

Reporte de caso

Brenda Bertado Cortés,¹
Georgina José Mejía Del
Castillo¹

¹ Servicio de Neurología. Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI "Dr. Bernardo Sepúlveda G." IMSS. Ciudad de México, México.

CLIPPERS (chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids): Reporte de caso y revisión de literatura

CLIPPERS (chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids): Case report and literature review

Resumen

Introducción: El síndrome de inflamación linfocítica crónica perivascular pontina con respuesta a esteroides (CLIPPERS, por sus siglas en inglés) pertenece a las enfermedades inflamatorias del sistema nervioso central con predilección por el puente.

Reporte de caso: Presentamos un caso de origen mexicano, clínica y radiológicamente con excelente respuesta a esteroides y a terapia inmunomoduladora.

Conclusión: Existen menos de 100 casos de CLIPPERS reportados a nivel mundial. En este artículo se provee una revisión sistemática de la bibliografía.

Palabras clave

CLIPPERS, esteroides, inflamatorias, puente, remisión

Abstract

Introduction: Chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids (CLIPPERS), belongs to the group of inflammatory disease of the central nervous system with a predilection for the pontine structures.

Case report: Herein we present a case of a Mexican patient clinically and radiologically with excellent response to steroids and immunomodulatory therapy.

Conclusion: There exist less than 100 reported cases of CLIPPERS worldwide. In this paper systematic literature research is also provided.

Keywords

CLIPPERS, inflammatory, pontine, remission, steroids

Correspondencia:

Dra. Brenda Bertado Cortés.
Avenida Cuauhtémoc 300, Cuauhtémoc, Doctores 06720
Ciudad de México, D.F.
Teléfono: 01 55 56276900.
E-mail: bertadobrenda@hotmail.com

Introducción

El síndrome de CLIPPERS (por sus siglas en inglés: chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids) es una entidad neurológica de tipo inflamatoria caracterizada por compromiso de estructuras del tallocerebral, principalmente del puente, con cambios en resonancia magnética. Histopatológicamente se demuestra infiltrado linfocitario perivascular tanto arterial, como venoso. Una característica distintiva es la excelente respuesta clínica como radiológica, ante la administración de esteroides. El diagnóstico de CLIPPERS requiere una cuidadosa exclusión de múltiples y complejos diagnósticos diferenciales. No se cuenta con biomarcadores específicos y aún hay dificultades en cuanto a la nosología de la enfermedad; la importancia radica en su condición tratable y reversible.

Reporte de caso

Mujer de 42 años de edad, originaria y residente del Distrito Federal, sin antecedentes de importancia. Inicia sintomatología 20 días antes de su ingreso con cefalea hemicraneana izquierda pulsátil, intensidad 8/10, sin fenómenos acompañantes y cede al uso de triptanos y AINES. Posterior a 3 días se agrega sensación de giro de objetos persistente. Inicia con diplopia binocular horizontal a la visión cercana y lejana, de predominio a la dextroversión. Presentaba lateropulsión izquierda. Ante este cuadro acude a valoración. Exploración física general sin datos de importancia. Neurológicamente: Funciones mentales con disartria escándida, resto sin alteraciones. Nervios de cráneo con agudeza visual OD 20/50, OI 20/40, mirada primaria central, con limitación para la aducción bilateral, nistagmus izquierdo a la levoversión y derecho a la dextroversión y limitación a la supraversión. Simetría facial al reposo y a la gesticulación con desviación de la comisura labial hacia la izquierda. Weber central y Rinne positivo bilateral, acortado del lado izquierdo. Fuerza 5/5 generalizada, sin

hiperreflexia. Dismetría y disdiadococinesia bilateral. Prueba punta-talón positiva izquierda. Marcha atáxica con lateropulsión de predominio a la izquierda, no logra realizar marcha en tandem, Romberg positivo.

La resonancia magnética de encéfalo con evidencia de lesiones hipointensas en T1, hiperintensas en T2 y FLAIR a nivel pontino, las cuales refuerzan heterogéneamente con gadolinio en forma de puntilleo (patrón en “sal y pimienta”), sin efecto de masas ni edema perilesional (*Figuras 1, 2 y 3*). Punción lumbar con LCR: proteínas 41 mg/dL, glucosa 50 mg/dL, 0 células, tinción Gram y tinta china negativas. Bandas oligoclonales en LCR negativas. Cultivo para bacterias y PCR para tuberculosis en LCR negativos. Estudios de laboratorio y perfil inmunológico normales. Potenciales evocados visuales normales. Espectroscopia de la lesión con picos de NAA, conservando pico de colina y creatina. SPECT cerebral con talio sin evidencia de metabolismo incrementado. SPECT con galio con lesión pontina no asociada a incremento de metabolismo, negativo para etiología infecciosa, a descartar lesión tumoral de bajo grado. Se realizó biopsia por estereotaxia, la cual reporta proceso inflamatorio desmielinizante en placa con infiltrado linfocítico perivascular, tanto en arterias como en venas de mediano calibre. Con todo lo anterior se estableció el diagnóstico.

Se inicia tratamiento con metilprednisolona con mejoría significativa de la sintomatología. Es egresada con esquema de reducción de esteroide y posteriormente se inicia manejo con micofenolato de mofetilo. En el seguimiento a un año se documenta desaparición total de las lesiones antes mencionadas (*Figuras 4, 5 y 6*).



Figura 1. IRM en corte axial, ponderación T2, con lesiones hipertensas en región pontina bilateral.

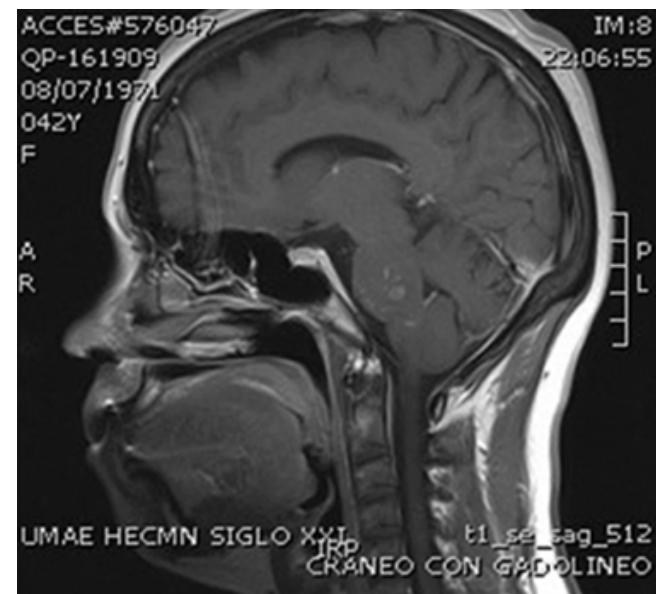


Figura 2. IRM corte sagital en ponderación T1 con gadolineo, se observan lesiones “en sal y pimienta” en región pontina.

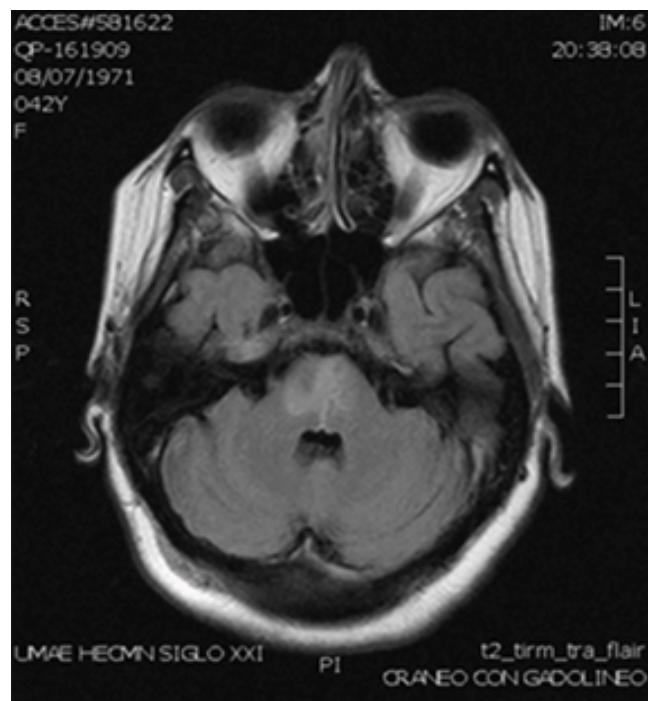


Figura 3. IRM corte axial ponderación FLAIR que muestra hipertensidades en puente.



Figura 4. IRM corte axial en ponderación T2, sin evidencia de lesiones.



Figura 5. IRM en corte sagital con gadolíneo, sin evidencia de reforzamiento ante la administración de medio de contraste.

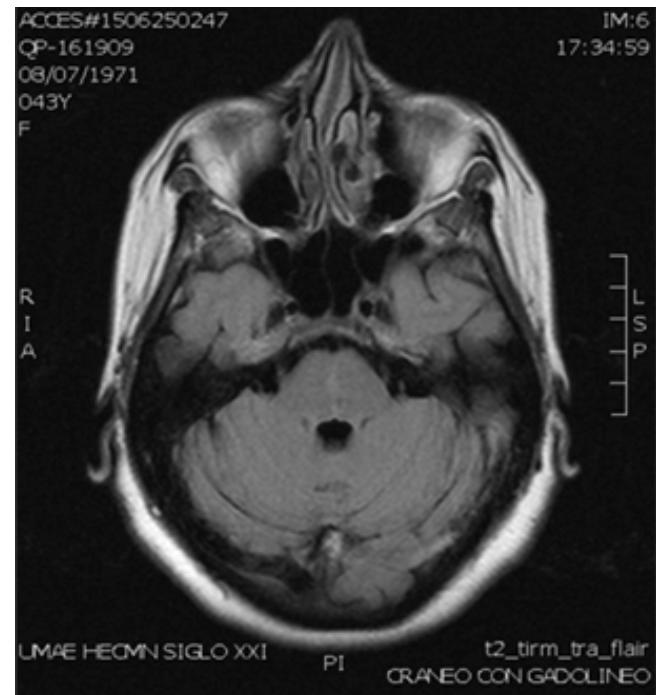


Figura 6. IRM corte axial ponderada en FLAIR, sin lesiones.

Discusión

La inmunopatogénesis de la mayoría de los procesos inflamatorios de sistema nervioso central permanece aún en estudio. En el 2010 se caracterizó en una serie de 8 pacientes una entidad que no encajaba en ningún diagnóstico inflamatorio neurológico conocido, otorgándose el nombre de CLIPPERS por sus siglas en inglés, una patología inmunológica dependiente de células T y con excelente respuesta a inmunosupresión con esteroides. Clínicamente los pacientes cursaron con síntomas y signos de localización en tallo cerebral, especialmente en región pontina. Los estudios de neuroimagen mostraron cambios puntiformes y de aspecto en “sal y pimienta” correspondientes a realce perivascular en puente, así como algunas otras partes del rombencéfalo. Es considerada actualmente una patología inflamatoria de sistema nervioso central.²⁻⁴

Las características de imagen de realce perivascular, así como los hallazgos neuropatológicos de infiltrado inflamatorio con trofismo perivascular específico han permitido clasificar la enfermedad como una patología inmunológica, se desconoce el por qué del trofismo específico hacia tallo cerebral, se atribuye a la distribución del sistema microvascular venoso y el simple hecho de que el tallo cerebral parece particularmente sensible a los ataques inmunes (por ejemplo la encefalitis de Bickerstaff o en el neuro-Behcet).^{2,4} Los responsables de dicha inflamación son linfocitos T CD4, lo que sugiere la participación del complejo mayor de histocompatibilidad clase II (MHC-II), dependiente de presentación de antígeno, principalmente moléculas proteínicas exógenas (antígenos exógenos, alérgenos ambientales, etc). En cuanto a los fenómenos desencadenantes, de

forma individual se reportó un caso precedido de vacunación (en octubre de 2010 se reportó el primer caso de CLIPPERS tras 2 semanas de la aplicación de vacuna anti-influenza en un paciente masculino de 80 años).⁶ Otro fenómeno identificado como gatillo es la presencia de reacciones alérgicas o eventos atópicos, en varios pacientes se han detectado niveles elevados de IgE sérica. Continúa sin ser identificado un autoanticuerpo específico que brinde un criterio diagnóstico mayor y definitivo.^{3,5}

Se ha encontrado que los pacientes afectados por esta patología se encuentran en promedio en la 4^a y 5^a década de vida, con un discreto predominio en hombres. Se trata de un cuadro de curso subagudo, con manifestaciones clínicas de localización predominantemente en tallo cerebral, nervios de cráneo y cerebelo: ataxia de la marcha, troncal o de extremidades, disartria, disfagia, disgeusia, diplopia con alteraciones oculomotoras (paresias aisladas, parálisis de mirada conjugada, oftalmoplejia internuclear, síndrome del uno y medio, alteraciones en las sacada, etc), nistagmus (espontáneo, evocado por la mirada, upbeat, downbeat, rotacional, multidireccional), alteraciones sensitivas faciales (parestesias, disestesias, hiperestesias, alodinia) así como en paladar y lengua, parálisis facial, vértigo, hiperacusia, sordera, tinnitus, debilidad de lengua, hipo y náuseas. Síntomas y signos asociados a afección de vías largas: alteraciones motoras (paraparesia, tetraparesia, hemiparesia, monoparesia) con datos de neurona motora superior, alteraciones sensitivas tanto positivas como negativas de la misma distribución que la paresia, así como de las modalidades profundas (pallestesia), vejiga neurogénica. Alteraciones cognitivas: síndromes disexecutivos, datos de liberación frontal. Otros: afecto pseudobulbar, temblor (de intención o tipo Holmes). Algunos datos que hasta el momento no se han reportado en estos pacientes son: alteraciones de conciencia, fiebre, sudoración nocturna, pérdida de peso, linfadenopatía, artritis, uveítis, ulceras orales/genitales, síndrome de SICA (síndrome "seco": queratoconjuntivitis, xeroftalmia), meningismo y datos de disfunción hipotalámica (polidipsia, poliuria, etc.).^{2,5,7,11}

Neuroimagen: debido a la presentación radiológica tan típica de la enfermedad, representa un criterio diagnóstico crucial. Se trata de lesiones "en sal y pimienta" hiperintensas en T2 y FLAIR, que realzan al contraste, sin provocar efecto de masa ni edema perilesional y que su concentración es cada vez menor conforme se alejan del puente, se han encontrado casos con lesiones a nivel supratentorial, a lo largo de la sustancia blanca, cuerpo calloso, cápsula interna, tálamo, ganglios basales o en los primeros segmentos de médula cervical y, en menor medida, médula torácica.^{3,7-9} La mayoría son lesiones de entre 1 y 3 mm, aunque se han encontrado de hasta 9 mm e inicialmente pueden encontrarse distribuidas de forma asimétrica, en especial en etapas tempranas.¹

Estudios de laboratorio: en todos los pacientes hasta ahora reportados en la literatura no se ha podido definir un patrón de alteraciones en estudios de laboratorio. Las pruebas abarcan desde los estudios básicos (biometría hemática, química sanguínea, electrolitos séricos) hasta estudios inmunológicos específicos con marcadores como ANA, ANCA, antiGQ1b, factor reumatoide, marcadores tumorales, anticuerpos onconeuronales, panel viral o alguna otra serología para agentes infecciosos. En cuanto al estudio de LCR puede ser completamente normal o bien con hiperproteinorraquia leve a moderada, así como pleocitosis leve (entre 5 y 50 cél/ml con predominio de linfocitos, siendo los CD4 predominantes), debe realizarse estudio histopatológico del líquido en busca de células malignas, algunos autores han reportado la presencia de bandas oligoclonales, aunque por lo general éstas sólo se encuentran de forma transitoria. Debe descartarse todo tipo de etiología infecciosa. Se han documentado casos en los que hay discreta elevación de anticuerpos autoinmunes (ANA, antinucleares, Anti SSA), elevación de la enzima convertidora de angiotensina, hipercalcemia con niveles elevados de vitamina D (los cuales disminuyen tras la terapia con glucocorticoides), linfocitopenia leve, elevación marcada y persistente de IgE sérica sin antecedentes de hipersensibilidad o atopias.^{2,7}

Neuropatología: esta es la base para el diagnóstico diferencial. Los sitios de elección para la toma de biopsia generalmente son el puente y cerebelo. El patrón histopatológico encontrado es un infiltrado linfocitario de estirpe T predominio CD4 o bien linfohistiocítico, el cual compromete territorio perivasculares tanto de pequeñas arterias y venas, predominantemente en sustancia blanca, en ocasiones puede haber infiltrado transmural en los vasos con oclusión inflamatoria, sin que se encuentren datos sugerentes de vasculitis. Puede acompañarse de gliosis moderada en las zonas con menor infiltrado linfocitario, lesión axonal y desmielinización en las regiones mayormente infiltradas, siendo este un fenómeno secundario, pues la enfermedad no es un proceso desmielinizante propiamente.^{2,3,5}

Diagnóstico diferencial: los diagnósticos diferenciales abarcan desde entidades inflamatorias (encefalitis autoinmune, encefalitis de Bickerstaff, vasculitis primaria o secundaria de SNC, enfermedades desmielinizantes, neuromielitis óptica, neuroBehcet, neurosarcoidosis, síndrome de Sjögren con compromiso de SNC, lupus eritematoso sistémico, infecciosas, paraneoplásicas (rombencefalitis), neoplásicas o enfermedades clonales proliferativas (histiocitosis de Langerhans, histiocitosis de Erdheim-Chester, linfoma primario de SNC, glioma de bajo grado, granulomatosis linfoides, histiocitosis maligna con compromiso de SNC).^{5,7} Hay casos de pacientes con el diagnóstico de esclerosis múltiple en tratamiento con natalizumab que han presentado un síndrome de CLIPPERS "overlap" como parte del síndrome de reconstitución inmune cuando suspenden el fármaco, con la diferencia histopatológica de que el infiltrado linfocitario en estos casos es a expensas de linfocitos CD^{8,9}. Hay casos en los que pese a la buena respuesta con la terapia a base de esteroide y que aparentemente cumplían todos los criterios diagnóstico, en recaídas posteriores resultaron ser casos de linfoma de células B por aparente infección por virus Epstein Barr, teniendo desenlaces fatales. Por lo anterior algunos autores han considerado a CLIPPERS como una fase temprana de este tipo de neoplasias.¹⁰ Otros casos han sido asociados con eventos vasculares de tipo isquémico en las mismas

regiones anatómicas y se investiga la relación que estos podrían tener con una probable vasculitis regional.¹³

Considerando todo lo anterior enlistamos a continuación las "banderas rojas" que deben hacer reconsiderar el diagnóstico de CLIPPERS:

- Falta de respuesta a la terapia con esteroides tanto clínica como por imagen.
- Manifestaciones clínicas atípicas: fiebre, síntomas B, manifestaciones de afección extracerebral (artritis, uveítis, síndrome "SICCA", linfadenopatías, meningismo, etc.) o bien, la ausencia de manifestaciones tan típicas como la disartria o ataxia.
- Necrosis o efecto de masa en los estudios de imagen por resonancia magnética.
- Marcada pleocitosis (>100 células) o células malignas en LCR.²

Tratamiento: la respuesta absoluta a la terapia con esteroides ya sea intravenosos u orales es uno de los criterios diagnósticos.³ Los regímenes son a base de metilprednisolona en bolos de 1g intravenosa hasta por 5 días de forma aguda y posteriormente prednisona vía oral con dosis iniciales de hasta 80 mg al día, logrando mejoría de las manifestaciones clínicas, en especial de la disartria, diplopia y alteraciones de la marcha, entre los días 2 y 4 de administración, con reducción de las lesiones en resonancia magnética al mismo tiempo.² Para mantener de forma indefinida la mejoría clínica de los pacientes se utilizan múltiples inmunosupresores como monoterapia posterior al esteroide o aún con dosis tituladas del mismo.¹⁴ Los fármacos utilizados han sido: azatioprina, micofenolato de mofetilo, metotrexate, ciclofosfamida, rituximab y mitoxantrona, siendo los primeros tres los reportados con menor recurrencia de los cuadros inflamatorios, aunque nunca como monoterapia.¹² El propósito del tratamiento a largo plazo es mantener un estado moderado de inmunosupresión.

Conclusión

El síndrome de CLIPPERS es una entidad de reciente descubrimiento dentro del espectro de enfermedades inflamatorias de sistema nervioso central, su oportuno diagnóstico tiene una relevancia significativa dada la completa reversibilidad de la clínica y lesiones antes descritas. Aún hay trabajo por hacer respecto a la nosología y fisiopatología de la enfermedad, para así poder clasificarla como una “enfermedad nueva”.

Declaración de conflictos de interés

Los autores declaran que en este estudio no existen conflictos de interés relevantes.

Fuentes de financiamiento

No existieron fuentes de financiamiento para la realización de este estudio científico.

Referencias

1. Pesaresi I, Sabato M, Desideri I, Puglioli M, Moretti P, et. Al. 3.0 T MR investigation of CLIPPERS: Role of susceptibility weighted and perfusion weighted imaging. *Magnetic Resonance Imaging* Elsevier 2013; 31: 1640-1642.
2. Dudesek A, Rimmeli F, Tesar S, Kolbaske S, Rommer P, et. Al. CLIPPERS: chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids. Review of an increasingly recognized entity with the spectrum of inflammatory central nervous system disorders. *Clinical and Experimental Immunology* 2013; 175: 385-396.
3. Pittock S, Debruyne J, Krecke K, Giannini C, Ameel J, et. Al. Chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids (CLIPPERS). *Brain* 2010; 133: 2626-2634.
4. Wetter A, Kupeli G, Brassel F, Nacimiento W. CLIPPERS syndrome in a patient with a fluctuating cerebellar syndrome. *Neurographics* 2013; 3: 11-13.
5. Simon N, Parratt J, Barnett M, Buckland M, Gupta R, et. Al. Expanding the Clinical, radiological and neuropathological phenotype of chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids (CLIPPERS). *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012; 83: 15-22.
6. Hillesheim P, Parker J, Parker J, Escott E, Berger J. Chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids following influenza vaccination. *Arch Pathol Lab Med* 2012; 136: 681-685.
7. Jerca O, Manouchehrinia A, Tanasescu R. A new defined entity among the spectrum of central nervous system inflammation: chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids (CLIPPERS). *Romanian Journal of Neurology* 2011; 10: 77-81.
8. Síndrome CLIPPERS con distribución atípica de lesiones en la resonancia magnética cerebral. *Rev Neurol* 2013; 57: 354-358.
9. Kerrn-Jespersen B, Lindelof M, Illes Z, Blaabjerg M, Lund E, et. Al. CLIPPERS among patients diagnosed with non-specific CNS neuroinflammatory disease. *Journal of the Neurological Science* 2014; 343: 224-227.
10. De Graaff J, Wattjes M, Rosemuller-Kwakkel J, Petzold A, Killestein J. Fatal B-cell lymphoma following Chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids. *JAMA Neurology* 2013; 70: 915-918.
11. Taieb G, Duflos C, Renard D, Audoin B, Kaphan E, et. Al. Long-term outcomes of CLIPPERS in a consecutive series of 12 patients. *Arch Neurol* 2012; 69 7: 847-855.
12. Sempere A, Mola S, Martin-Medina P, Bernabeu A, Khabbaz E, et. Al. Response to immunotherapy in CLIPPERS: Clinical, MRI and MRS follow-up. *J Neuroimaging* 2013; 23: 254-255.
13. Lefaucheur R, Bourre B, Ozkull-Wermester O, Maltete D, Wallon D. Stroke mimicking relapse in a patient with CLIPPERS syndrome. *Acta Neurol Belg* 2015. DOI 10.1007/s13760-015-0473-5.
14. Wijntjes J, Wouda E, Siegert C, Karas G, Vlaar A. Need for prolonged immunosuppressive therapy CLIPPERS: a case report. *BMC Neurology* 2013; 13: 49-53.