

CLIPPERS (Inflamación crónica linfocítica con realce perivascular pontino y respuesta a esteroides) con compromiso longitudinalmente extenso de la médula espinal. Una presentación atípica

CLIPPERS (Chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement and steroid response) with longitudinally extensive spinal cord involvement. An atypical presentation

Adriana Casallas-Vanegas,¹ Jorge Cifuentes-Behar,² Luisa Rubio-Ayana,² Fabián Jiménez-Quiroz,²
Laura Duque-Guidales,² Rafael Peñarete-Nader²

Resumen

CLIPPERS (Inflamación crónica linfocítica con realce perivascular pontino y respuesta a esteroides) es un trastorno neuroinflamatorio de reciente descripción en donde predominan síntomas que involucran el tronco encefálico, con un patrón variable en las neuroimágenes y un infiltrado perivascular de linfocitos T en la biopsia cerebral. Presentamos el caso de un masculino de 50 años que cursó con un cuadro de astenia, adinamia, debilidad en ambas extremidades inferiores, trastorno esfinteriano y ataxia. fue estudiado ampliamente para descartar condiciones infecciosas, neoplásicas, autoinmunes y desmielinizantes. El diagnóstico se consideró basados en los elementos clínico-imagenológicos, llamando la atención en este paciente, el importante compromiso de la médula espinal. El tratamiento con esteroides y agentes ahorradores de esteroides como el metotrexato, resultó ser efectivo. Muy pocos casos en la literatura hasta el momento, describen el compromiso de la médula espinal asociado al CLIPPERS.

Palabras clave: CLIPPERS, ataxia, tallo cerebral, médula espinal, metotrexato (DeCS)

Abstract

CLIPPERS (Chronic Lymphocytic Inflammation with Perivascular Pontine Enhancement and Steroid Response) is a recently described neuroinflammatory disorder in which symptoms involving the brainstem predominate, with variable pattern on neuroimaging and a perivascular infiltrate of T lymphocytes on brain biopsy. We present a case of a 50-year-old male who presented symptoms of asthenia, adynamia, weakness in lower limbs extremities, sphincter disorder and ataxia. Patient was extensively studied to rule out infectious, neoplastic, autoimmune, and demyelinating conditions. Diagnosis was made taking into account significant clinical-imaging elements, remarking the spinal cord involvement in this patient. Treatment with steroids and steroid-sparing agents, such as methotrexate, was found to be effective. Very few cases in the literature to date describe CLIPPERS-associated spinal cord involvement.

Keywords: CLIPPERS, ataxia, brainstem, spinal cord, methotrexate (MeSH)s

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 31, N° 2, 2022

Introducción

CLIPPERS (Inflamación crónica linfocítica con realce perivascular pontino y respuesta a esteroides) es un proceso inflamatorio poco frecuente del sistema nervioso central, cuya característica fundamental es la presencia de lesiones puntiformes en la resonancia magnética nuclear (RMN), que realzan con el medio de contraste, de loca-

lización en el tallo cerebral y cerebelo; posee diversas manifestaciones clínicas como ataxia, disartria y diplopía entre otras, sin ser clara su fisiopatología.^{1,2} Esta patología fue descrita por primera vez por Pittock,² su diagnóstico se convierte en un reto en la actualidad, siendo el estudio por resonancia magnética el pilar fundamental para llegar a este, una vez se descarten otras etiologías

¹Clínica Nueva, Servicio de Neurología. Bogotá, Colombia.

²Clínica SOMER, Servicio de Neurología, Unidad de Neurociencias. Rionegro, Antioquia, Colombia

Correspondencia:

Dr. Rafael Peñarete Nader

Unidad de Neurociencias. Servicio de Neurología, Clínica SOMER, calle 38 # 54 A - 35. Rionegro Antioquia, Colombia.

Teléfono: 5699999 extensión 191

E-mail: rafaelpenarete@gmail.com

como enfermedades infecciosas, vasculitis, enfermedades neurodegenerativas y neoplásicas.^{1,3,4} Anatomopatológicamente, aparecen infiltrados de linfocitos T en los espacios perivasculares del tronco encefálico. El manejo con dosis altas de esteroides logra una mejoría clínica e imagenológica de manera rápida, con necesidad de terapia inmunosupresora prolongada para evitar recaídas.^{1,4} Hasta la fecha, no se conoce la frecuencia de compromiso medular como manifestación del CLIPPERS.

Descripción del caso

Masculino de 50 años, natural de Santa Elena Antioquia-Colombia, mestizo, antecedentes patológicos de hipertensión arterial y dislipidemia, quien presentó cuadro de 4 meses de evolución caracterizado por astenia, adinamia, adormecimiento progresivo y debilidad en ambas extremidades inferiores, asociado a trastorno de los esfínteres (retención urinaria y fecal) además de marcha inestable. Al examen neurológico se evidenció disartria moderada, marcha atáxica, debilidad en las extremidades inferiores, hiperreflexia generalizada y signo Babinski bilateral, además nivel sensitivo T4. La RMN cerebral reveló múltiples hiperintensidades T2 y FLAIR, con realce puntiforme y curvilínea del gadolinio, “patrón de sal y pimienta”, afectando forma difusa ambos

hemisferios cerebelosos, la región posterior de protuberancia y la porción central de mesencéfalo (Figura 1).

La RMN cervical y torácica contrastada mostró hiperintensidad longitudinalmente extensa que compromete el cordón medular desde el segmento C4 hasta el cono medular con importante captación del medio de contraste y discreto edema con patrón central y lateral (Imagen 2A, 2B). (Figura 2)

La tomografía computarizada contrastada toracoabdominal y los exámenes de laboratorio de rutina, función tiroidea y pruebas inmunológicas; anticuerpos antinucleares (ANAS), anticuerpos extractables (ENAS), anticuerpos anti-citoplasma de neutrófilos (c-ANCAS), anticuerpos anti-cardiolipina fueron normales. El estudio del líquido cefalorraquídeo (LCR) mostró una presión de apertura normal con leve pleocitosis a predominio linfocítico (22 células mm³) e hiperproteínoorraquia (120.5 mg/dL), la citometría de flujo y la citología del LCR fueron normales, los cultivos para bacterias y hongos fueron negativos. La serología para herpes virus tipo 1 y 2, Citomegalovirus, Epstein Barr, varicela zoster, parotiditis, adenovirus, enterovirus fueron no reactivas, la PCR (reacción en cadena de la polimerasa) para Tuberculosis fue negativa y el VDRL (Venereal Disease Research Laboratory) no reactivo. No se detectaron bandas oligoclonales

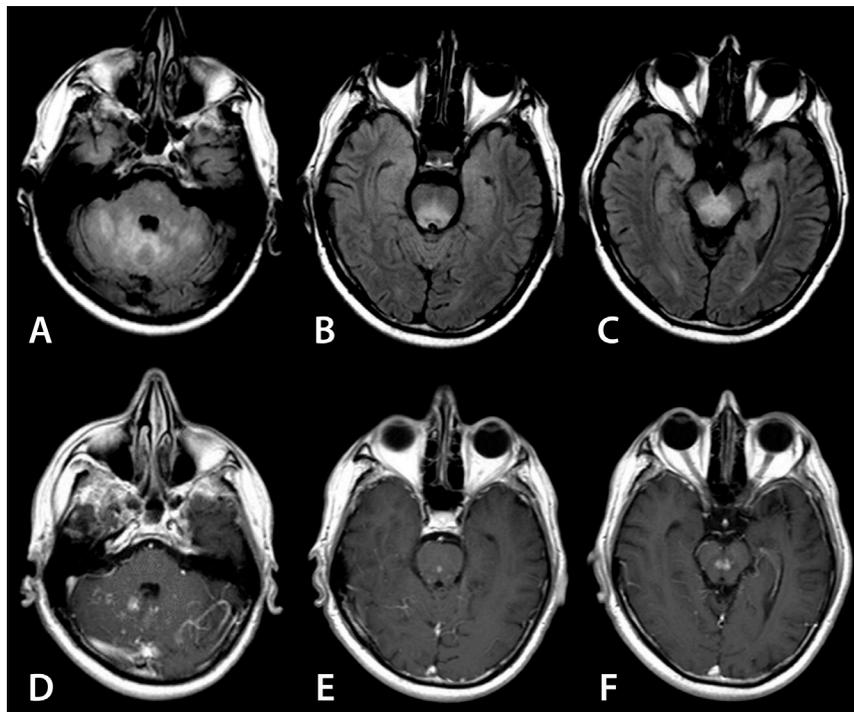


Figura 1. IRM de cerebro. Secuencia FLAIR A, B, C muestra cambio en la intensidad de señal de la sustancia blanca que comprometen el cerebelo, la protuberancia y el mesocéfalo. Secuencia T1 contrastada D, E, F evidencia realce perivascular con típico patrón miliar, aspecto en “sal y pimienta”.

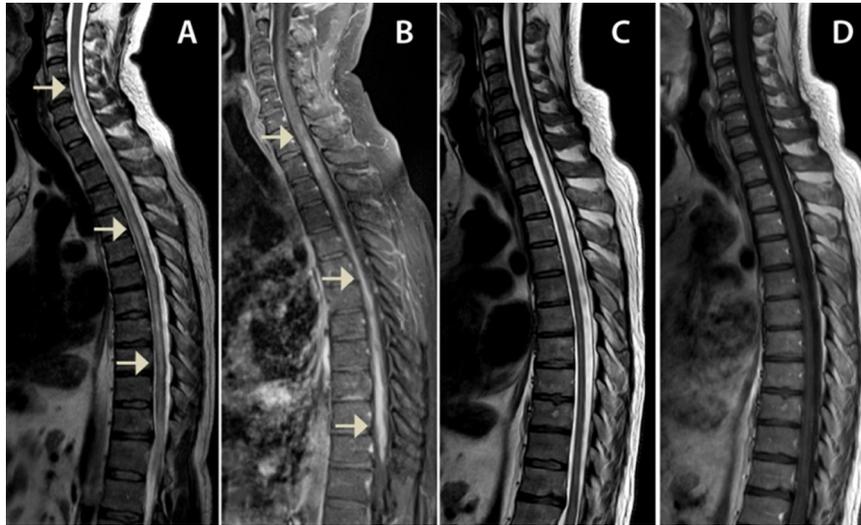


Figura 2. IRM de columna total. A. Secuencia T2 muestra una lesión longitudinalmente extensa que compromete el cordón medular desde el segmento C4 hasta el cono medular. B. secuencia T1 contrastada evidencia importante captación del medio de contraste (flechas blancas). C, D Secuencias T2 y T1 contrastada pos-tratamiento muestran resolución marcada de las lesiones y de la captación del medio contraste en todo el eje espinal.

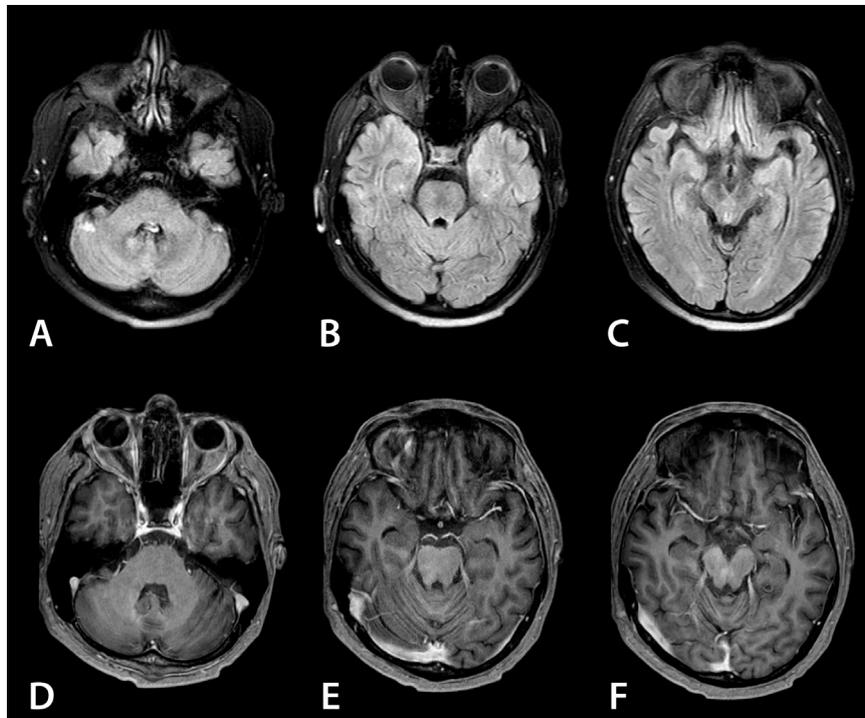


Figura 3. IRM de cerebro post-tratamiento. Secuencia FLAIR A, B, C y T1 contrastado D, E, F constatan resolución marcada de las lesiones en sustancia blanca de cerebelo y tallo con reducción en la captación del medio de contraste.

en LCR y las pruebas para VIH, sarcoidosis y brucelosis, fueron negativas al igual que los anticuerpos anti-acuaporinas 4 y anti-MOG (anticuerpos contra las glicoproteínas del oligodendrocito asociado a la mielina). Se explicó a paciente la necesidad de biopsia, pero se negó al procedimiento. Teniendo en cuenta los hallazgos clínicos e imagenológicos se llegó al diagnóstico CLIPPERS probable, dada la ausencia de estudio inmunopatológico, se indicó manejo con metilprednisolona por vía intravenosa a una dosis de 1 gramo diario por 5 días, seguido de un tratamiento oral con prednisolona 1 mg/kg/día durante 2 meses y Metotrexato 10 mg vía oral una vez por semana durante 3 meses. Se logró una mejoría significativa en la movilidad, hipofonía y el control de esfínteres. Se realizó control imagenológico luego de 60 días de tratamiento, evidenciándose resolución significativa de las lesiones descritas inicialmente tanto a nivel encefálico (Figura 3), como medular (imagen 2C, 2D). Actualmente, el paciente continúa en tratamiento con 10 mg de prednisolona por día y no experimentó recurrencia luego de 18 meses de seguimiento.

Discusión

El CLIPPERS es un proceso inflamatorio del sistema nervioso central cuyo rasgo distintivo son las lesiones en el tallo cerebral predominantemente pontinas, con realce perivascular y punteado simétrico en los estudios de resonancia magnética contrastada,¹ sus manifestaciones clínicas son muy diversas con un inicio subagudo, progresivo y su sintomatología se define según el compromiso del tronco encefálico, nervios craneales, cerebelo o médula espinal.^{1,2,3} Este caso debuta con marcha atáxica, disartria, alteración sensitiva con nivel T4, además de compromiso esfinteriano. La RMN contrastada continúa siendo el estudio de elección para esta entidad, donde se pueden evidenciar lesiones puntiformes localizadas en la protuberancia con extensión hacia el cerebelo, ganglios basales y cuerpo calloso, con gradiente de captación menor conforme se alejan rostralmente hacia la corteza y caudalmente hacia la médula. En este paciente además de las lesiones típicamente descritas, se evidenció una mielitis longitudinalmente extensa desde la porción cervical hasta el cono medular, lo cual, aunque ya ha sido reportado por otros autores,^{5,6} es una presentación atípica que obliga a la búsqueda de diagnósticos alternativos,^{2,4} como la neurosarcoidosis, infecciones, trastornos paraneoplásicos, linfoma, vasculitis y la esclerosis múltiple, con gran relevancia el espectro de neuromielitis óptica (NMO) por anticuerpos anti-acuaporinas 4 y la enfermedad por anticuerpos contra la glicoproteína del oligodendrocito asociado a la mielina (MOGAD). Se excluyó el diagnóstico de Esclerosis Múltiple (EM), teniendo en cuenta que las imágenes no cumplen criterios de diseminación en tiempo ni espacio⁷ y el patrón de captación del medio de con-

traste en nuestro caso no se ve de forma rutinaria en dicha enfermedad. Con respecto al diagnóstico de neuromielitis óptica (NMO), se realizaron anticuerpos anti-acuaporinas 4 con resultado negativo y aunque pueden existir pacientes seronegativos, esta enfermedad afecta predominantemente a los nervios ópticos y la médula espinal. La lesión del cono de nuestro paciente nos obligó a considerar la enfermedad por anticuerpos anti-MOG (glicoproteínas del oligodendrocito asociado a la mielina), para lo que se solicitaron anticuerpos, que en este caso fueron negativos. En contraste con la enfermedad mediada por anticuerpos anti-acuaporinas 4, la afectación del cono medular en el MOGAD, como en nuestro paciente, es frecuente. También se han notificado anticuerpos anti-MOG en casos agudos de encefalomiélitis diseminada, esclerosis múltiple pediátrica y recientemente en neuromielitis óptica (NMO) seronegativa.⁸ La importancia creciente de esta entidad y un vínculo etiológico entre varios trastornos desmielinizantes y linfoproliferativos deja ver que aún no está claro si CLIPPERS es una entidad definida por derecho propio o la presentación de varios síndromes ya conocidos.^{9,10} Se han propuestos criterios diagnósticos,³ pero estos no han sido avalados del todo por la comunidad científica, por lo que sigue siendo un diagnóstico de exclusión, y en ocasiones es necesario la realización de biopsia cerebral. Es importante tener en cuenta que en pacientes que cumplan los "criterios" para esta entidad es posible evitar la biopsia. Tal enfoque no invasivo es sugerido por Pittock et al² en "casos típicos", quienes iniciaron manejo al 50% de los pacientes sin estudio anatomopatológico. El estudio de LCR puede ser normal o con niveles de proteína levemente elevados y pleocitosis discreta de predominio linfocítico,^{2,3} como es nuestro paciente. Las características de las imágenes por resonancia magnética, junto con la respuesta clínica e imagenológica favorable a los corticoides, llevaron al diagnóstico de "CLIPPERS PROBABLE" al no contar con estudio neuropatológico según los criterios diagnósticos propuestos por W. Oliver Tobin et al.³ En cuanto al tratamiento es usual una respuesta favorable posterior al uso de mega dosis de esteroides por vía venosa, observando una mejoría clínica rápida y significativa en las primeras semanas de instaurado el tratamiento.^{1,2,4} En nuestro caso las imágenes evolutivas luego de dos meses de tratamiento mostraron resolución completa de los hallazgos inicialmente descritos, constatándose una significativa mejoría clínica. El CLIPPERS puede ser un trastorno benigno, pero podría requerir una terapia a largo plazo para prevenir recaídas, el manejo inmunosupresor a largo plazo está indicado con azatioprina, ciclofosfamida, metotrexato o rituximab.^{11,12}

Conclusiones

CLIPPERS es una entidad infrecuente, con pocos casos reportados en la literatura científica actual. La falta

de criterios clínicos unificados, la ausencia de biomarcadores definitivos y las limitaciones para la biopsia cerebral en los casos sospechosos, hacen de esta entidad un desafío clínico para el neurólogo. El diagnóstico diferencial es amplio y varias enfermedades pueden mostrar manifestaciones de imagen similares. La observación a largo plazo es esencial para descartar otros posibles diagnósticos diferenciales y ayudar a comprender más sobre esta entidad. Representa un trastorno típicamente sensible a los esteroides, lográndose impactar positivamente cuanto más precoz y prolongado en el tiempo se mantenga el manejo inmunomodulador. Nuestra descripción amplía las características clínicas e imagenológicas conocidas para esta entidad, al evidenciar afectación longitudinalmente extensa de la médula espinal.

Referencias

1. Dudesek A, Rimmele F, Tesar S, Kolbaske S, Rommer PS, Benecke R, et al. CLIPPERS: Chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids. Review of an increasingly recognized entity within the spectrum of inflammatory central nervous system disorders. *Clin Exp Immunol*. 2014;175(3):385–96. <https://doi.org/10.1111/cei.12204>
2. Pittock SJ, Debruyne J, Krecke KN, Giannini C, Ameerle J van den, Herdt V De, et al. Chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids (CLIPPERS). *Brain*. 2010;133(9):2626–34. <https://doi.org/10.1093/brain/awq164>
3. Tobin WO, Guo Y, Krecke KN, Parisi JE, Lucchinetti CF, Pittock SJ, et al. Diagnostic criteria for chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids (CLIPPERS). *Brain*. 2017;140(9):2415–25. <https://doi.org/10.1093/brain/awx200>
4. Simon NG, Parratt JD, Barnett MH, Buckland ME, Gupta R, Hayes MW, 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(1):15–22. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2011-301054>
5. Zhang YX, Hu HT, Ding XY, Chen LH, Du Y, Shen CH, Guo Y, Ding MP. CLIPPERS with diffuse white matter and longitudinally extensive spinal cord involvement *Neurology* Jan 2016, 86 (1) 103-105. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000484563.21777.9b>
6. Mubasher M, Sukik A, El Beltagi AH, Rahil A. Chronic Lymphocytic Inflammation with Pontine Perivascular Enhancement Responsive to Steroids, with Cranial and Caudal Extension Case *Rep Neurol Med*. 2017;2017:2593096. <https://doi.org/10.1155/2017/2593096>.
7. Thompson A.J., Banwell B.L., Barkhof F., Carroll W.M., Coetzee T., Comi G., Correale J., Fazekas F., Filippi M., Freedman M.S., Fujihara K. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*. 2018;17(2):162–173. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30470-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30470-2)
8. Kitley J., Waters P., Woodhall M., Leite M.I., Murchison A., George J., Küker W., Chandratre S., Vincent A., Palace J. Neuromyelitis optica spectrum disorders with aquaporin-4 and myelin-oligodendrocyte glycoprotein antibodies: a comparative study. *JAMA Neurol*. 2014 Mar;71(3):276–283. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2013.5857>
9. Nakamura R, Ueno Y, Ando J, et al. Clinical and radiological CLIPPERS features after complete remission of peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified *J Neurol Sci*. 2016; 364 :6–8. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2016.02.057>
10. De Graaff HJ, Wattjes MP, Rozemuller AJ, et al. ¿Should CLIPPERS Be Considered a Preliminary State or a New Inflammatory Disease? *JAMA Neurol*. 2013; 70 :1201. <https://doi.org/10.1001/jama-neurol.2013.3855>
11. Taieb G, Dufflos C, Renard D, et al. Long-term outcomes of CLIPPERS (chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids) in a consecutive series of 12 patients. *Arch Neurol* 2012; 69:847–855. <https://doi.org/10.1001/archneurol.2012.122>
12. Cipriani V, Arndt N, Pytel P, Reder A, Javed A. Effective treatment of CLIPPERS with long-term use of rituximab, *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2018 May; 5(3): <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000448>

Agradecimiento: Agradecemos al señor Humberto Peñarete Nader por su ayuda en el procesamiento y edición de las imágenes.

Conflicto de intereses: Los autores declaran que no existen conflictos de interés.

Fuentes de financiamiento: Los autores no han declarado fuente alguna de financiamiento para este informe científico.