

37 Congreso
Nacional
CENTRO DE
CONVENCIONES
INTERNACIONALES

Barcelona
22/25
MAYO 2024

seram

FERM

RC
RADIOLEGS
DE CATALUNYA

CLIPPERS: no te olvidamos

Kim Rozenfeld, Marta Llinás Arce, Marta Zamora Vals,
Alba Couchoud, Carmen María Fernández Hernández,
Pilar Pastor Bono, Laura Garzón García, Juana Forner
Giner.

Hospital General Universitario de Valencia, Valencia

Objetivos docentes

- Reconocer las características en la RM cerebral de CLIPPERS
- Conocer sus diagnósticos diferenciales y evaluar sus diferencias en imagen.

Revisión del tema

- CLIPPERS: Inflamación linfocítica crónica con realce perivascular pontino que responde a esteroides (CLIPPERS)
- Pittock et. al. (2010)
- Patología inflamatoria **subaguda** [2,5].
- En la actualidad no existe ningún biomarcador específico para su diagnóstico, por lo cual es importante la sospecha clínico-radiológica [4].

Epidemiología

- Patología infrecuente
- No hay una clara predilección por edad ni sexo [5].
- Se han descrito varios factores desencadenantes:
 - Vacunación [2,4,6]
 - Infección por virus de la hepatitis B [5,9]
 - Tratamiento prolongado con Natalizumab [5,8]

Mecanismo

- Infiltración del tejido cerebral por células inflamatorias con una distribución centropontina.
- La etiología es **desconocida**.

Encefalitis mielinopontina **inmunomediada**

- Histología: Infiltración perivascular por linfocitos T con inflamación de sustancia blanca, gris y meninges asociada.

Clínica

- Afectación de pares craneales:
 - Diplopía*
 - Disartria
 - Parestesias faciales
- Signos de afectación cerebelosa (ataxia*)
- Mareo
- Nistagmo
- Signos de mielopatía
 - Espasticidad
 - Alteración de la sensibilidad

**Síntomas descritos con más frecuencia²*

Diagnóstico

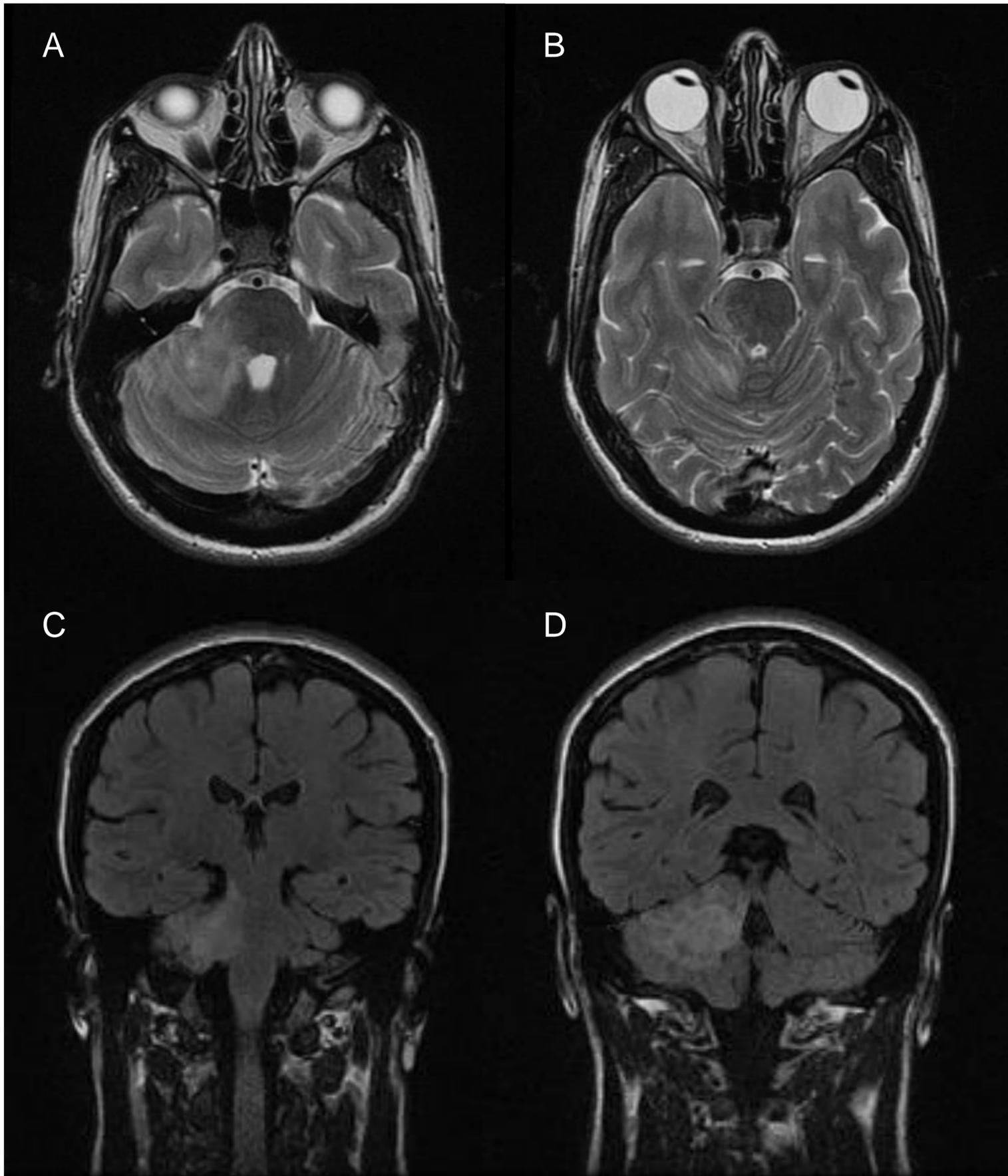
- Se basa en la combinación de la sospecha clínica, hallazgos radiológicos y anatomía patológica compatibles, sin otra etiología que lo justifique [2,4,5].
- Cuando no se dispone de anatomía patológica (lo más frecuente) pero hay sospecha radiológica y clínica se denomina “**probable CLIPPERS**” [4,5].

RM

- Es la técnica de imagen de elección para el diagnóstico por imagen
- Requiere administración de contraste IV
- Característico realce puntiforme y curvilíneo en la protuberancia que refleja la inflamación perivascular activa.

Focos de realce en “sal y pimienta”

- Tiende a existir una **discrepancia clínico-radiológica**, visualizando escasas lesiones en paciente con clínica florida [4].



Mujer de 31 años que acude a urgencias por vértigo rotatorio de inicio insidioso de 4 días de evolución. Se solicita RM de CAI por sospecha de neuritis vestibular. A) y B) T2 axial, C) y D) FLAIR coronal: **focos hiperintensos** en vertiente derecha de la **protuberancia**, pedúnculo cerebeloso derecho y hemisferio cerebeloso ipsilateral, visualizando afectación de sustancia blanca y cortical.

RM

- Afecta la sustancia blanca yuxtacortical y subcortical.

SEÑAL

T2 y FLAIR: focos levemente hiperintensos

DWI: no restringen

T1 C+: captación de las lesiones

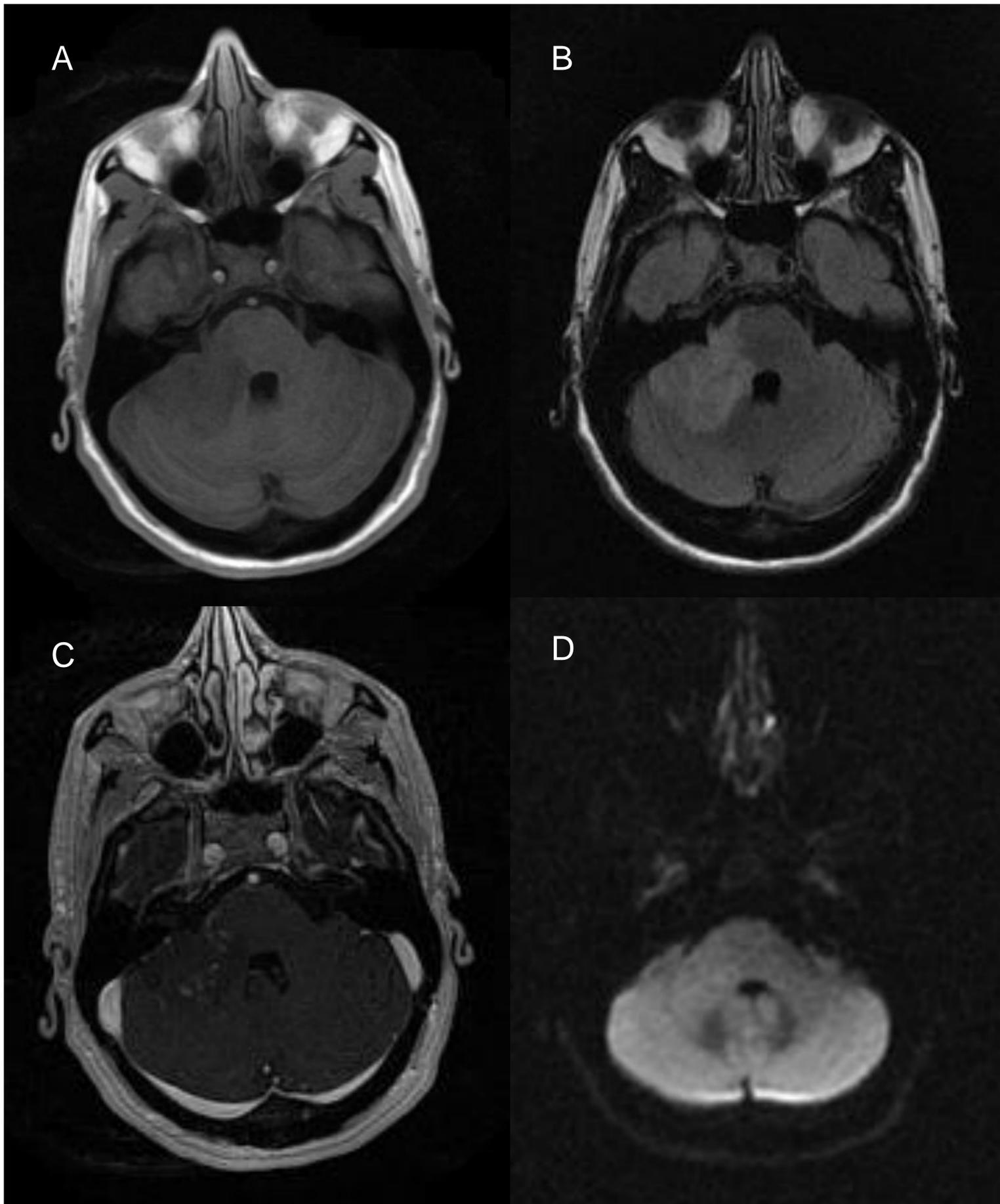
SWI: Venas prominentes con algunas zonas de pérdida de señal

LOCALIZACIÓN

Protuberancia

Puede extenderse a los pedúnculos cerebelosos, cerebelo, médula espinal y porción supratentorial de las estructuras tentoriales

- Escaso edema y efecto masa



Misma paciente, se realiza RM cerebral con contraste iv.

A) T1 axial donde se visualiza lesión **hipointensa** en vertiente derecha de **protuberancia**, pedúnculo cerebeloso derecho y hemisferio cerebeloso ipsilateral. B) **FLAIR** axial donde la lesión se visualiza **hiperintensa**. C) T1 con contraste axial donde se ven focos de **realce puntiforme y curvilíneo**. D) DWI donde **no** se observa restricción. No se observa edema, no hay efecto masa.

Criterios radiológicos (Tobin et. al)^[3]

Nódulos <3 mm en tronco y cerebelo con captación homogénea de contraste

No efecto masa

No captación en anillo

Hiperintensidades homogéneas en T2 que no se observan aumentadas de tamaño de forma significativa respecto al T1 C+

Marcada mejoría radiológica tras tratamiento con esteroides

Lesiones en médula espinal de similares características a las pontinas.

Hallazgos radiológicos que **NO** se ven en CLIPPERS [6]

Restricción en DWI

Hiperintensidad marcada en T2

Angiografía anormal

Perfusión

- Varios estudios resaltan una hipoperfusión infratentorial [4].

Hallazgos que hacen menos probable CLIPPERS [2]

Ausencia de respuesta a corticoides

Síntomas no usuales: fiebre, síntomas B, manifestaciones extracerebrales (artritis, uveitis, linfadenopatías) y meningismo

Ausencia de síntomas típicos: disartria, ataxia

Ausencia de lesiones pontinas en RM

Marcado efecto masa: orienta hacia tumor del SNC

Lesiones pontinas con necrosis: orienta a linfoma primario del SNC

Pleocitosis $> 100/\mu\text{l}$ o células malignas en LCR

Tratamiento

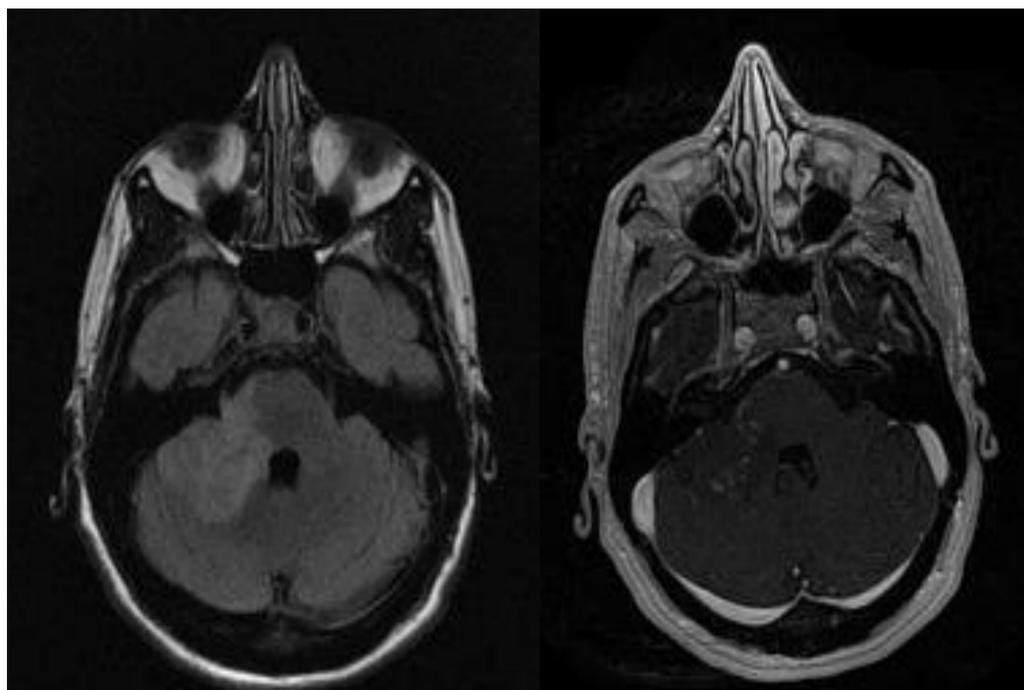
- Los pacientes con CLIPPERS suelen responder rápidamente a la administración de **glucocorticoides**.
- Las lesiones **desaparecen** después del tratamiento [5].
- OJO: es típico el empeoramiento clínico tras retirar la terapia corticoidea [1,4,5].
- Parece requerir tratamiento **crónico** con corticoides [2].

OJO: se ha demostrado la utilidad del **Rituximab** (anti-CD 20) para el tratamiento a largo plazo, evitando así los efectos adversos del uso de esteroides a largo plazo (*Cipriani et. Al*).

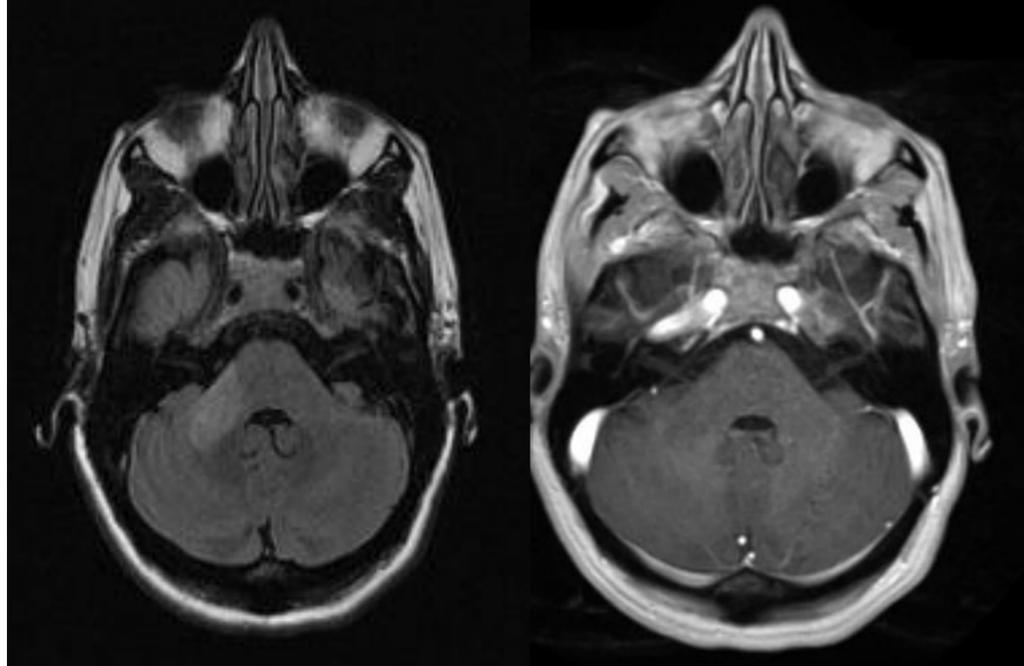
FLAIR

T1 C+

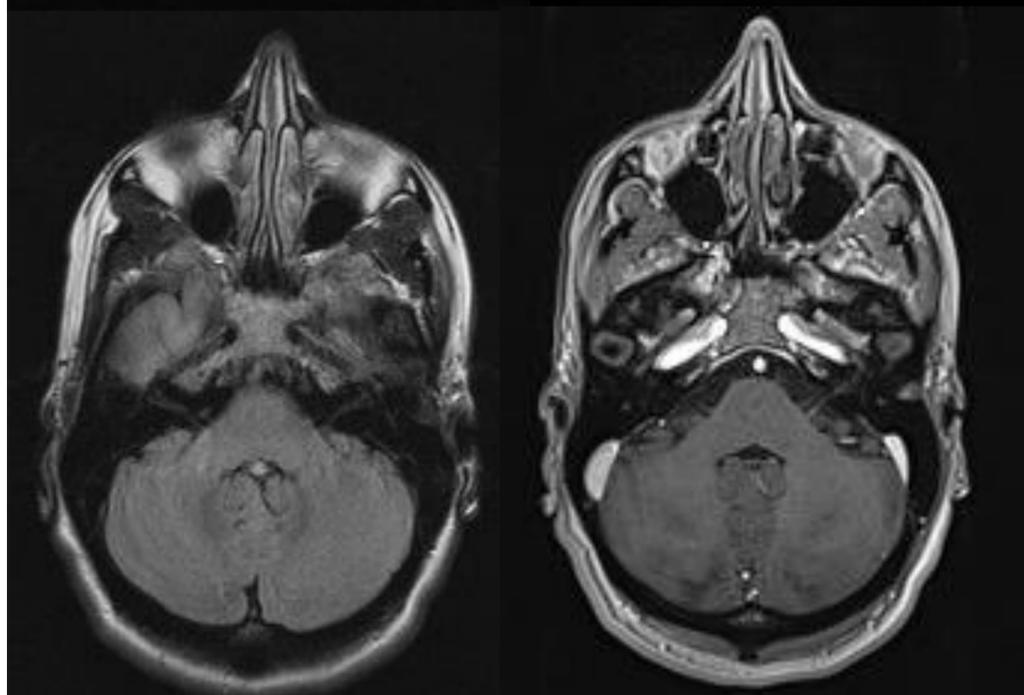
Inicial



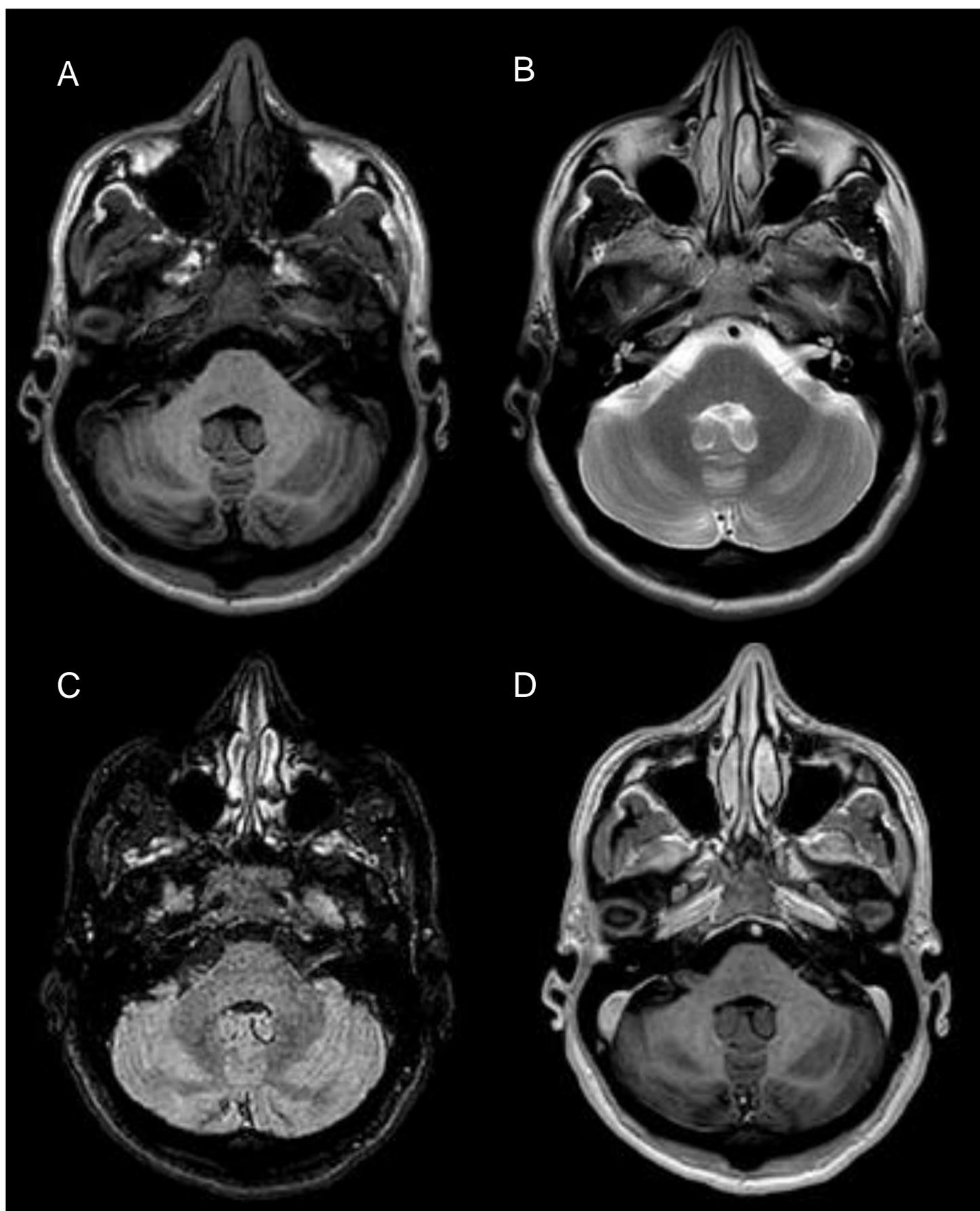
1 mes



18 meses



Misma paciente. Control evolutivo visualizando la **disminución** del tamaño de las lesiones así como desaparición del realce.



RM actual.

T1 axial B) T2 axial C) FLAIR axial D) T1 C+ axial.

Se observa la resolución de las lesiones

Seguimiento

- CLIPPERS ha sido descrito como un estadio precoz o una lesión centinela de un linfoma primario del SNC, por lo que requiere seguimiento a largo plazo con RM [5].

Diagnóstico diferencial

- El diagnóstico diferencial incluye entidades como linfoma o glioma de tronco, por lo que es de vital importancia saber reconocer sus signos en imagen para no llegar a un diagnóstico erróneo que requiera pruebas invasivas [10].

Diagnóstico diferencial [7]

Linfoma primario del SNC

Lesión hipointensa en T1, con realce homogéneo (rara vez en anillo) y **restricción** en DWI

Vasculitis primaria del SNC

Múltiples infartos, bilaterales, en varios territorios vasculares y de distintos tamaños y cronología. Lesiones puntiformes en sustancia blanca y gris hiperintensas en T2 y con **atenuación del LCR** en FLAIR

Neurosarcoidosis

Lesiones hiperintensas en T2 con afectación perivascular y **periventricular**. Puede asociar afectación leptomeníngea, de predominio en polígono de Willis, pituitaria e hipotalámica.

Glioma del tronco

La morfología depende del subtipo de glioma

Enfermedades
desmielinizantes

Esclerosis múltiple [8], ADEM

Diagnóstico diferencial [7]

Encefalitis de Bickerstaff

Hiperseñal T2 en tronco y ganglios basales con **escaso realce** y escasa restricción.

Romboencefalitis
paraneoplásica

La RM puede ser normal o presentar lesiones hiperintensas en T2 con **restricción** en DWI y realce lineal del nervio facial.

Enfermedad de Behçet

Afectación de la unión mesencéfalo-diencéfalo, tallo, ganglios basales y ME por lesiones hiperintensas en T2 con **edema** vasogénico adyacente y realce moderado **heterogéneo**.

Neuromielitis óptica

Engrosamiento e hiperintensidad del nervio óptico en T2 con realce. Lesiones **ependimarias**, periventriculares, periacueductales (siguen la distribución de la acuaporina 4 en el cerebro) y extensas lesiones **longitudinales** en **tractos corticotalámicos**

Procesos infeccioso
perivasculares crónicos

Tuberculosis, neurosífilis, enfermedad de Whipple.

Diagnóstico diferencial [7]

Granulomatosis
linfomatoide cerebral

Lesiones múltiples infra y supratentoriales.
T2: hiperintensas, de morfología lineal o puntiforme y que siguen el trayecto de los vasos sanguíneos.
T1: lesión hipointensa rodeada por un **halo hiperintenso**, indicando áreas de hemorragia aguda
T1 C+: puede identificarse lesiones en anillo o con realce puntiforme o lineal.

Histiocitosis de Langerhans

Diabetes insípida: ausencia de la hiperintensidad normal en la parte posterior de la **pituitaria**, realce del infundíbulo.

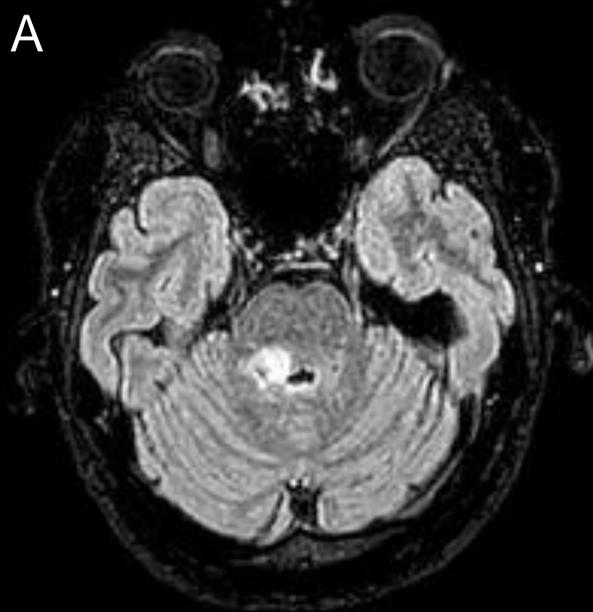
Cambios degenerativos: lesiones simétricas en cerebelo y ganglios basales hiperintensas en T2 +/- atrofia cerebelosa

Masas: dependientes de meninges, pineal, hipotalamo etc.

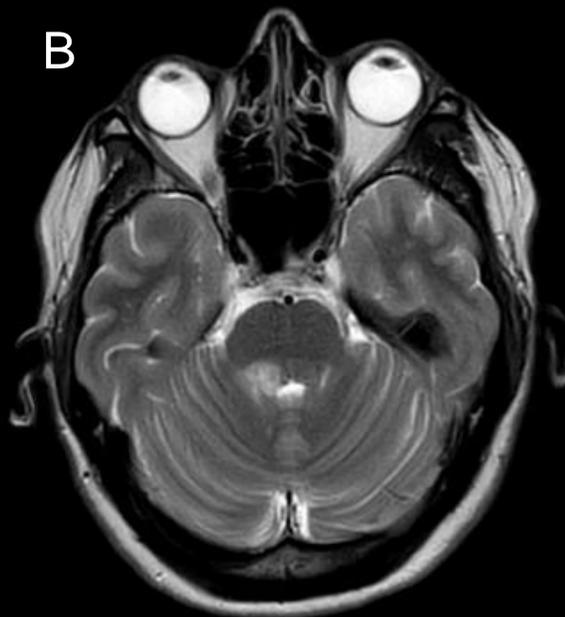
Enfermedad de Erdheim-Chester

Acumulaciones derales que imitan meningiomas así como hipointensidad de la **dura** en T2. Lesiones hiperintensas en tallo y cerebelo.

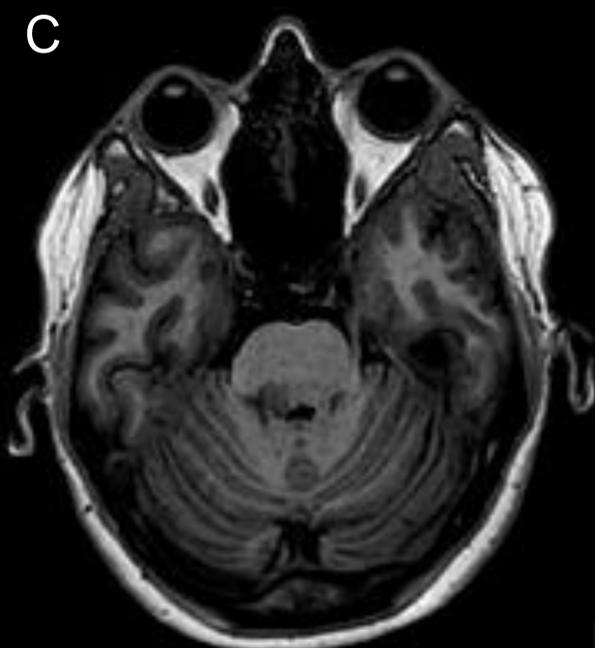
FLAIR



T2



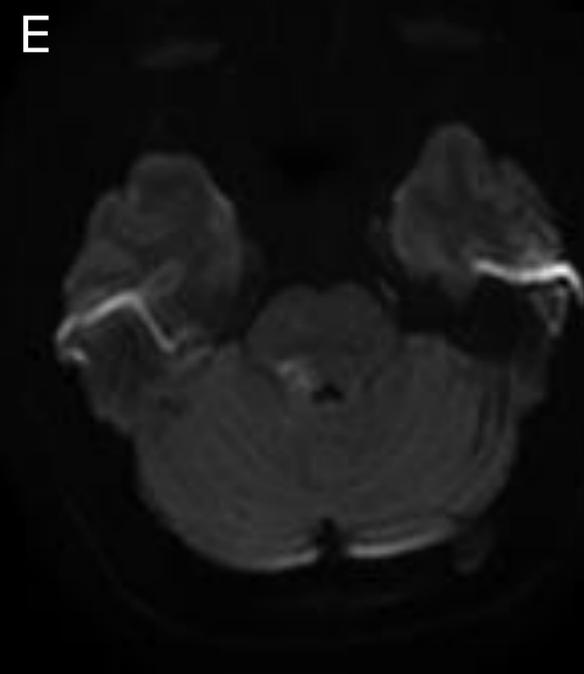
T1



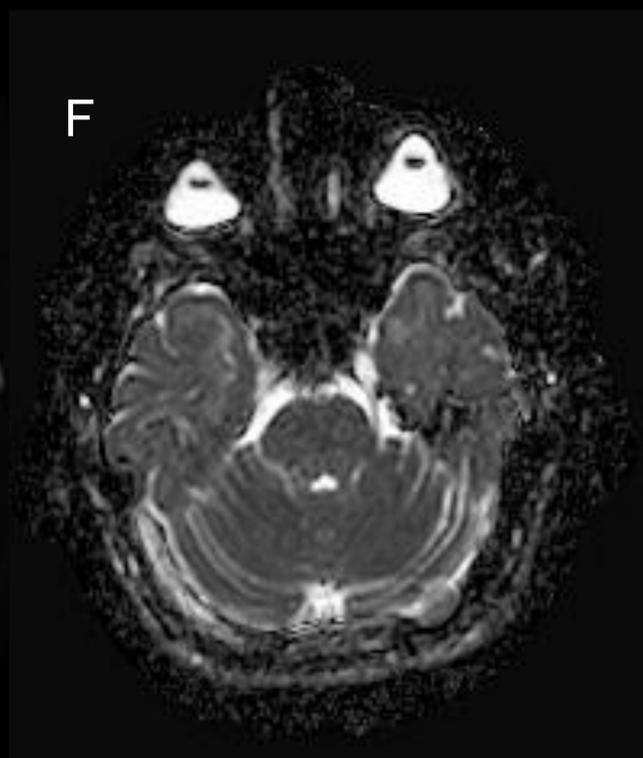
T1 C+



SWI



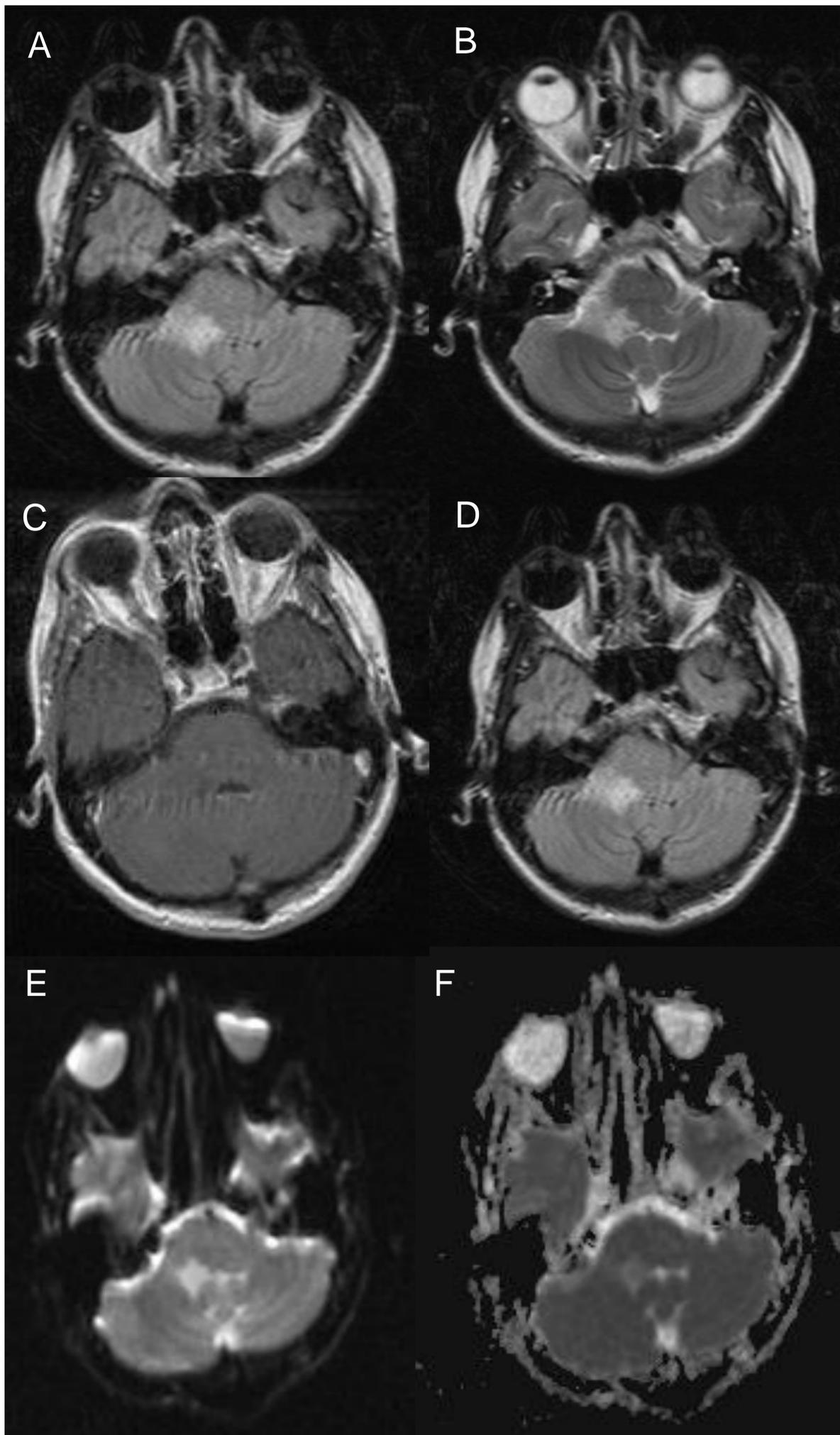
ADC



Linfoma del SNC

Lesión en vertiente posterior derecha de protuberancia, hiperintensa en FLAIR (A) y T2 (B), hipointensa en T1 (C) y con realce homogéneo en T1 +C+ (D). Restringe en secuencias de difusión (E) y (F).

FLAIR



T2

T1

T1 C+

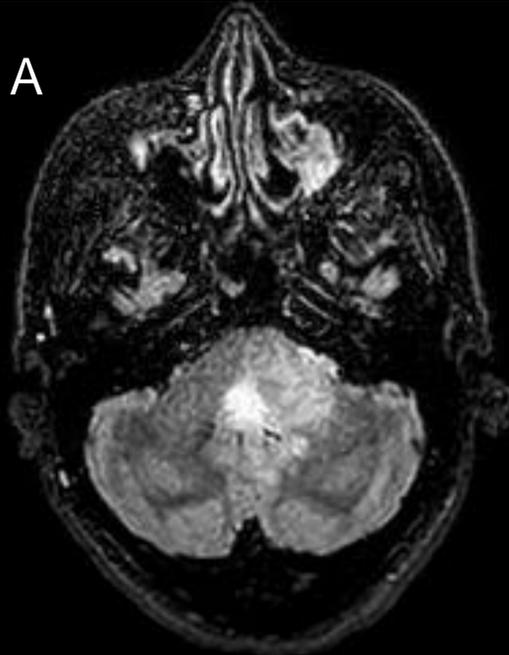
SWI

ADC

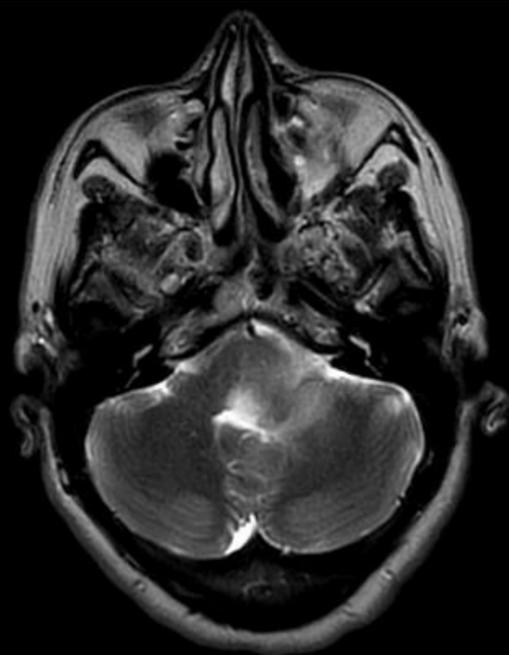
Neurosarcoidosis

Lesión hiperintensa en FLAIR (A) y T2 (B), levemente hipointensa en T1 (C), con realce homogéneo intenso en T1 C+ (D). No se visualiza restricción en secuencias de difusión (E) y (F).

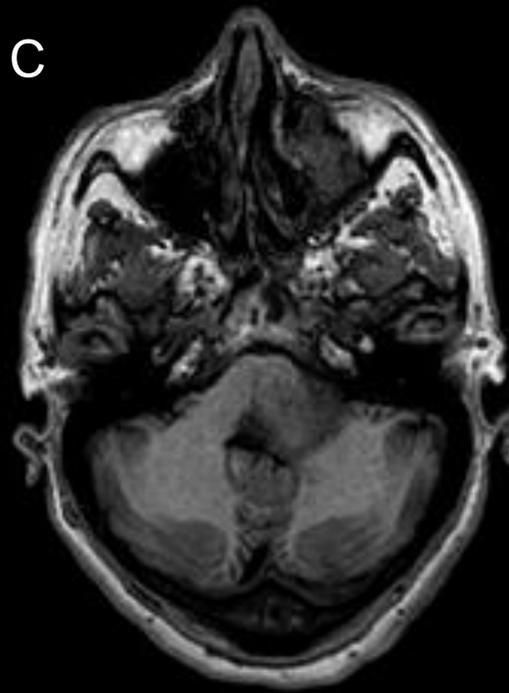
FLAIR



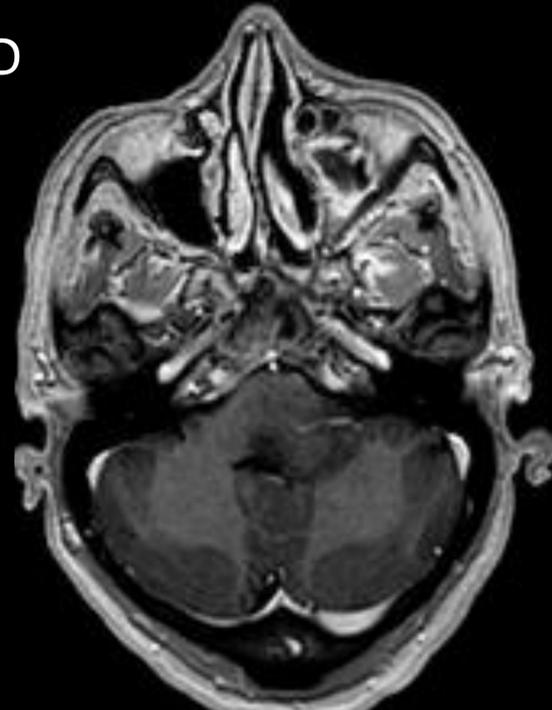
T2



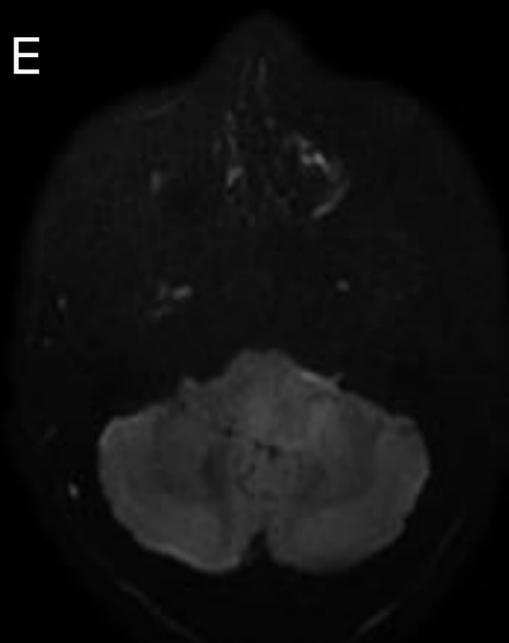
T1



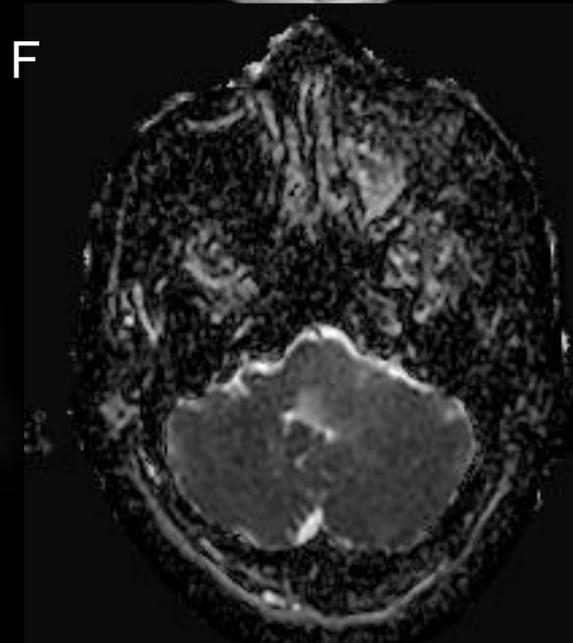
T1 C+



SWI



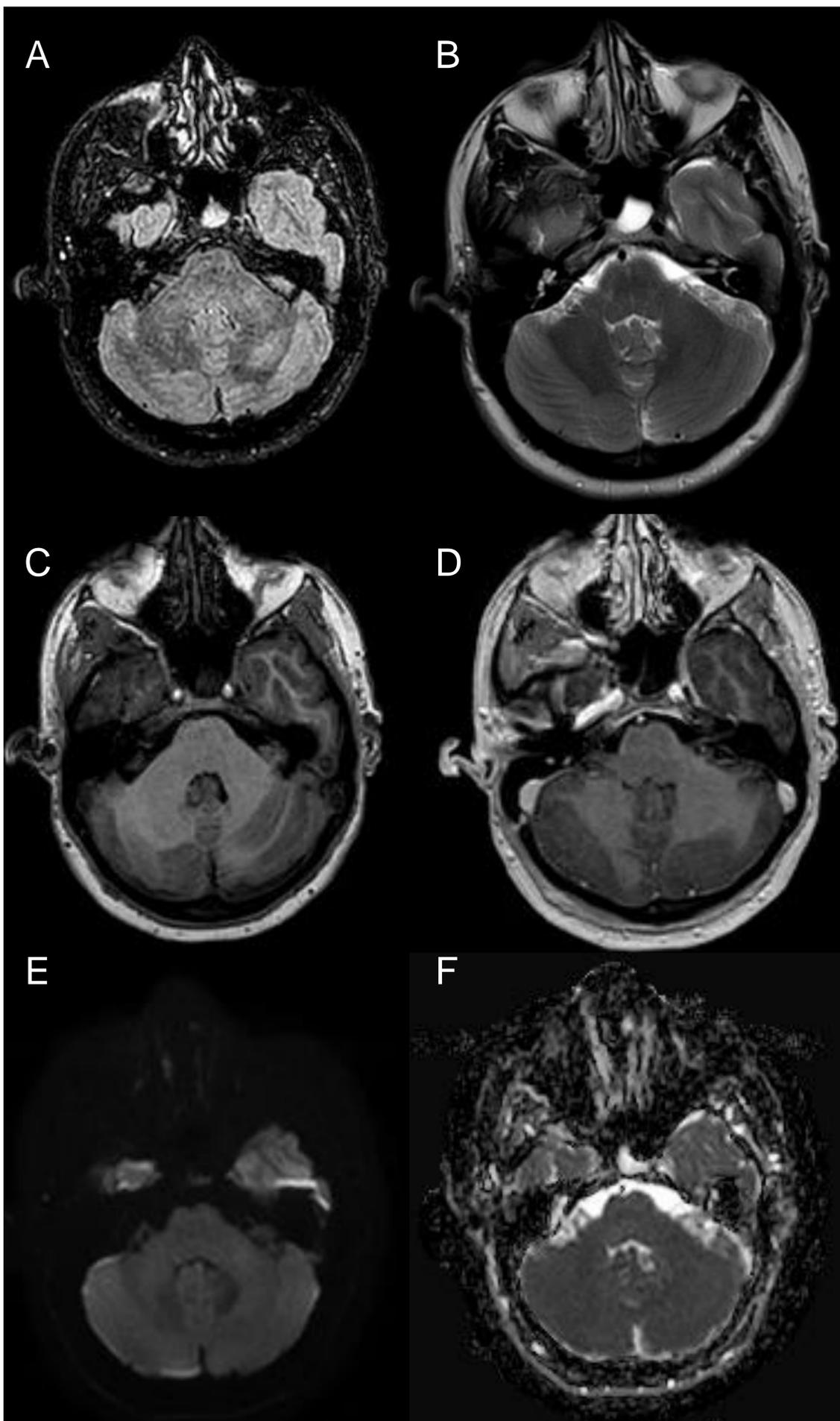
ADC



Glioma del tallo

Lesión hiperintensa en FLAIR (A) y T2 (B), hipointensa en T1 (C), sin realce en T1 C+ (D). Escasos focos de restricción secuencias de difusión (E) y (F).

FLAIR



T2

T1

T1 C+

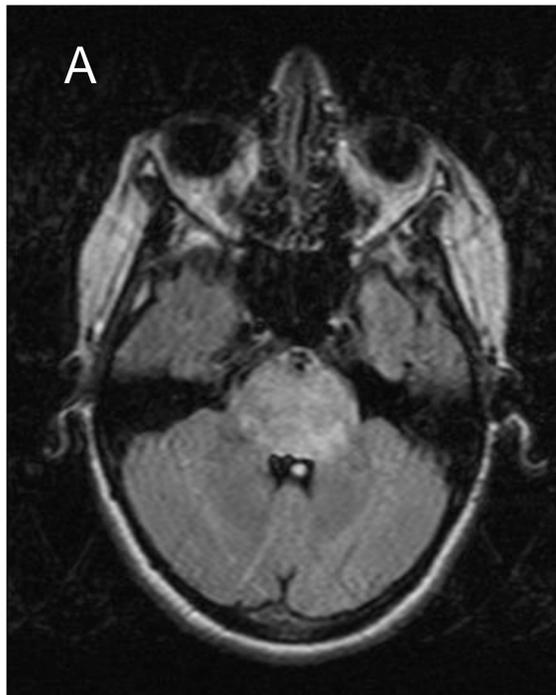
SWI

ADC

Esclerosis múltiple

Afectación difusa del tallo, con leve hiperintensidad en FLAIR (A) sin captación de contraste (D) ni restricción en secuencias de difusión (E) y (F). Asociaba lesiones supratentoriales típicas de EM.

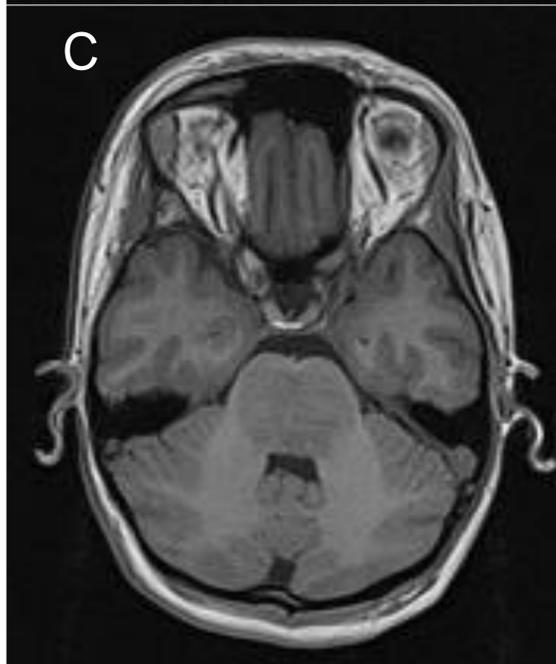
FLAIR



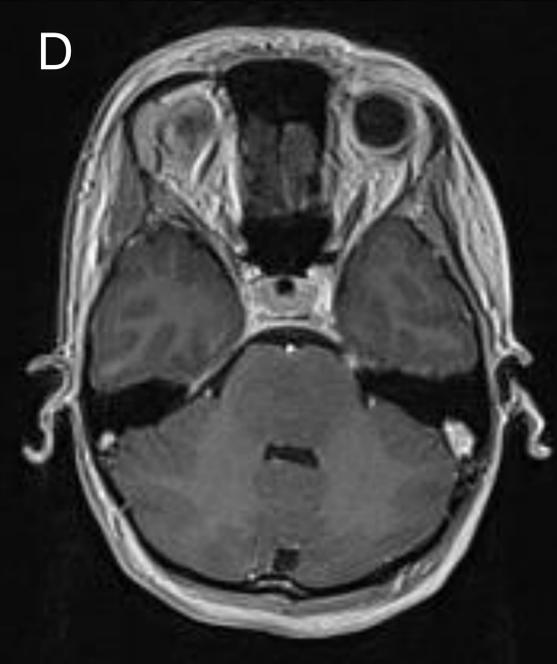
T2



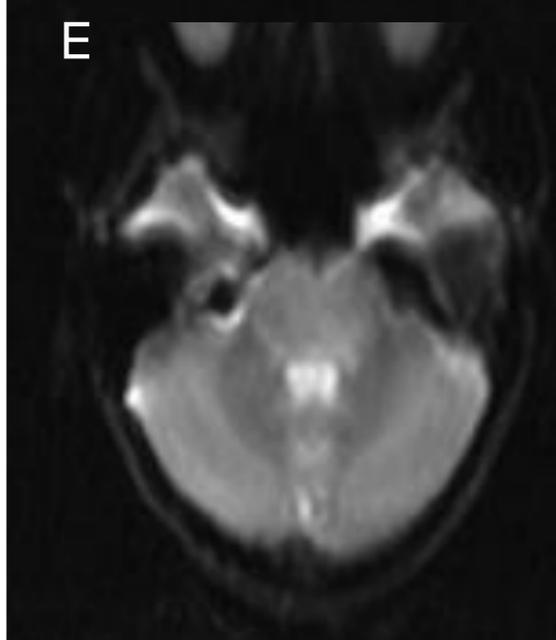
T1



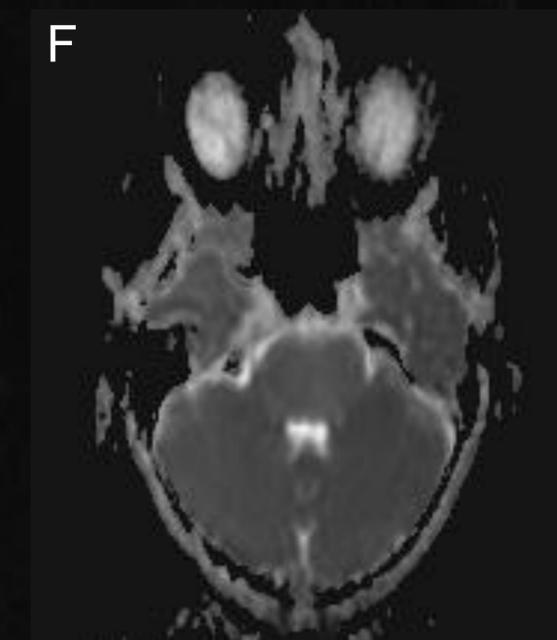
T1 C+



SWI



ADC



ADEM

Afectación difusa del tallo, con lesión hiperintensidad en FLAIR (A) y T2 (B), sin captación de contraste (D). Presenta restricción en secuencias de difusión (E) y (F).

Conclusiones

- CLIPPERS es una patología inflamatoria del tronco que ha sido descrita recientemente y de la que desconocemos la etiología.
- La prueba de imagen de elección para su diagnóstico es la **RM con CIV**.
- Presenta hallazgos típicos que deben orientarnos al diagnóstico de sospecha:
 - Focos **levemente** hiperintensos en FLAIR/T2 en **protuberancia**
 - Realce puntiforme o curvilíneo en “**sal y pimienta**” de los mismos
- La visualización de restricción en DWI, efecto masa, captación en anillo o focos muy hiperintensos en T2 deben orientarnos a **otros diagnósticos**.
- La respuesta y resolución de las lesiones con **corticoides** apoya el diagnóstico

Referencias

1. Pittock SJ, Debruyne J, Krecke KN, Giannini C, van den Aamele J, De Herdt V, McKeon A, Fealey RD, Weinshenker BG, Aksamit AJ, Krueger BR, Shuster EA, Keegan BM. Chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids (CLIPPERS). *Brain*. 2010 Sep;133(9):2626-34.
2. Dudesek A, Rimmele F, Tesar S, Kolbaske S, Rommer PS, Benecke R, Zettl UK. 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 Mar;175(3):385-96.
3. Tobin WO, Guo Y, Krecke KN, Parisi JE, Lucchinetti CF, Pittock SJ, Mandrekar J, Dubey D, Debruyne J, Keegan BM. Diagnostic criteria for chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids (CLIPPERS). *Brain*. 2017 Sep 1;140(9):2415-2425.
4. Korostyshevskaya A, Stankevich J, Vasilkiv L, Bogomyakova O, Korobko D, Gornostaeva A, Tulupov A. CLIPPERS: Multiparametric and quantitative MRI features. (2023) *Radiology Case Reports*, 18:1(368-376).
5. Vola E, Russo C, Macera ., Del Vecchio W, Puoti G, Caranci F, Elefante, A. (2019). Unusual CLIPPERS presentation and role of MRI examination in the proper diagnostic assessment: A case report. *European Journal of Radiology Open*, 6, 212–214.
6. Simon NG, Parratt JD, Barnett MH, et al. Expanding the clinical, radiological and neuropathological phenotype of chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids (CLIPPERS). *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 2012;83:15-22.

Referencias

7. Taieb G, Duran-Peña A, de Chamfleur NM, Moulignier A, Thouvenot E, Allou T, Lacour A, Hoang-Xuan K, Pelletier J, Labauge P. (2016). Punctate and curvilinear gadolinium enhancing lesions in the brain: a practical approach. *Neuroradiology*, 58(3), 221–235.
8. Ferreira RM, Machado G, Souza AS, Lin K, Corrêa-Neto Y. CLIPPERS-like MRI findings in a patient with multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 2013 Apr 15;327(1-2):61-2.
9. Weng CF, Chan DC, Chen YF, Liu FC, Liou HH. Chronic hepatitis B infection presenting with chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids (CLIPPERS): a case report. *J Med Case Rep*. 2015 Nov 19;9:266.
10. De Graaff HJ, Wattjes MP, Rozemuller-Kwakkel AJ, Petzold A, Killestein J. Fatal B-cell Lymphoma Following Chronic Lymphocytic Inflammation With Pontine Perivascular Enhancement Responsive to Steroids. *JAMA Neurol*. 2013;70(7):915–918