуцированным курсом ВВИГ, при этом РТМ не является обязательным. Применение агрессивных иммуносупрессивных схем лечения, несомненно, требует взвешенной оценки соотношения их потенциальной эффективности и риска осложнений терапии. Поскольку течение СС нередко осложняется тяжелым поражением сетчатки, внутреннего уха и ЦНС (с возможным развитием психических расстройств), больные СС могут потребовать быстрого назначения агрессивных схем лечения [7, 14]. Представленное наблюдение, напротив, характеризовалось относительно доброкачественным, волнообразным, медленно прогрессирующим течением заболевания, в связи с чем в качестве терапевтической стратегии была выбрана монотерапия РТМ.

Следует обратить внимание на то, что патогенез СС имеет схожие черты с ливедоидной васкулопатией (ЛВ) [17]; ключевым патологическим субстратом в обоих случаях является пролиферация эндотелиальных клеток с развитием окклюзирующей эндотелиопатии. В контексте ЛВ интересно отметить, что при СС было описано поражение кожи, включая сетчатое ливедо и микропапулезные высыпания, которые быстро отвечали на лечение ВВИГ, ГК и РТМ [18, 19]. Важными являются опубликованные данные об успешной анти-В-клеточной терапии РТМ в случаях ЛВ [7, 18–20], включая собственный опыт [21]. Анти-В-клеточная терапия, вызывающая истощение В-клеток в циркуляции и органах-мишенях, демонстрирует эффективность при широком спектре иммуновоспалительных ревматических заболеваний [22]. Эффекты РТМ определяются различными механизмами, включая подавление синтеза патогенных аутоантител, модуляцию функции В-клеток (презентация антигена, синтез цитокинов и костимуляция), Т-лимфоцитов и дендритных клеток. Имеются основания предполагать защитный эффект истощения В-клеток в отношении окклюзионной эндотелиопатии микроциркуляторного русла. Однако природа и механизмы этих плейотропных эффектов остаются неясными.

Представленный опыт является дополнительным аргументом в пользу возможностей монотерапии РТМ у пациентов с СС, особенно при медленно прогрессирующем течении или на ранних стадиях заболевания. Ограничение использования агрессивной иммунодепрессии важно для снижения риска побочных реакций, которые по своей тяжести могут конкурировать с проявлениями СС.

Заключение

В ближайшем будущем можно предполагать расширение показаний для РТМ и других биологических препаратов, направленных на истощение В-клеток или снижение их функции. Накопленный опыт применения РТМ свидетельствует о его потенциальной эффективности при СС. Использование монотерапии РТМ целесообразно на ранних стадиях СС, в случаях медленно прогрессирующего течения заболевания, при наличии противопоказаний для применения ГК и цитостатиков.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователи несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Автор принимал участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена автором. Автор не получил гонорар за исследование.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Susac JO, Hardman JM, Selhorst JB. Microangiopathy of the brain and retina. *Neurology*. 1979;29(3):313-316. doi: 10.1212/wnl.29.3.313
2. Jarius S, Kleffner I, Dörr JM, Sastre-Garriga J, Illes Z, Eggenberger E, et al. Clinical, paraclinical and serological findings in Susac syndrome: An international multicenter study. *J Neuroinflammation*. 2014;11:46. doi: 10.1186/1742-2094-11-46
3. Nazari F, Azimi A, Abdi S. What is Susac syndrome? A brief review of articles. *Iran J Neurol*. 2014;13(4):209-214.
4. Dörr J, Krautwald S, Wildemann B, Jarius S, Ringelstein M, Dunning T, et al. Characteristics of Susac syndrome: A review of all reported cases. *Nat Rev Neurol*. 2013;9(6):307-316. doi: 10.1038/nrneuro.2013.82
5. van der Kooij SM, van Buchem MA, Overbeek OM, Dijkman G, Huizinga TWJ. Susac syndrome: A report of four cases and a review of the literature. *Neth J Med*. 2015;73:10-16.
6. Vishnevskia-Dai V, Chapman J, Sheinfeld R, Sharon T, Huna-Baron R, Manor RS, et al. Susac syndrome: Clinical characteristics, clinical classification, and long-term prognosis. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(43):e5223. doi: 10.1097/MD.0000000000005223
7. Rennebohm RM, Asdaghi N, Srivastava S, Gertner E. Guidelines for treatment of Susac syndrome – An update. *Int J Stroke*. 2018;15(5):484-494. doi: 10.1177/1747493017751737
8. Sinnecker T, Kuchling J, Dusek P, Dörr J, Niendorf T, Paul F, et al. Ultrahigh field MRI in clinical neuroimmunology: A potential contribution to improved diagnostics and personalised disease management. *EPMA J*. 2015;6(1):16. doi: 10.1186/s13167-015-0038-y
9. Kleffner I, Dörr J, Ringelstein M, Gross CC, Böckenfeld Y, Schwindt W, et al.; European Susac Consortium (EuSaC). Diagnostic criteria for Susac syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016;87(12):1287-1295. doi: 10.1136/jnnp-2016-314295
10. Hua le H, Donlon SL, Okuda DT. A case of Susac syndrome with cervical spinal cord involvement on MRI. *J Neurol Sci*. 2014;15;337(1-2):228-231. doi: 10.1016/j.jns.2013.11.040
11. Egan RA, Hills WL, Susac JO. Gass plaques and fluorescein leakage in Susac syndrome. *J Neurol Sci*. 2010;299(1-2):97-100. doi: 10.1016/j.jns.2010.08.043
12. Bernard JT, Romero R, Agrawal K, Jager R, Rezanian K. Optical coherence tomography in Susac's syndrome. *Mult Scler Relat Disord*. 2014;3(1):110-116. doi: 10.1016/j.msard.2013.05.005
13. Mateen FJ, Zubkov AY, Muralidharan R, Fugate JE, Rodriguez FJ, Winters JL, et al. Susac syndrome: Clinical characteristics and treatment in 29 new cases. *Eur J Neurol*. 2012;19(6):800-811. doi: 10.1111/j.1468-1331.2011.03627.x
14. Monferrer-Adsua C, Remolí-Sargues L, Hernández-Bel L, Gracia-García A, Hernández-Garfella ML, Cervera-Taulet E. Rituximab in the treatment of Susac's syndrome: Report of a case. *Eur J Ophthalmol*. 2020;7:1120672120924545. doi: 10.1177/1120672120924545
15. Zhovtis Ryerson L, Kister I, Snuderl M, Magro C, Bielekova B. Incomplete Susac syndrome exacerbated after natalizumab. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2015;2(5):151. doi: 10.1212/NXI.000000000000151
16. Algahtani H, Shirah B, Amin M, Altarazi E, Almarzouki H. Susac syndrome misdiagnosed as multiple sclerosis with exacerbation by interferon beta therapy. *Neuroradiol J*. 2017;31(2):207-212. doi: 10.1177/1971400917712265
17. Vasudevan B, Neema S, Verma R. Livedoid vasculopathy: A review of pathogenesis and principles of management. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2016;82(5):478-488. doi: 10.4103/0378-6323.183635
18. Gertner E, Rosenbloom MH. Susac syndrome with prominent dermatological findings and a prompt response to intravenous immunoglobulin, steroids, and rituximab: A case report. *J Med Case Rep*. 2016;10(1):137. doi: 10.1186/s13256-016-0917-4
19. Zeni P, Finger E, Scheinberg MA. Successful use of rituximab in a patient with recalcitrant livedoid vasculopathy. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(7):1055-1056. doi: 10.1136/ard.2007.083931
20. Bennett DD, Ohanian M, Cable CT. Rituximab in severe skin diseases: target, disease, and dose. *Clin Pharmacol*. 2010;2:135-141. doi: 10.2147/CPAA.S10929
21. Бекетова ТВ, Соловьев СК, Раденска-Лоповок СТ, Насонов ЕЛ. Ливедоидная васкулопатия. Опыт применения Ритуксимаба. *Научно-практическая ревматология*. 2011;49(4):78-81. [Beketova TV, Solovyev SK, Radenska-Lopovok SG, Nasonov EL. Livedoid vasculopathy: Experience in using rituximab. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2011;49(4):78-81 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2011-65
22. Насонов ЕЛ, Бекетова ТВ, Ананьева ЛП, Васильев ВИ, Соловьев СК, Авдеева АС. Перспективы анти-В-клеточной терапии при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях. *Научно-практическая ревматология*. 2019;57:1-40. [Nasonov EL, Beketova TV, Ananyeva LP, Vasilyev VI, Solovyev SK, Avdeeva AS. Prospects for anti-B-cell therapy in immunoinflammatory rheumatic diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57:1-40 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-3-40

Бекетова Т.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2641-9785>