



Universidad de Valladolid

Facultad de Medicina



Un nuevo reto diagnóstico: Síndrome de CLIPPERS.

Facultad de Medicina. UVa

Autor 1: José María de Castro Garrido. UVa.

Autor 2: Eduardo García García. UVa.

Tutores: Álvaro Rojo López. HURH.

Miguel Ángel Tola Arribas. HURH.



ÍNDICE

1. RESUMEN.....	3
2. INTRODUCCIÓN/ JUSTIFICACIÓN.....	3
3. MATERIAL Y MÉTODOS.	4
4. RESULTADOS.....	4
4.1. HISTORIA.	4
4.2. EPIDEMIOLOGÍA.....	5
4.3 CLÍNICA.	5
4.4 NEUROIMAGEN.	6
4.5 HISTOPATOLOGÍA.....	6
4.6 OTRAS PRUEBAS COMPLEMENTARIAS.....	8
4.7 CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DEL SÍNDROME DE CLIPPERS.	10
4.8 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL Y BANDERAS ROJAS.	11
4.9 TRATAMIENTO SÍNDROME DE CLIPPERS.	16
5. DISCUSIÓN.....	18
6. CONCLUSIONES.	19
7. BIBLIOGRAFÍA.....	20
8. ANEXOS.....	21

1. RESUMEN.

El síndrome inflamatorio linfocítico crónico con realce perivascular pontino respondedor a corticoides, o síndrome de CLIPPERS (Chronic Lymphocytic Inflammation with Pontine Perivascular Enhancement Responsive to Steroids), es una patología del SNC de etiología desconocida. Se define principalmente a partir de aspectos clínicos (diplopía, ataxia disratria y alteraciones sensitivas en la región facial), radiológicos (lesiones puntiformes que se realzan con la administración en gadolinio en la resonancia magnética) e histopatológicos, con una buena respuesta a corticoides. Presenta un infiltrado inflamatorio de predominio linfocítico perivascular, localizado principalmente en puente y cerebelo. A pesar de esta clara descripción, puede confundirse con otras entidades. Esta situación hace necesarios un exhaustivo diagnóstico diferencial y el establecimiento de unos criterios diagnósticos claros, basados en aspectos clínicos, radiológicos e histológicos. Se trata, por lo tanto, de un nuevo reto diagnóstico donde una de los principales objetivos a futuro es encontrar un biomarcador específico para esta entidad.

Palabras clave: inflamación, perivascular, puente, cerebelo, corticoides, criterios diagnósticos.

2. INTRODUCCIÓN/ JUSTIFICACIÓN.

El Síndrome de CLIPPERS se ha convertido en el tema de nuestro Trabajo de fin de Grado (TFG) por varios motivos.

En primer lugar, lo hemos elegido por tratarse de un cuadro descrito recientemente. La medicina actual tiene conocimientos sobre enfermedades desde periodos de tiempo muy variables, miles de años en algunos casos. No todos los días se tiene la oportunidad de poder estudiar una enfermedad que lleva descrita menos de 10 años, con poco más de una treintena de casos publicados. En términos de tiempo en la Medicina, es una enfermedad recién llegada, de la que apenas se empiezan a conocer aspectos. Es muy emocionante poder conocer una enfermedad que se encuentra en este punto de su estudio, y que requiere, aún, tanto trabajo y cooperación para desentrañar sus mecanismos.

En segundo lugar y relacionado con el primer punto, hemos elegido este tema porque nos parece sumamente interesante ver cómo se construyen los criterios diagnósticos de una enfermedad. Desde la proposición de los criterios iniciales, se han propuesto nuevos criterios, más completos que los anteriores, hasta llegar a los más actuales, propuestos en

2017 por W. Oliver Tobin et al (1). No hay muchas posibilidades de poder observar desde el principio este proceso, y esta patología ofrece una oportunidad.

En tercer lugar, aunque se trata de una enfermedad poco frecuente, posee un campo de investigación muy amplio. Esto se debe, entre otras cosas, a los aspectos que la relacionan con otras enfermedades del SNC. El descubrimiento de tratamientos alternativos a los corticoides, la investigación de biomarcadores para el diagnóstico y pronóstico de la enfermedad, el diseño de estudios de diverso tipo para la evaluación de este síndrome, la confirmación de su etiología inmune o la proposición de otras causas son algunas de las opciones de investigación, tanto básica como clínica, que se vislumbran en el horizonte del Síndrome de CLIPPERS. Sería emocionante, y desearíamos, poder ser testigos de alguna de ellas mientras realizamos este trabajo.

3. MATERIAL Y MÉTODOS.

Para la realización de este trabajo, se llevará a cabo una revisión sistemática de la literatura publicada sobre el Síndrome de CLIPPERS. Para ello, utilizaremos bases de datos como NCBI, Pubmed, Cochrane, UptoDate o Scielo.

La estructura principal del trabajo se construye con artículos seleccionados en función de la información que contienen sobre las características clínicas, radiológicas e histológicas del Síndrome de CLIPPERS. Para completarlo y actualizarlo, se recurrirá a la información de los casos reportados hasta la fecha, principalmente en PubMed.

Previo a la realización del trabajo, se presentó una memoria protocolaria al Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario Río Hortega, del que se recibió una respuesta favorable.

4. RESULTADOS.

4.1. HISTORIA.

A lo largo de la historia, el conocimiento acerca del funcionamiento del cuerpo humano y, por consiguiente, de las enfermedades ha ido creciendo exponencialmente de la mano del desarrollo de las nuevas tecnologías. No deja de sorprender el hecho de que, constantemente, se estén conociendo, catalogando y describiendo nuevas enfermedades de las que no se tenía conocimiento en pleno siglo XXI.

Esto es lo que, en cierto modo, ha ocurrido con el síndrome CLIPPERS (del inglés Inflamación Crónica con Refuerzo Perivascular Pontino que Responde a los Esteroides)

cuando en 2010, en la revista *Brain*, Pittock et al. (2) describieron este síndrome en ocho pacientes atendidos en la Clínica Mayo de Estados Unidos y en el Hospital Universitario de Gante (Bélgica), desde 1999 hasta 2009. Los pacientes estudiados presentaron unas características clínicas, radiológicas e histológicas, que mostraremos en los siguientes puntos del presente trabajo. A través de estos hallazgos, se llegó a la conclusión de que podría tratarse de una entidad clínica propia.

Un año después, en el año 2011, Simon et al propusieron un cambio de denominación que reflejara mejor las regiones del SNC que se afectan más frecuentemente (3).

En el año 2017, Tobin et al. propusieron los únicos criterios diagnósticos disponibles hasta la fecha (1).

4.2. EPIDEMIOLOGÍA.

El síndrome de CLIPPERS es considerada una enfermedad rara. Según la OMS, una enfermedad rara tiene baja prevalencia en la población, afectando a menos de 5 de cada 10.000 habitantes (17). Al tratarse de una enfermedad rara y de reciente descubrimiento, se conocen pocos casos confirmados y publicados. De esta forma, no existe consenso en la comunidad científica en lo que a epidemiología se refiere, variando los datos en función de los estudios utilizados.

Según la Federación Española de Enfermedades Raras, el síndrome de CLIPPERS tiene una prevalencia menor a 1/1000000 (17). En cuanto a la edad de aparición de los síntomas, varía de los 13 a los 86 años, siendo la media de edad 52,4 años (con un rango de 16-86 años) (4).

En cuanto a su distribución por sexos, afecta a ambos sexos por igual, pero algunos estudios establecen un predominio de hombres con respecto a mujeres, en una relación 2:1 (4). La edad de aparición varía entre los 13 y los 86 años, con una edad media de aparición de 52,4 años (2).

4.3 CLÍNICA.

La clínica del síndrome de CLIPPERS se caracteriza por un desarrollo subagudo y progresivo de signos y síntomas relacionados con el tronco del encéfalo, cerebelo y pares craneales. Suelen aparecer en combinación, aunque se han descrito casos de manifestaciones clínicas aisladas.

Dudsek et al. (4) establecieron en su trabajo del año 2013 una de las descripciones clínicas más exhaustivas hasta la fecha. Las manifestaciones más frecuentes son:

- Ataxia de la marcha
- Diplopía

- Alteraciones sensitivas en la región facial.
- Disartria.

Otras manifestaciones menos frecuentes son vértigo, deterioro cognitivo, nistagmo, disfagia, síndromes medulares, temblor, etc. La imagen número 1 del anexo muestra, de manera más extensa, los síntomas y signos más importantes, según las regiones del SNC afectadas.

Todas las manifestaciones clínicas mejoraron con el tratamiento, principalmente basado en corticoides. Sin embargo, al suspenderlo, la mayoría de los pacientes experimentaban recaídas. A medida que se sucedieron las mismas, se objetivaba una marcada atrofia cerebral a largo plazo en los pacientes, que contribuye al desarrollo de mayor morbilidad neurológica (3).

4.4 NEUROIMAGEN.

La neuroimagen es uno de los ejes fundamentales en el diagnóstico del síndrome de CLIPPERS, siendo la prueba de elección la resonancia magnética nuclear (RMN).

Las lesiones del síndrome de CLIPPERS se localizan eminentemente en la región pontina del troncoencéfalo y en el cerebelo. Otras posibles localizaciones son los hemisferios cerebrales, la cápsula interna, la médula espinal (5) (6) (7), el lóbulo occipital (7) y el tálamo (8).

Entre las características radiológicas, es fundamental la aparición de un punteado curvilíneo con refuerzo tras la administración de gadolinio en secuencia T1. En cuanto a su tamaño, las lesiones son menores de 3 mm de diámetro. Pueden presentarse de manera coalescente entre ellas, sin provocar efecto masa. Tienen distribución simétrica y se reducen en número y tamaño a medida que nos alejamos del puente. En secuencia T2, las lesiones no presentan un aumento de tamaño significativo con respecto a T1 con contraste. Esto parece estar relacionado con un escaso edema vasogénico. Las lesiones presentan mejoría con el tratamiento y empeoran al suspenderlo (3).

En las imágenes número 2, 3 y 4 del anexo se muestran las características radiológicas del síndrome de CLIPPERS y se compara con casos de otras patologías.

4.5 HISTOPATOLOGÍA.

El último de los pilares para el diagnóstico del síndrome de CLIPPERS lo constituye la histopatología, especialmente destinado al diagnóstico diferencial con otras enfermedades.

Realizar biopsias para esta enfermedad es complejo por dos motivos. En primer lugar, las áreas afectadas son áreas elocuentes y asiento de funciones vitales (como es el caso del tronco del encéfalo) (9). En segundo lugar, a diferencia de otras enfermedades, no hay otros

tejidos afectados en los que la realización de una biopsia sea más sencilla. Por estos motivos, algunos de los casos en los que se han descrito las características histológicas del síndrome de CLIPPERS han sido en biopsias postmortem. En la literatura disponible se describen características histológicas a partir de biopsias en pacientes vivos, que no difieren de las características halladas en las biopsias postmortem. El problema con estos casos es la realización de la biopsia en condiciones de seguridad, lo cual es posible, pero no está exento de riesgos. A medida que se ha acumulado experiencia en este tipo de intervenciones, se ha conseguido que el riesgo asociado a las biopsias de fosa posterior (TE y cerebelo) sea similar al riesgo de las biopsias en los hemisferios cerebrales (9).

Una consideración importante es que el tratamiento con corticoides previo a la realización de las pruebas diagnósticas puede dar lugar a errores, por dificultades para realizar e interpretar las mismas. Esto ocurre porque los corticoides reducen las lesiones en la resonancia magnética y la inflamación en los tejidos afectados. Para evitar esta situación, se propone realizar las biopsias antes de instaurar cualquier tratamiento con corticoides (9).

Los tejidos estudiados fueron sustancia blanca y sustancia gris de distintas localizaciones (puente del TE, cerebelo, mesencéfalo, ganglios basales, meninges).

Teniendo en cuenta todos estos aspectos, los principales hallazgos en el estudio histopatológico fueron los siguientes.

En primer lugar, en todos los casos que se identificaron como síndrome de CLIPPERS, se encontró **una inflamación linfocítica crónica, con una localización perivascular predominante, acompañada de un infiltrado parenquimatoso difuso** (1). Esta inflamación afecta de la misma forma a la sustancia blanca, sustancia gris y meninges. La localización perivascular parece apoyar la teoría autoinmune sobre la etiopatogenia del CLIPPERS, localizando algún antígeno propio de la periferia vascular y reconociéndolo como extraño. Los principales lugares afectados son la protuberancia troncoencefálica y el cerebelo (4).

En segundo lugar, las **células que componen el infiltrado inflamatorio** son, mayoritariamente, linfocitos CD3+ (por lo tanto, linfocitos T). De esos linfocitos T, existe un predominio de CD4+ sobre CD8+. Otras células encontradas, en mucha menor medida, fueron linfocitos CD20+ (linfocitos B), células plasmáticas, polimorfonucleares neutrófilos y eosinófilos y macrófagos (1). Con respecto a la activación de astrocitos, está presente en las regiones con infiltrado inflamatorio pero, si la inflamación es muy intensa, no se desarrollará dicha activación (3).

En tercer lugar, se hallaron **signos de destrucción tisular** de intensidad leve-moderada, que incluían vacuolización tisular y componentes de la degradación de células parenquimatosas, con un espacio extracelular aumentado entre ellas (1). Con respecto a la destrucción de mielina, se observó una destrucción local de mielina secundaria al proceso

inflamatorio. Simon et al. evidenciaron que no aparecía destrucción de mielina sin reacción inflamatoria. Con respecto a la afectación de los axones neuronales, de nuevo Simon et al. demostraron la existencia de lesiones en los mismos, observando esferas axonales y/o “torpedos” con la tinción modificada de Bielschowsky. Estos hallazgos pueden constituir la explicación de por qué el síndrome de CLIPPERS produce atrofia encefálica y discapacidad a lo largo de su historia natural (3).

En cuarto lugar, un aspecto muy importante a tratar es la **afectación de los vasos sanguíneos encefálicos**, pues permite establecer el diagnóstico diferencial con las vasculitis. La afectación del CLIPPERS es perivascular, alrededor de arteriolas y vénulas, pudiéndose encontrar en las paredes de las vénulas infiltrados linfocíticos transmurales e, incluso, oclusión venosa por inflamación mural, pero sin destrucción de la pared (4).

Las características histopatológicas descritas se resumen en la imagen número 5 del anexo y se muestran en las imágenes número 6.

4.6 OTRAS PRUEBAS COMPLEMENTARIAS.

Los hallazgos clínicos, radiológicos e histológicos previamente comentados constituyen los pilares del diagnóstico del síndrome de CLIPPERS. Pero, además de estas pruebas, existen otras pruebas complementarias que aportan información valiosa. En la imagen número 7 del anexo, se proponen las principales pruebas complementarias ante la sospecha de un síndrome de CLIPPERS. A continuación, se detallan los resultados de algunas de ellas.

Líquido cefalorraquídeo (LCR).

De entre los hallazgos en el estudio de LCR, podemos destacar una hiperproteíorraquia moderada (47-65 mg/dL) (2) y pleiocitosis leve-moderada (entre 5 y 50 células/ μ L, con predominio linfocitario, linfocitos T CD3+, más CD4+ que CD8+) (4). Otros hallazgos menos comunes son las bandas oligoclonales, siendo hallazgos transitorios.

Ninguno de estos hallazgos es específico del síndrome de CLIPPERS, apareciendo en otras enfermedades.

Pruebas de laboratorio.

Los estudios de laboratorio desarrollados para el estudio de síndrome de CLIPPERS incluyen hemograma, proteína C reactiva (PCR), velocidad de sedimentación globular (VSG), estudio de autoinmunidad (ANA, ANCA, dsDNA, FR, crioglobulinas, etc), anticuerpos onconeuronales y paraneoplásicos, marcadores tumorales, enzima convertidora de angiotensina (ECA) y estudios serológicos (sífilis, VIH, cryptococcus, toxoplasma, Lyme, Brucella, fiebre Q, Chlamydia psittaci, mycoplasma, virus de Epstein- Barr, Citomegalovirus,

virus del herpes simple, virus varicela zoster, virus del bosque Barmahe, HTLV-1 y 2, flavivirus, virus de la encefalitis de Murray Valley y virus de la fiebre de Ross River). (3)

En todos esos estudios, no se detectaron fenómenos anormales significativos. Los hallazgos más llamativos han sido (4):

- *Ligera elevación de anticuerpos relacionados con fenómenos autoinmunes* (ANA, dsDNA, SSB/SSA). Estos hallazgos se revelaron muy dudosos, ya que aparecen en otras enfermedades inmuno-mediadas (esclerosis múltiples o neuromielitis óptica). Por ello, estos hallazgos se deben considerar un fenómeno inespecífico, propio de enfermedades inmuno-mediadas.
- *Aumento de los niveles de ECA.*
- *Hipercalcemia moderada* con niveles elevados de 1,25-(OH)₂ vitamina D3. Este hallazgo no se asoció a ningún tratamiento activo ni a ninguna lesión visible en TAC torácico. Los niveles de calcio volvieron a sus niveles normales cuando se instauró el tratamiento corticoideo.
- *Linfopenia moderada*, tanto de linfocitos T CD4+ como de linfocitos T CD8+. Su significado no ha quedado clarificado.
- *Aumento de los niveles séricos de IgE.* En unos casos se trataba de un aumento aislado, mientras que en otros era un aumento mantenido. Se especuló que este hallazgo podía ser la prueba de la existencia de un desencadenante alérgico en el síndrome de CLIPPERS.

Otras pruebas.

A lo largo de los diferentes trabajos analizados, se desarrollaron estudios muy diversos.

Entre los estudios de imagen, se realizaron radiografías simples de tórax, tomografía axial computerizada (TAC) de tórax, abdomen y pelvis, angiografía de vasos intracraneales, PET de cuerpo entero, PET cerebral con FDG, gammagrafía con galio, ecografía testicular y mamografía (2) (3) (4).

Con respecto a estudios electrofisiológicos, se realizó una valoración de los potenciales evocados, entre los que no se encontraron hallazgos significativos (2).

Además de los estudios histopatológicos del SNC, en algunos pacientes se realizaron biopsias y estudios anatomopatológicos de glándula parótida, conjuntiva, pulmón, médula ósea y piel. En los casos de la glándula parótida y la conjuntiva, en una biopsia previa al tratamiento, apareció un infiltrado inflamatorio crónico y de carácter linfocítico, sin granulomas (3).

4.7 CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DEL SÍNDROME DE CLIPPERS.

Con todos los datos anteriores, queda claro que la clínica, la neuroimagen y la histopatología conforman los tres pilares fundamentales en el diagnóstico del síndrome de CLIPPERS. Como en ninguno de ellos existen hallazgos específicos, es necesario establecer claramente los criterios utilizados para distinguir un síndrome de CLIPPERS de lo que no lo es. Así, en el año 2017, Tobin et al (1) propusieron los únicos criterios diagnósticos disponibles hasta la fecha. A continuación, desarrollaremos dichos criterios. Posteriormente, definiremos las distintas categorías de síndrome de CLIPPERS, en función de dichos criterios.

I. Clínica.

- a) Disfunción pontocerebelosa subaguda, con otros síntomas del sistema nervioso central o sin ellos. Estos síntomas incluyen disfunción cognitiva y mielopatía.
- b) Los síntomas responden a terapia con corticoides.
- c) Ausencia de neuropatías periféricas.
- d) No existe una mejor explicación para estos hallazgos clínicos.

II. Técnicas de imagen (RMN).

- a) Lesiones puntiformes, homogéneas, con realce de su intensidad al utilizar gadolinio. No tiene captación en anillo ni efecto masa, predominando en el puente y en el cerebelo. Su tamaño es menor de 3 mm de diámetro.
- b) Marcada mejoría del realce con gadolinio tras tratamiento con corticoides.
- c) Áreas con alteraciones homogéneas en secuencia T2, cuyo tamaño no excede significativamente el tamaño de las lesiones que se realzan tras la aplicación de gadolinio.
- d) Las lesiones medulares también presentan el realce con gadolinio, con alteraciones en T2 que no superan significativamente en tamaño a las lesiones que se realzan.

III. Histopatología.

- a) Inflamación linfocítica intensa, con predominio perivascular. También existe infiltración difusa del parénquima. Se afectan tanto la sustancia blanca como la sustancia gris.
- b) Las células linfocitarias son CD3+ (linfocitos T.) en su mayoría. De ellos, la mayor parte son CD4+, aunque también hay algunas CD8+. Además, aparecen macrófagos en una cantidad variable.
- c) Ausencia de pérdida de mielina o pérdida focal secundaria a la inflamación.
- d) No existe una mejor explicación para estos hallazgos histopatológicos.

En función de todos estos criterios, se pueden definir dos categorías diagnósticas dentro del síndrome de CLIPPERS:

- **CLIPPERS definido:** paciente que cumple todos los criterios clínicos, radiológicos e histopatológicos.
- **CLIPPERS probable:** pacientes que cumplen los criterios clínicos y radiológicos, pero se desconoce si cumplen los criterios histopatológicos, debido a que no se dispone de biopsia.

En la imagen número 8 del anexo se resumen todas estas características y en la imagen número 9 se comparan los criterios expuestos con los hallazgos clave propuestos anteriormente en otros estudios.

4.8 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL Y BANDERAS ROJAS.

El hecho de que existan unos criterios diagnósticos para el síndrome de CLIPPERS es importante, pero sigue teniendo mucha importancia distinguir los que es el CLIPPERS de lo que no lo es (NO CLIPPERS). En este apartado, mostraremos dos aspectos importantes para hacer esa distinción:

- Banderas rojas (red flags). Se basan en la definición negativa del síndrome de CLIPPERS. Ponen el acento en lo que no debe de haber en este síndrome, de manera que si aparece alguna de esas “banderas rojas”, debemos pensar que no estamos ante un síndrome de CLIPPERS.
- Diagnóstico diferencial. Si no estamos ante un síndrome de CLIPPERS debemos estar, por lo tanto, ante otra enfermedad. El reto es saber ante cual. Para ello, es muy importante caracterizar correctamente el síndrome de CLIPPERS con respecto a otras enfermedades. De esta forma, en este apartado desarrollaremos las principales enfermedades que pueden traer confusión a este diagnóstico.

Banderas rojas.

La determinación de aquello que no es el síndrome de CLIPPERS fue realizada por el equipo de Tobin et al. en el año 2017. De esta forma, los principales aspectos que NO se presentan en el síndrome de CLIPPERS (9) son los siguientes:

- Falta de respuesta a corticoides.

- Ausencia de lesiones de predominio tronco-encefálico.
- Evolución rápida (en días) a déficits severos.
- Presencia de fiebre o síntomas B.
- Convulsiones de inicio precoz.
- Disminución del nivel de conciencia.
- Existencia de manifestaciones fuera del SNC.
- En RMN:
 - o Lesiones con gran cantidad de edema y/o efecto masa.
 - o Imagen normal cuando existen manifestaciones clínicas.
 - o Lesiones que captan contraste en anillo.
 - o Intensa asimetría en la distribución de las lesiones.
 - o Lesiones localizadas en corteza, meninges, hipotálamo e hipófisis.

De todas ellas, la existencia de manifestaciones fuera del SNC es una de las premisas más débiles, pues Simon et al. evidenciaron que existen alteraciones sistémicas en algunos casos (3). Si bien esto es cierto, esos casos “atípicos” de síndrome de CLIPPERS se ajustan peor a los criterios propuestos, por lo que se corre el riesgo de sobrediagnosticar esta enfermedad si se consideran como CLIPPERS los casos atípicos. Este problema podría solucionarse, entre otras formas, si existiera un biomarcador específico para el diagnóstico del síndrome de CLIPPERS (9).

Diagnóstico diferencial.

Si no estamos ante un síndrome de CLIPPERS, debemos determinar ante qué enfermedad estamos. Para ello, es importante destacar las características que diferencian el CLIPPERS de otras entidades que produzcan, o bien, una clínica similar, o bien, alteraciones radiológicas parecidas. Entre esas entidades, destacan las siguientes:

a) Encefalitis tronco-encefálica de Bickerstaff.

Esta entidad se puede diferenciar del síndrome de CLIPPERS en cuanto a su historia natural, pues se trata de una enfermedad monofásica y aguda, asociada a infección viral previa. También se diferencia en que, en la encefalitis de Bickerstaff, aparecen manifestaciones fuera del SNC, como la polineuropatía periférica. Otra diferencia la constituyen las lesiones en la RMN, las cuales son menos frecuentes que en el síndrome de CLIPPERS, son homogéneas y no presentan realce con gadolinio. Una diferencia histológica con el CLIPPERS es que, en la encefalitis de Bickerstaff, se da la presencia de edema y destrucción de células de Purkinje cerebelosas. Por último, dada su etiología

autoinmune claramente identificada, en Bickerstaff existen anticuerpos anti gangliósido GQ1b (2).

En la imagen número 10 del anexo, se detalla la comparación entre ambas entidades.

b) Sarcoidosis.

La sarcoidosis es una enfermedad sistémica caracterizada por la presencia de granulomas no necrotizantes. Una de las regiones afectadas es el sistema nervioso, tanto central como periférico (10). Clínicamente, la neurosarcoidosis se manifiesta como meningismo, neuropatía periférica, afectación de pares craneales (parálisis facial), ataxia de la marcha, convulsiones, síndromes medulares, etc (11). Al igual que en el CLIPPERS, aparece una inflamación perivascular alrededor de pequeñas arterias y venas, pero lo realmente característico de la neurosarcoidosis son los granulomas no necrotizantes con células gigantes, los cuales no aparecen en el CLIPPERS (2) (3). En la RMN de pacientes afectados por neurosarcoidosis, aparecen las lesiones puntuadas y curvilíneas que aumentan su intensidad con gadolinio, presentes en el CLIPPERS. Además, existen otros tipos de lesiones, dando lugar a un grupo heterogéneo de lesiones que produce afectación meníngea, de estructuras sin barrera hematoencefálica (glándula pineal, nervios craneales, plexos coroideos, etc) y lesiones parenquimatosas (probablemente producidas por extensión a través de LCR o de la sangre) (10). De forma característica, en la sarcoidosis se encuentran aumentados los niveles séricos de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) (11), mientras que en el CLIPPERS no es así.

En la imagen número 11 del anexo, se detalla la comparación entre ambas entidades.

c) Infecciones. Síndrome inflamatorio de reconstitución inmune (SIRI).

Existen algunas infecciones que pueden afectar al SNC y producir una afectación similar al síndrome de CLIPPERS. Las más representativas son tuberculosis, neurosífilis, enfermedad de Whipple, VIH, virus de Epstein-Bar y algunas enfermedades parasitarias (2). Existen dos elementos fundamentales para diferenciarlas del síndrome de CLIPPERS:

- La negatividad de las serologías para estas infecciones o de pruebas directas (PCR) habla a favor del síndrome de CLIPPERS. Por el contrario, la positividad de alguna de ellas debilita la opción de que se trate de un síndrome de CLIPPERS.
- La evolución de estas enfermedades suele conllevar unos hallazgos que se incluyen en las banderas rojas del síndrome de CLIPPERS.

De este modo, las infecciones que afecten al SNC no constituyen el principal diagnóstico diferencial del síndrome de CLIPPERS, pero es importante tenerlo en cuenta.

El síndrome inflamatorio de reconstitución inmune (SIRI) aparece como una respuesta exagerada que afecta al SNC, en el contexto de inmunodepresión (VIH, farmacológica postrasplante), infecciones oportunistas (meningitis criptocócica) o leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), esta última asociada al virus JC. Se caracteriza por un infiltrado linfocitario de células CD8+ (10).

Con respecto a la LMP, en la RMN aparecen las lesiones características del síndrome de CLIPPERS, pero se encuentran acompañadas de edema y efecto masa, algo que no ocurre en CLIPPERS. En la biopsia se observan infiltrados perivasculares de predominio linfocitario, pero la población principal está constituida por linfocitos T CD8+, a diferencia del CLIPPERS (10).

En la meningitis criptocócica, también pueden aparecer lesiones con características similares a las del CLIPPERS. Además, se produce una extensión de la enfermedad que afecta al SNC, formando unas lesiones características conocidas como criptococomas, especialmente en regiones supratentoriales. También sería posible que la resonancia fuese totalmente normal si aún no se ha desarrollado el SIRI (10).

Los pacientes afectados por VIH pueden sufrir un SIRI tras instaurar el tratamiento antirretroviral, en ausencia de enfermedades oportunistas. Se trata de lesiones con predominio linfocitario CD8+ (al contrario que las del CLIPPERS), pero si reúnen las características radiológicas de las lesiones del síndrome de CLIPPERS. Resulta llamativo que existe una baja expresión de las proteínas virales y no aparecen células gigantes multinucleadas, hallazgos que lo diferencian por completo del síndrome de CLIPPERS y que distinguen a esta encefalopatía de otras asociadas al VIH (10).

d) Histiocitosis.

La histiocitosis agrupa un conjunto de enfermedades que se caracterizan por proliferación histiocitaria. Se clasifican en función del comportamiento de la enfermedad, dando lugar a los siguientes tipos (12):

- Enfermedades de comportamiento biológico variable.
 - o Enfermedades de células dendríticas.
 - o Enfermedades de los macrófagos.
- Enfermedades malignas.
 - o De monocitos.
 - o De células dendríticas.

También se pueden clasificar en función de si solamente afectan a la piel y los huesos (formas localizadas) o si afectan a otros órganos (formas diseminadas).

La histiocitosis de células de Langerhans o histiocitosis X es una enfermedad de comportamiento variable de células dendríticas. Se caracteriza por la existencia de células de Langerhans (CD1a +). Clínicamente es típica la afectación cutánea y las lesiones óseas líticas. Se incluye en el diagnóstico diferencial del síndrome de CLIPPERS porque puede afectar al SNC, pero dicha afectación no posee las características radiológicas de las lesiones del síndrome de CLIPPERS. En el CLIPPERS no hay células de Langerhans, mientras que en la histiocitosis X si están presentes (2).

Sin embargo, existen algunas histiocitosis que si presentan las lesiones radiológicas características del CLIPPERS. Se trata de la enfermedad de Hand-Schüller-Christian (de células de Langerhans) y la enfermedad de Erdheim-Chester (de células no Langerhans). Ambas son enfermedades que aparecen en adultos de forma esporádica, afectando, entre otros lugares, al SNC. Esta afectación incluye alteraciones meníngeas, hipotalámico-hipofisarias y parenquimatosas (ganglios basales y núcleo dentado, entre otras). De esta forma, se distingue del CLIPPERS por este comportamiento, a pesar de que aparezcan las lesiones características. Las mismas aparecen en relación a la rotura de la barrera hematoencefálica, con infiltración perivascular de histiocitos, elementos que no predominan en el infiltrado propio del CLIPPERS (10).

e) Linfoma primario del SNC.

Tanto el LPSNC como el síndrome de CLIPPERS cursan de manera subaguda y progresiva. Existe mayor variabilidad de manifestaciones clínicas en el linfoma que en el CLIPPERS. El primero suele cursar como una cefalea acompañada de focalidad neurológica y signos de hipertensión intracraneal debido al efecto masa, que en el CLIPPERS no se produce. Otra diferencia importante es que en el linfoma primario pueden aparecer síntomas fuera del sistema nervioso central, como los síntomas B (fiebre, pérdida de peso, y sudoración) mientras que en el CLIPPERS no hay síntomas extraneurológicos.

Con respecto a la neuroimagen, en la RM craneal, el linfoma presenta captación de contraste en anillo y efecto masa, que no aparece en el síndrome de CLIPPERS.

En cuanto al estudio histopatológico, cabe destacar que la distribución del infiltrado en el linfoma es perivascular también, pero se diferencia del CLIPPERS en que son linfocitos con rasgos neoplásicos. En cuanto al tratamiento, tanto el linfoma como el síndrome de CLIPPERS tienen muy buena respuesta a los corticoides, objetivándose mejoría tanto clínica como radiológica. Ambos hallazgos llevaron a Wang et al. a plantear la hipótesis de que el síndrome de CLIPPERS puede representar una lesión premaligna o un estadio inicial del linfoma primario del SNC. Sin embargo, esta hipótesis carece de solidez por estar basada en apenas 4 casos en los que, posteriormente al diagnóstico de síndrome de CLIPPERS, se desarrolló un linfoma primario de SNC (13).

En la imagen número 12 del anexo se detalla este diagnóstico diferencial.

f) Vasculitis.

Las vasculitis limitadas al sistema nervioso central incluyen manifestaciones extraneurológicas, como rash cutáneo, fiebre y pérdida de peso, así como neurológicas en las que se pueden destacar cefaleas, deterioro cognitivo y accidentes cerebrovasculares.

En la RMN pueden presentarse como lesiones puntiformes y curvilíneas, corticales o subcorticales, debidas a una inflamación de distribución perivascular. El angioTC diferencia las vasculitis de pequeño y mediano vaso. Sin embargo, la principal diferencia se establece con la histología. En las vasculitis, aparece destrucción de la pared venosa por fenómenos de necrosis fibrinoide, con leucocitoclasia y trombos de fibrina que ocluyen los vasos afectados. En el síndrome de CLIPPERS no se encuentran estos hallazgos (10).

En la imagen número 13 del anexo se detalla este diagnóstico diferencial.

g) Enfermedades desmielinizantes.

Tanto la EM como el CLIPPERS se manifiestan con clínica neurológica fundamentalmente, la EM se puede manifestar con alteraciones sensitivas visuales, motoras, de control de esfínteres, sin embargo las neuropatías periféricas no son manifestaciones características del CLIPPERS.

En la RM se evidencian lesiones múltiples, de pequeño tamaño, de morfología nodular e hiperintensas en T2, que no presentan la distribución curvilínea puntiforme del CLIPPERS.

Otra diferencia la podemos encontrar en la histopatología de la EM caracterizada por las áreas de desmielinización tanto cuando el proceso inflamatorio está activo como inactivo mientras que en el CLIPPERS o no hay desmielinización o si la hay es focal y secundaria al proceso inflamatorio (10).

En la imagen número 14 del anexo se detalla este diagnóstico diferencial.

4.9 TRATAMIENTO SÍNDROME DE CLIPPERS.

Como el propio nombre indica, el síndrome de CLIPPERS presenta una respuesta especialmente buena a corticoesteroides, tanto clínica como radiológica. Sin embargo, la respuesta a corticoides no es específica del síndrome de CLIPPERS. Otras enfermedades también responden, como otros trastornos inflamatorios o enfermedades neoplásicas (9).

La **mejoría clínica** se observa, especialmente, en la diplopía, la ataxia de la marcha, las alteraciones sensitivas y la disartria. Dicha mejoría se cuantifica y evidencia con la escala de Rankin modificada (mRS) (18). De esta forma, se compara la puntuación previa y la puntuación postratamiento en dicha escala, observando una puntuación más favorable tras el tratamiento con corticoides. La mejoría clínica es precoz, apareciendo entre los días 2 y 4

del tratamiento (1,2). Sin embargo, no se observa una restitución completa de las capacidades funcionales previas a los brotes. Esto parece apoyar la existencia de degeneración cerebelosa como parte de la historia natural de la enfermedad (3).

La **mejoría radiológica** consiste en una reducción en el número y el tamaño de las lesiones perivasculares que realzan con gadolinio en las pruebas postratamiento, incluso algunas pueden llegar a desaparecer de la RMN (1). Esta mejoría se produce muy rápidamente, en cuestión de días (4).

Los últimos estudios proponen como principal pauta de tratamiento la consistente en (3):

- Metilprednisolona i.v. a dosis de 1 gramo. Desde el inicio del tratamiento, durante 5 días.
- A partir de esos 5 días, se debe instaurar una pauta de prednisona oral, a dosis de 1 mg/kg/día. Se mantendrá hasta que se alcance la mejoría clínica y radiológica deseada. Mientras tanto, se deben llevar a cabo medidas profilácticas para evitar infecciones y para prevenir la osteoporosis y el aumento de peso.
- Una vez conseguidos los objetivos clínicos y radiológicos de mejoría, se puede reducir la dosis de prednisona oral (no se recomienda bajar de 20 mg/24h) y añadir un agente ahorrador de corticoides, que puede ser Metrotexato (MTX), Azatioprina (AZA) o Micofenolato de mofetilo (MFF). Se mantendrá hasta un mínimo de 12 meses, después de lo cual se retirará en pauta descendente y se realizarán controles con RMN para valorar la posibilidad de recidiva.

A pesar de que no se conocen claramente las implicaciones de estas terapias crónicas, sí existe un consenso sobre que la instauración debe ser lo más temprana, intensa y prolongada posible, más aún en las recaídas (4).

Por otro lado, la suspensión del tratamiento con corticoesteroides se sigue de una recaída, consistente en un empeoramiento tanto clínico como radiológico. Esto implica, un empeoramiento según la mRS y un aumento en el número y en el tamaño de las lesiones (1).

El alto riesgo de recaída cuando se reducen o se suspenden los corticoesteroides y la cronicidad de la enfermedad, parecen hacer necesario instaurar un tratamiento crónico con corticoesteroides para mantener la remisión (1,4), con las consecuencias que eso supone, como inmunodepresión, osteoporosis y otros efectos adversos (necrosis de la cabeza del fémur, alteraciones psiquiátricas, gastritis, úlcera péptica, diabetes, glaucoma, cataratas y miopatía). Por ese motivo, se plantea el uso de otros fármacos inmunosupresores como ahorradores de corticoides. Estos fármacos son el MTX, el MMF, la AZA, la Hidroxicloroquina, el Rituximab y la Ciclofosfamida (CF) (1). Por si solos, no han permitido

mantener la remisión de la enfermedad, excepto en algunos casos concretos donde se ha utilizado con éxito el MTX o la AZA en monoterapia (vía oral) (4,14). Algunos fármacos que, potencialmente, pueden ser útiles en monoterapia son el Rituximab, el Infliximab y el Tocilizumab (4) (15). Se trata de una opción terapéutica aún en estudio, pero todavía no hay ningún resultado concluyente.

En la imagen número 15 del anexo, se muestran varios ejemplos concretos de esta evolución en función del tratamiento.

5. DISCUSIÓN.

El conocimiento del síndrome de CLIPPERS se encuentra en pleno desarrollo. La información sobre este síndrome se debería fundamentar en la evidencia obtenida a partir de un importante número de casos. Hasta ahora, el número de casos confirmados es escaso. Por este motivo, la información sobre el síndrome de CLIPPERS es limitada. Gracias a la proposición de unos criterios diagnósticos, el número de casos diagnosticados será superior en un futuro. Sin embargo, esto tiene un riesgo: el sobrediagnóstico de ese síndrome. De esta manera, podemos pasar de una enfermedad infradiagnosticada, como es en la actualidad, a una enfermedad sobrediagnosticada, generando falsos positivos.

La teoría más aceptada sobre el origen del síndrome de CLIPPERS es la teoría autoinmune. Esta idea se apoya en la localización perivascular del infiltrado linfocitario, de forma que se supone la existencia de un antígeno propio capaz de generar una reacción inmune. Otro elemento que apoya esta teoría es la buena respuesta a corticoides, algo que presentan en común muchas enfermedades autoinmunes. Sin embargo, a pesar de estos puntos a favor, no está demostrada la etiología autoinmune. Existen otras posibles etiologías, entendiendo el síndrome de CLIPPERS, por ejemplo, como una forma premaligna o temprana de linfoma primario del SNC (13).

Si se llega a descubrir la etiología concreta del síndrome de CLIPPERS, es posible que se consiga hallar el biomarcador específico, que numerosos autores han recomendado encontrar. Tener un biomarcador específico permitirá establecer un protocolo diagnóstico y terapéutico más preciso, así como reducir los costes de los procesos diagnósticos y terapéuticos (16). Gracias a la teoría del origen autoinmune, uno de los posibles biomarcadores podría ser un hipotético autoanticuerpo, detectado con técnicas de inmunohistoquímica o con marcaje de medicina nuclear. No solo el diagnóstico puede ser el gran beneficiado de un biomarcador específico. El tratamiento también puede encontrar un gran punto de avance si se define el origen y el biomarcador, ya que se puede establecer una diana terapéutica concreta. Con ello, se pueden obtener nuevas indicaciones para

fármacos existentes y/o descubrir nuevos fármacos con mecanismos específicos para dicha diana terapéutica.

El tratamiento actual del síndrome de CLIPPERS depende de una inmunosupresión mantenida en el tiempo, con fármacos productores de efectos adversos importantes y que sólo son capaces de retrasar la disfunción que aparece en este síndrome. De esta forma, pensamos que las características ideales para un futuro tratamiento deben ser:

- Dirigido.
- Que actúe sobre la degeneración funcional, bien deteniéndola o revirtiéndola.
- Que sea menos tóxico, a corto y largo plazo.
- Que disminuya el número y la intensidad de los brotes, así como que aumente la separación temporal entre un brote y el siguiente.

6. CONCLUSIONES.

El síndrome de CLIPPERS es una enfermedad rara, que se manifiesta como ataxia de la marcha, diplopía y disartria. Los criterios diagnósticos se basan en la clínica, la neuroimagen (lesiones puntiformes en el troncoencéfalo y el cerebelo, que se realzan con gadolinio en la RM) y en la histopatología (infiltrado perivascular de predominio linfocitario en troncoencéfalo y cerebelo). Entre las pruebas complementarias destaca el análisis del líquido cefalorraquídeo. El tratamiento actual se basa en un régimen inmunosupresor basado en corticoterapia, a completar con otros inmunosupresores.

La clave para abordar el síndrome de CLIPPERS sería su etiología. Al no existir una etiología definida, las posibilidades de encontrar un biomarcador se reducen. Esta situación implica definir el síndrome de CLIPPERS en otros términos, como pueden ser la clínica, la radiología y la histopatología. Pero, dichos hallazgos son poco específicos, aparecen en muchas otras enfermedades (encefalitis de Bickerstaff, sarcoidosis, histiocitosis, vasculitis, linfoma primario de SNC y enfermedades desmielinizantes). De esta forma, resulta necesario realizar un diagnóstico diferencial de todas esas entidades, llegando a un diagnóstico de exclusión, sobre el cual se deben aplicar unos criterios para definir correctamente el síndrome de CLIPPERS, como aquellos que han sido expuestos en este trabajo. Esta situación convierte al síndrome de CLIPPERS en un verdadero reto diagnóstico.

7. BIBLIOGRAFÍA.

1. 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*. 1 de septiembre de 2017;140(9):2415-25.
2. Pittock SJ, Debruyne J, Krecke KN, Giannini C, van den Aemele J, De Herdt V, et al. Chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids (CLIPPERS). *Brain*. 1 de septiembre de 2010;133(9):2626-34.
3. 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*. enero de 2012;83(1):15-22.
4. Dudsek 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: CLIPPERS. *Clin Exp Immunol*. marzo de 2014;175(3):385-96.
5. Wall RJ. Chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids with seizures and central pyrexia, in a patient requiring tracheal intubation and mechanical ventilation: A case report. *J Intensive Care Soc*. mayo de 2018;19(2):167-70.
6. Tohge R, Nagao M, Yagishita A, Matsubara S. A Case of Chronic Lymphocytic Inflammation with Pontine Perivascular Enhancement Responsive to Steroids (CLIPPERS) in East Asia. *Intern Med*. 2012;51(9):1115-9.
7. Lane C, Phadke R, Howard R. An extended chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids phenotype. *Case Rep*. 25 de junio de 2014;2014(jun25 1):bcr2014204117-bcr2014204117.
8. Blaabjerg M, Ruprecht K, Sinnecker T, Kondziella D, Niendorf T, Kernn-Jespersen BM, et al. Widespread inflammation in CLIPPERS syndrome indicated by autopsy and ultra-high-field 7T MRI. *Neurol - Neuroimmunol Neuroinflammation*. junio de 2016;3(3):e226.

9. Zalewski NL, Tobin WO. CLIPPERS. *Curr Neurol Neurosci Rep* [Internet]. septiembre de 2017 [citado 16 de diciembre de 2018];17(9). Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s11910-017-0773-7>
10. Taieb G, Duran-Peña A, de Chamfleur NM, Moulignier A, Thouvenot E, Allou T, et al. Punctate and curvilinear gadolinium enhancing lesions in the brain: a practical approach. *Neuroradiology*. marzo de 2016;58(3):221-35.
11. Ramos-Clemente Romero JI, Díaz-Carrasco DM. Ataxia como primera manifestación de neurosarcoidosis. *Neurol Argent*. enero de 2016;8(1):68-70.
12. [Internet]. Aeped.es. 2019. Available from: <https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/histiocitosis.pdf>
13. Wang X, Huang D, Huang X, Zhang J, Ran Y, Lou X, et al. Chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids (CLIPPERS): A lymphocytic reactive response of the central nervous system? A case report. *J Neuroimmunol*. abril de 2017;305:68-71.
14. Suer D, Yusifova L, Arsava EM, Ekinci G, Us O, Uluc K. A Case Report of CLIPPERS (Chronic Lymphocytic Inflammation with Pontocerebellar Perivascular Enhancement Responsive to Steroids) Syndrome. *Clin Neuroradiol*. marzo de 2015;25(1):61-3.
15. Rempe T, Becktepe JS, Metz I, Brück W, Stürner KH, Deuschl G, et al. A case of CLIPPERS syndrome responsive to tocilizumab. *Neurol - Neuroimmunol Neuroinflammation*. marzo de 2019;6(3):e545.
16. Prior DE, Renga V. Comparison of costs and outcomes of patients presenting with a rare brainstem syndrome. *eNeurologicalSci*. diciembre de 2018;13:21-3.
17. RESERVADOS IU--TLD. Orphanet: Sobrelasenfermedadesraras [Internet]. Disponible en: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Education_AboutRareDiseases.php?Ing=ES
18. ESCALA FUNCIONAL SEGUIMIENTO [Internet]. hubstroke.com. 2015. Disponible en: <http://www.hubstroke.com/escalas-ictus/escala-funcional-en-seguimiento/>

8. ANEXOS.

Imagen número 1

Table 2. Clinical features of CLIPPERS*.

Symptoms/signs referable to brainstem-, cranial nerve- and/or cerebellar dysfunctions

- *Ataxia* (gait ataxia, stance ataxia, truncal ataxia, limb ataxia)
- *Dysarthria*
- *Dysphagia*
- *Dysgeusia*
- *Diplopia/oculomotor abnormalities* (oculomotor palsies, gaze palsy, internuclear ophthalmoplegia, one-and-a-half syndrome, disturbances of saccadic eye and slow eye pursuit)
- *Nystagmus* (spontaneous, gaze evoked, upbeat, downbeat, rotational nystagmus)
- *Altered sensation or tingling of the face* (facial tingling, par-/dysaesthesias, hypaesthesia), altered sensation of the scalp, palate or tongue
- Facial nerve palsy
- *Vertigo*, hyperacusis, hearing impairment, tinnitus
- Hoarse voice
- Tongue weakness
- Hiccup
- Nausea

Symptoms/signs referable to long tract affections and/or spinal cord syndrome

- *Paraparesis*, tetraparesis, hemiparesis, paresis of a single extremity
- *Spasticity, long tract motor signs* (extensor plantar response, hyperreflexia)
- *Altered sensation/sensory loss of extremities* (bilateral, unilateral; hemi-hypaesthesia, tetra-hypaesthesia, hypoaesthesia in single limbs)
- Decreased vibration sense
- Neurogenic bladder (urine retention/incontinence)

Cognitive dysfunction

- *Cognitive deficits, dysexecutive syndrome, psychomotor slowing*
- Frontal disinhibition reflexes

Possible additional features

- *Pseudobulbar affect* (pathological/involuntary crying or laughter, labile affect)
- Tremor (action, intention, Holmes tremor)
- Headaches
- Abnormal fatigue

Generally absent symptoms/signs

- Quantitative consciousness
- Fever, night sweating, weight loss
- Lymphadenopathy
- Arthritis
- Uveitis
- Oral and/or genital ulcers; pathergia
- Sicca syndrome (keratoconjunctivitis sicca, xerophthalmia),
- Meningism
- Altered symptoms of hypothalamic dysfunction (polydipsia/polyuria)

*Symptoms/signs marked in italic type are encountered prevalently in CLIPPERS (chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids) patients.

Imagen número 2.

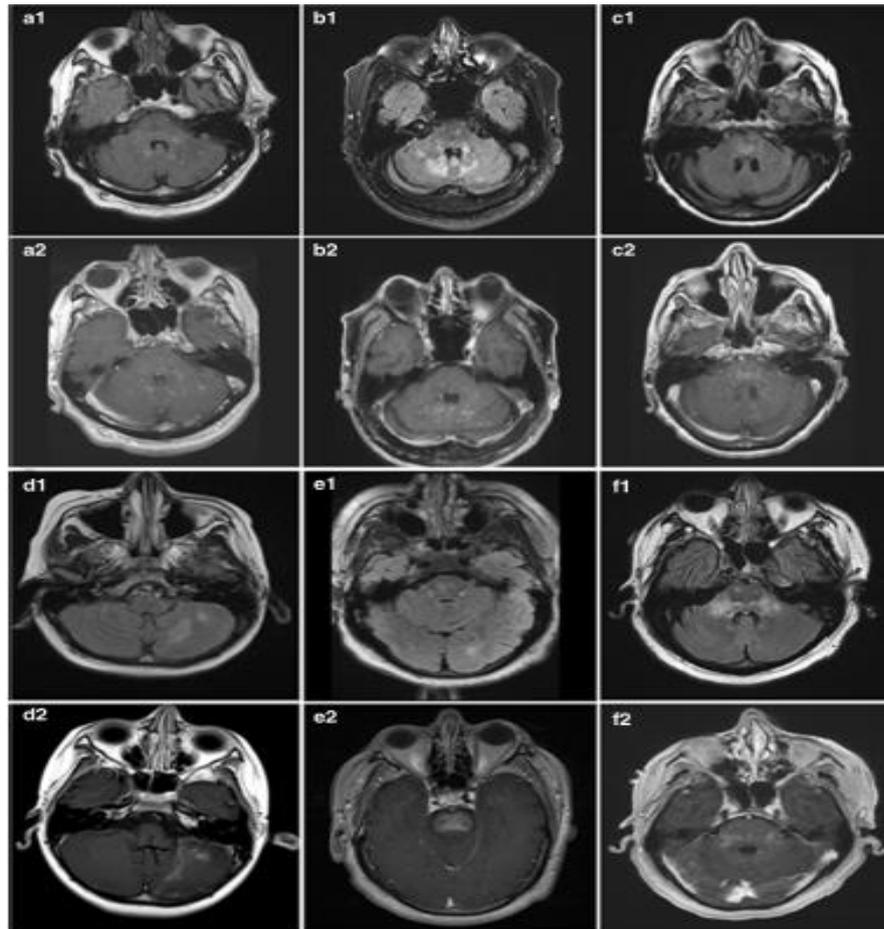


Imagen número 3.

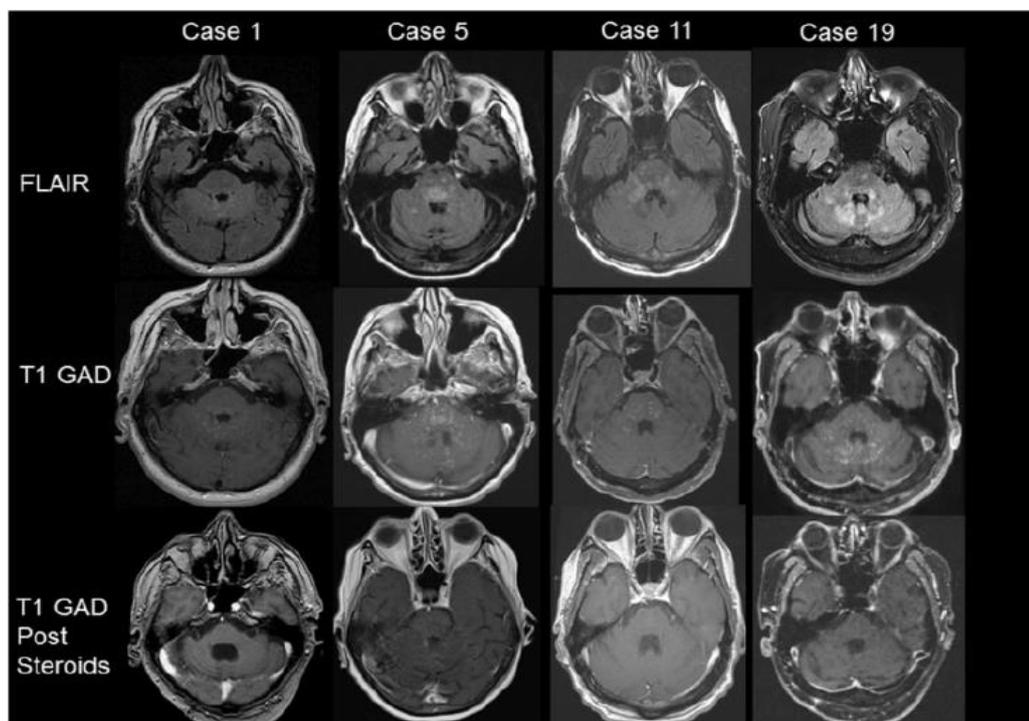


Imagen número 4.

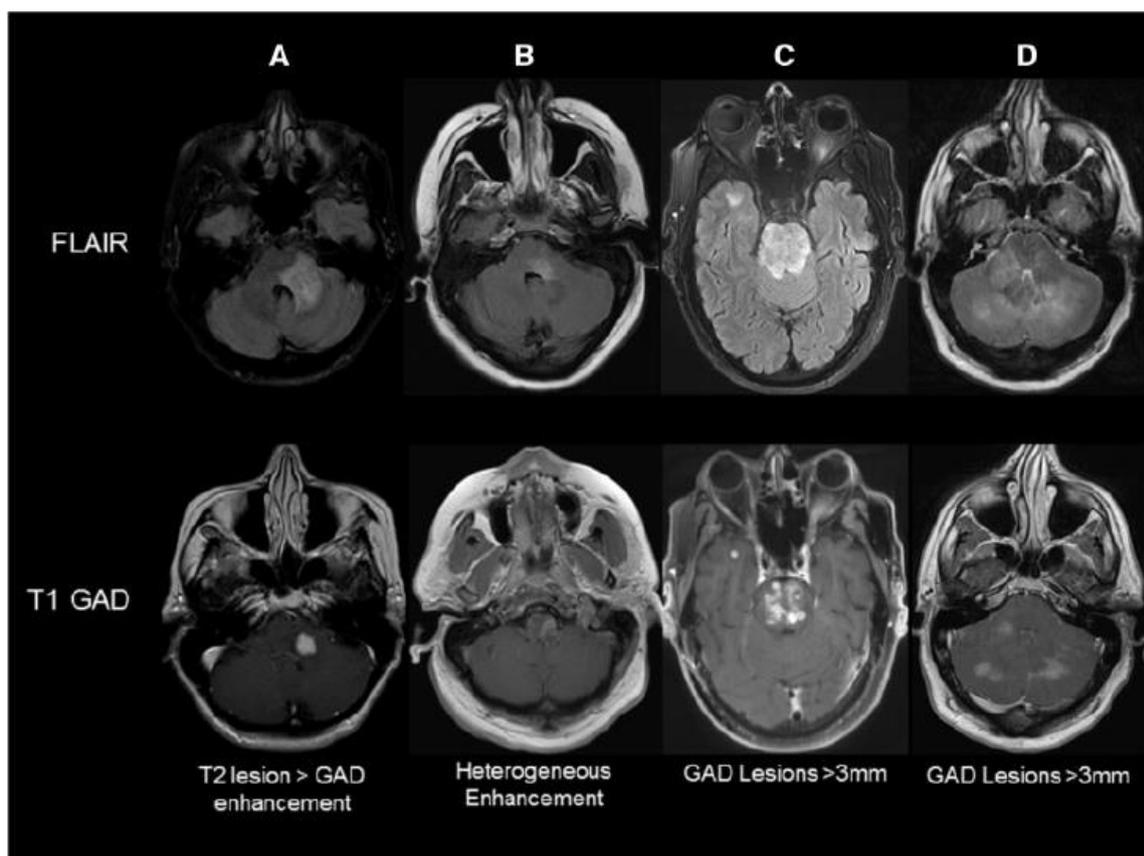


Imagen número 5.

Table 2 Neuropathological characteristics of the five cases

Case No	Site	Axonal injury	Purkinje cell loss	Neuronophagia	Reactive gliosis	CD3 (%)	CD4 (% CD3 cells)	CD8 (%)	CD20 (%)	EBER-1 (ISH)	CD1a
1	Cerebellum	NA	–	No	+	90–95	NA	NA	5–10	NA	NA
2	Cerebellum	+	+	No	+	85–90	>60	<40	15–10	–	–
3	Cerebellum	+	–	No	+	60–70	70–80	20–30	30–40	–	–
4	Cerebellum	+	–	Yes	+	90–95	70–80	20–30	5–10	NA	NA
5	Basal ganglia	NA	NA	Yes	+	80–90	70–80	20–30	10–20	–	–

+, present; –, absent; EBER-1, Epstein–Barr virus early RNA-1; ISH, in situ hybridisation; NA, not assessed.

Imagen número 6.

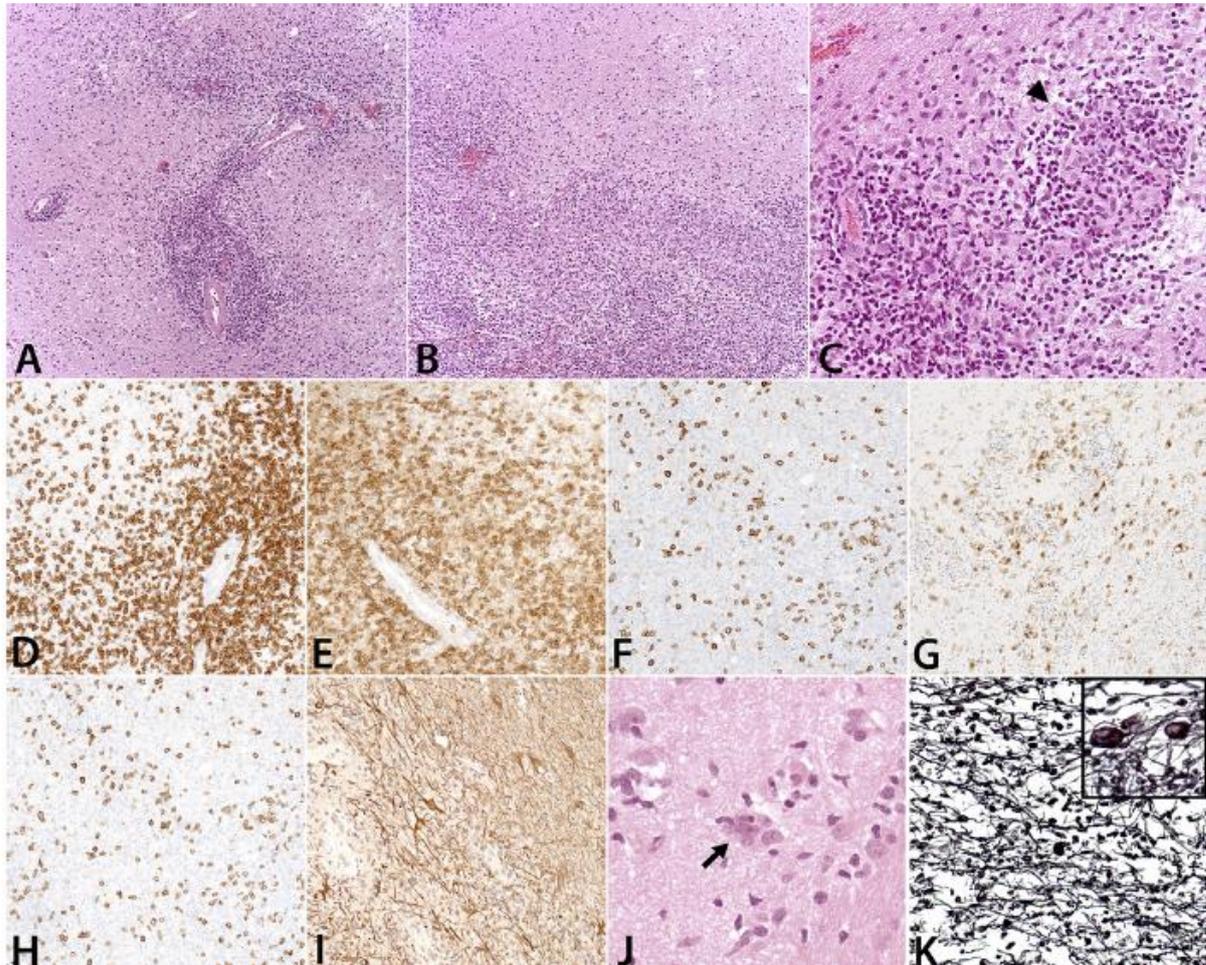


Imagen número 7.

Blood tests	CSF
CBC	Cell count w/ differential
ESR	Protein
CRP	Glucose
ANA	Oligoclonal bands
ENA	IgG index
ANCA	Cytology
ACE	Flow cytometry
Anti-dsDNA	Whipple PCR
RF	Paraneoplastic antibody screen
Hepatitis B and C serology	GFAP-IgG
Cryoglobulins	VDRL
HIV	
Antiphospholipid antibodies	
Lyme serology	
Paraneoplastic antibody screen	
Serum LDH	
Monoclonal protein study	
GFAP-IgG	
MOG-IgG	
Tuberculosis testing	
Syphilis serology	
Serum IgE	

Imagen número 8.

Box 1 Proposed diagnostic criteria for CLIPPERS

1. Clinical

- a. Subacute pontocerebellar dysfunction, with or without other CNS symptoms such as cognitive dysfunction and myelopathy.
- b. CNS symptoms responsive to corticosteroid therapy.
- c. Absence of peripheral nervous system disease.
- d. Lack of alternative better explanation for clinical presentation.

2. MRI

- a. Homogenous, gadolinium enhancing nodules without ring enhancement or mass effect predominating in the pons and cerebellum, measuring < 3 mm in diameter.
- b. Marked improvement in abnormal gadolinium enhancement with corticosteroid treatment.
- c. Homogenous T₂ signal abnormality where degree of T₂ does not significantly exceed the size of the area of post gadolinium enhancement.
- d. Spinal cord lesions with similar T₂ and gadolinium enhancing lesions as above.

3. Neuropathology

- a. Dense lymphocytic inflammation with perivascular predominance and parenchymal diffuse infiltration; both white matter and grey matter could be involved.
- b. T cells predominating infiltration (CD4 $>$ CD8) with variable macrophage components.
- c. Absence of myelin loss or focal secondary myelin loss.
- d. Lack of alternative better explanation for pathological presentation.

Definite CLIPPERS: Patient fulfilling all clinical, radiological criteria, neuropathological criteria.

Probable CLIPPERS: Patients fulfilling all clinical and radiological criteria without available neuropathology

Imagen número 9.

Criterios		Pittock et al. (2010)	Simon et al. (2011)	Dudsek et al. (2013)	Tobin et al. (2017)
Clínica		Diplopía, ataxia, disartria, alteraciones sensitivas craneales	Ataxia y disartria subagudas	Ataxia, disartria y alteraciones cognitivas	Disfunción pontocerebelos a aguda ± otros síntomas del SNC
Neuroimagen	Localización lesiones	TE, cerebelo	TE, cerebelo, PCM	TE, cerebelo, PCM, ME	TE, cerebelo, PCM, ME
	Características lesiones	Punteado, bilateral, simétrico, realce con gadolinio	Punteado, bilateral, simétrico, realce con gadolinio + Hiperintensidad en T2 que no supera el realce en T1 → deficiencia de edema vasogénico	Punteado, bilateral, simétrico, realce con gadolinio + Hiperintensidad en T2 que no supera el realce en T1 → deficiencia de edema vasogénico	Punteado, bilateral, simétrico, realce con gadolinio + Hiperintensidad en T2 que no supera el realce en T1 → deficiencia de edema vasogénico
Histología	Localización lesiones	Sustancia blanca Perivasculares	Sustancia blanca Perivasculares	Sustancia blanca Perivasculares	Sustancia blanca + Sustancia gris Perivasculares
	Características lesiones	Linfocitos T CD3+	Linfocitos T CD3+ CD4+ Histiocitos	Linfocitos T CD3+ CD4+ Histiocitos	Linfocitos T CD3+ CD4+ (↑) CD8+ Histiocitos
	Pérdida de mielina	-	-	-	Si
	Establece indicaciones biopsia	No	No	Si	No
Respuesta a corticoides	Respuesta	Si	Si	Si	Si
	Consideración de criterio	Si	Si	Si	No
Definición de CLIPPERS		No	No	No	Si: - Definido - Probable

TE = tronco encéfalo; PCM = pedúnculo cerebeloso medio; ME: médula espinal

Imagen número 10.

Características	Síndrome de CLIPPERS	Encefalitis de Bickerstaff
Hª natural	Curso crónico, en brotes, con empeoramiento progresivo, sin asociaciones conocidas.	Monofásica Asociada a infección vírica previa
Clínica SNC	Ataxia de la marcha, disartria, diplopía, parestesias faciales, deterioro cognitivo. Sin disminución del nivel de conciencia.	Disminución del nivel de conciencia/coma, oftalmoplejía externa progresiva.
Clínica extra SNC	No existe polineuropatía periférica	Existe polineuropatía periférica
Localización lesiones	Tronco encéfalo	Tronco encéfalo
Imagen (RMN)	Constantes; lesiones punteadas y curvilíneas que presentan realce con gadolinio	Poco frecuentes; lesiones homogéneas que no presentan realce con gadolinio
Histopatología	Inflamación linfocítica perivascular sin edema, con histiocitos. No destrucción de células de Purkinje cerebelosas. Desmielinización local secundaria a inflamación	Infiltrado linfocitario perivascular + edema Destrucción de células de Purkinje cerebelosas Vacuolización de las vainas de mielina del TE
Otras pruebas	IgG anti-GQ1b -	IgG anti- GQ1b +
Tratamiento	Inducción de remisión y mantenimiento; corticoides +/- agentes ahorradores de corticoides	Tratamiento del proceso agudo; Corticoides Plasmaféresis Ig humana i.v.

Imagen número 11.

Características	Síndrome de CLIPPERS	Sarcoidosis
Hª natural	Enfermedad propia del SNC, de curso crónico, en brotes, con empeoramiento progresivo, sin asociaciones conocidas.	Enfermedad sistémica, de curso crónico, evoluciona en brotes.
Clínica SNC	Ataxia de la marcha, disartria, diplopía, parestesias faciales, deterioro cognitivo. Sin disminución del nivel de conciencia.	Ataxia de la marcha, síndromes medulares, hidrocefalia, etc.
Clínica extra SNC	No existe polineuropatía periférica	Existe polineuropatía periférica. Meningismo. Afectación de pares craneales. Afectación sistémica (pulmonar, cutánea, cardíaca, etc).
Localización lesiones	Tronco encéfalo. Afectación bliateral.	En todo el encéfalo, nervios periféricos, meninges, glándula pineal, plexos coroideos, etc. Afectación uni o bilateral.
Imagen (RMN)	Constantes; lesiones punteadas y curvilíneas que presentan realce con gadolinio	Lesiones heterogéneas, tanto las típicas del CLIPPERS como otras muy diferentes.
Histopatología	Inflamación linfocítica perivascular sin edema, con histiocitos. No destrucción de células de Purkinje cerebelosas. Desmielinización local secundaria a inflamación. Sin granulomas.	Infiltrado linfocitario perivascular Granulomas no necrotizantes, compuestos en su mayoría por linfocitos y células gigantes.
Otras pruebas	Niveles séricos de ECA normales.	Niveles séricos de ECA aumentados
Tratamiento	Inducción de remisión y mantenimiento; corticoides +/- agentes ahorradores de corticoides	Corticoides (prednisona).

Imagen número 12.

Características	Síndrome de CLIPPERS	Linfoma primario del SNC
Historia natural	Enfermedad propia del SNC, de curso crónico, en brotes, con empeoramiento progresivo, sin asociaciones conocidas.	Enfermedad neoplásica primaria de SNC, cuyo tiempo medio entre el comienzo de los síntomas y el diagnóstico es de 2 meses. Curso subagudo y progresivo
Clínica SNC	Ataxia de la marcha, disartria, diplopía, parestesias faciales, deterioro cognitivo. Sin disminución del nivel de conciencia.	Clínica de LOE -Focalidad neurológica (50-80%) -Síntomas neuropsiquiátricos (20-30) - HTIC -Crisis epilépticas
Clínica extra SNC	No existe polineuropatía periférica	Síntomas B, síndrome paraneoplásico
Localización de las lesiones	Tronco encéfalo. Afectación bilateral.	Lesiones intraparenquimatosas
Imagen RMN	Constantes; lesiones punteadas y curvilíneas que presentan realce con gadolinio	Masa única o múltiple de localización preferente en los hemisferios cerebrales con captación homogénea de contraste y restricción de la difusión. Puede captar gadolinio y presentar respuesta radial inicial al tratamiento esteroideo, seguido de una recurrencia rápida. Diagnóstico requiere biopsia. Supratentoriales.
Histopatología	Inflamación linfocítica perivascular sin edema No destrucción de células de Purkinje cerebelosas. Desmielinización local secundaria a inflamación.	Células neoplásicas, idénticas a las encontradas en linfomas sistémicos. Distribución perivascular

	Sin granulomas.	
Otras pruebas	Estudios de genética molecular: sin características neoplásicas	Estudios de genética molecular: características neoplásicas
Tratamiento	Inducción de remisión y mantenimiento; corticoides +/- agentes ahorradores de corticoides	Corticoides quimioterapia y radioterapia

Imagen número 13.

Características	Síndrome de CLIPPERS	Vasculitis
Historia natural	Enfermedad propia del SNC, de curso crónico, en brotes, con empeoramiento progresivo, sin asociaciones conocidas.	Enfermedad que afecta a los vasos del SNC
Clínica SNC	Ataxia de la marcha, disartria, diplopía, parestesias faciales, deterioro cognitivo. Sin disminución del nivel de conciencia.	Variable. Incluye cefalea subaguda accidente cerebrovascular. Confusión Meningismo Crisis Ictus
Clínica extra SNC	No existe polineuropatía periférica	Rash cutáneo, adelgazamiento y fiebre
Localización de las lesiones	Tronco encéfalo. Afectación bilateral.	Vasos de mediano y pequeño calibre
Imagen RMN	Constantes; lesiones punteadas y curvilíneas que presentan realce con gadolinio	Lesiones corticales y subcorticales esparcidas entre los límites vasculares, con microsangrados y realces leptomenígeos parcheados y curvilíneos tras la administración de gadolinio.
Histopatología	Inflamación linfocítica perivascular sin edema No destrucción de células de Purkinje cerebelosas. Desmielinización local secundaria a inflamación. Sin granulomas.	Infiltrados inflamatorios perivasculares asociados con necrosis fibrinoide de vasos de pequeño y mediano calibre
Otras pruebas	Angiografía en los vasos de gran calibre y biopsia en los de pequeño y mediano calibre: sin alteraciones	Angiografía en los vasos de gran calibre y biopsia en los de pequeño y mediano calibre: alteraciones variables

Tratamiento	Inducción de remisión y mantenimiento; corticoides +/- agentes ahorradores de corticoides	Corticoides a altas dosis asociados a fármacos citostáticos +/- calcioantagonistas.
--------------------	---	---

Imagen número 14.

Características	Síndrome de CLIPPERS	Esclerosis Múltiple
Historia natural	Enfermedad propia del SNC, de curso crónico, en brotes, con empeoramiento progresivo, sin asociaciones conocidas.	Cuatro patrones de progresión. <ul style="list-style-type: none"> • Remitente recurrente • Secundariamente progresiva. • Progresiva primaria • Progresiva recurrente.
Clínica SNC	Ataxia de la marcha, disartria, diplopía, parestesias faciales, deterioro cognitivo. Sin disminución del nivel de conciencia.	Variedad: Diplopía, ataxia, disartria, neuralgia del trigémino, nistagmo, afasia, apraxia, convulsiones, demencia, corea
Clínica extra SNC	No existe polineuropatía periférica	Alteración motora, sensitiva y cerebelosa
Localización de las lesiones	Tronco encéfalo. Afectación bliateral.	Difusas en sustancia blanca subcortical.
Imagen RMN	Constantes; lesiones punteadas y curvilíneas que presentan realce con gadolinio	Lesiones desmielinizantes tanto a nivel cerebral como a nivel medular.
Histopatología	Inflamación linfocítica perivascular sin edema No destrucción de células de Purkinje cerebelosas. Desmielinización local secundaria a inflamación. Sin granulomas.	Linfocitos T, macrófagos y otras células inflamatorias Variedad de placas (patrón I-IV) Daño axonal Desmielinización Remielinización Daño axonal
Otras pruebas	Potenciales evocados, bandas oligoclonales LCR.	Potenciales evocados, bandas oligoclonales LCR.
Tratamiento	Inducción de remisión y mantenimiento; corticoides +/- agentes ahorradores de corticoides	Terapia modificadora de la enfermedad, tratamiento de las recaídas y tratamiento sintomático.

Imagen número 15.

