

Síndrome CLIPPERS: misterios del tronco del encéfalo.

Eduardo Gutiérrez Dorta, Pedro Luis Prieto Casal, Jaime Alfredo Castillo Iglesias, Rosa Ana Corral Rivadulla, José Esteban Cervantes Figueroa, Antonio Rodríguez Blanco, Enrique Mangut Romero, Alejandro Hernández Marín, Irvin Aníbal Castellanos Girón.

Complejo Hospitalario Universitario de Ourense

OBJETIVOS.

- Identificar los hallazgos radiológicos sugestivos de CLIPPERS y sus principales diagnósticos diferenciales.
- Describir las características clínicas fundamentales que deberían alertar al radiólogo de cara a incluir el síndrome de CLIPPERS en su diagnóstico diferencial.

INTRODUCCIÓN.

El síndrome CLIPPERS (*chronic lymphocytic inflammation with perivascular pontine enhancement responsive to steroids*) es un trastorno neuroinflamatorio que afecta principalmente al tronco encefálico, aunque estudios recientes han considerado la posible implicación del cerebelo, la médula espinal y el encéfalo supratentorial.

El síndrome CLIPPERS fue descrito por primera vez en 2010 cuando un grupo de 8 pacientes presentó características clínicas y radiológicas muy similares, aunque incompatibles con cualquier entidad conocida hasta ese momento. Desde entonces, se han seguido reportando casos compatibles con este síndrome en todo el mundo. A pesar de los avances tecnológicos y el aumento en el número de diagnósticos, la rareza y baja prevalencia del síndrome siguen dificultando que exista un mayor grado de entendimiento de sus mecanismos fisiopatológicos subyacentes. En la actualidad, el diagnóstico del CLIPPERS recae principalmente en identificar sus hallazgos típicos por imagen en pacientes con manifestaciones clínicas compatibles.

En nuestro centro, ha habido un aumento de los casos compatibles con este síndrome particularmente desde el inicio de la pandemia en el año 2020. Considerando que múltiples estudios han explorado la intrigante relación entre el sistema inmunológico y el coronavirus, surge la pregunta de si el coronavirus podría estar asociado con el síndrome de CLIPPERS de la misma manera que lo está con otras entidades autoinflamatorias.

CLIPPERS

FISIOPATOLOGÍA E HISTOPATOLOGÍA.

- Aún no se ha identificado un mecanismo causal claro. Las principales hipótesis diagnósticas apuntan a un origen autoinmune contra un epítipo perivascular ubicado en el tronco encefálico.
- Las biopsias, realizadas principalmente en estudios post mortem, revelaron principalmente una afectación de la sustancia blanca perivascular y en menor medida de la sustancia gris, con infiltrados compuestos por linfocitos (linfocitos T CD3/CD4(↑↑)/CD8 positivos y linfocitos B CD20 positivos) e histiocitos (CD68 positivos).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS.

- Disfunción cerebelar de inicio subagudo (ataxia, vértigo...).
- Compromiso de pares craneales (visión doble, nistagmo, parálisis facial, hipoacusia, tinnitus...). El compromiso ocular es particularmente prevalente.
- Respuesta espectacular a la terapia con corticosteroides tanto clínicamente como desde el punto de vista de imagen.
- Con menos frecuencia, pueden aparecer manifestaciones clínicas relacionadas con la afectación de los tractos corticoespinales (parálisis, espasticidad, hipoestesia, retención urinaria...), disfunción cognitiva o alteraciones pseudobulbares.

CLIPPERS

MANIFESTACIONES CLÍNICAS SUGESTIVAS DE DIAGNÓSTICOS ALTERNATIVOS.

- Falta de respuesta a la terapia con corticosteroides.
- Síntomas B.
- Meningismo.
- Manifestaciones articulares, oculares o mucosas.
- Linfadenopatía.
- Alteraciones significativas en el líquido cefalorraquídeo (LCR) (el análisis de LCR en pacientes con CLIPPERS es normal o presenta alteraciones leves y no específicas).

HALLAZGOS POR IMAGEN.

Tomografía Computarizada (TC): La TC tiene un papel limitado en el estudio de CLIPPERS. Su principal valor radica en ser la prueba inicial realizada en una proporción considerable de los pacientes. Los efectos de masa significativos, la presencia de focos hemorrágicos o el edema extenso son datos que deberían hacer considerar diagnósticos alternativos.

- Hipodensidad leve del parénquima afectado en estudios sin contraste.
- Los estudios con contraste pueden mostrar realce difuso/parcheado/lineal de las áreas afectadas (predominantemente la protuberancia).

Resonancia Magnética (RM): La RM se convierte en la piedra angular del diagnóstico de CLIPPERS. El protocolo de adquisición debe incluir secuencias con contraste. Con información clínica de alta calidad, los hallazgos por imagen ayudarán a orientar el diagnóstico en la mayoría de los casos.

- Las secuencias T2/FLAIR mostrarán hiperintensidad de señal afectando al tronco encefálico (edema), aunque también se ha descrito la afectación cerebelar, supratentorial y espinal.

CLIPPERS

- Pueden identificarse lesiones pseudonodulares.
- Tras la administración de contraste, las áreas afectadas a menudo mostrarán un realce puntiforme/lineal/parcheado.
- La afectación puede o no ser simétrica.
- En secuencias de difusión, puede haber pequeños focos de restricción con tenue hiperintensidad de señal en secuencias b1000 e hipointensidad en el mapa ADC. Sin embargo, la difusión suele estar menos alterada en el síndrome de CLIPPERS que en otras entidades.
- Es vital prestar atención a cualquier hallazgo que pueda sugerir otros diagnósticos diferentes del síndrome de CLIPPERS (edema extenso, hemorragia extensa, áreas necróticas, efecto de masa significativo...).

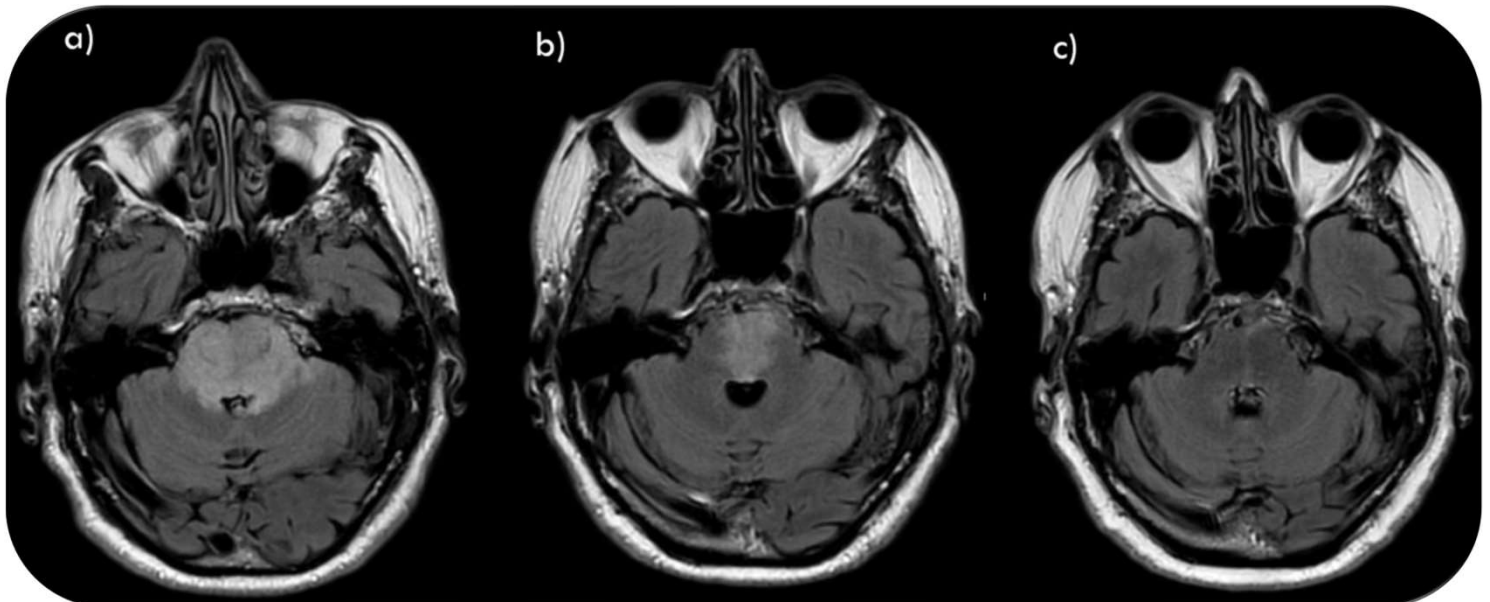


Figura 1. Evolución de la secuencia FLAIR en un paciente con síndrome de CLIPPERS en su estudio inicial, a las dos semanas desde el inicio de la corticoterapia y a los dos meses desde el inicio de la corticoterapia (Imágenes a, b y c respectivamente). La clínica de presentación fue de inestabilidad de 1 mes de evolución. Tras dos meses de tratamiento, el paciente estaba asintomático.

CLIPPERS

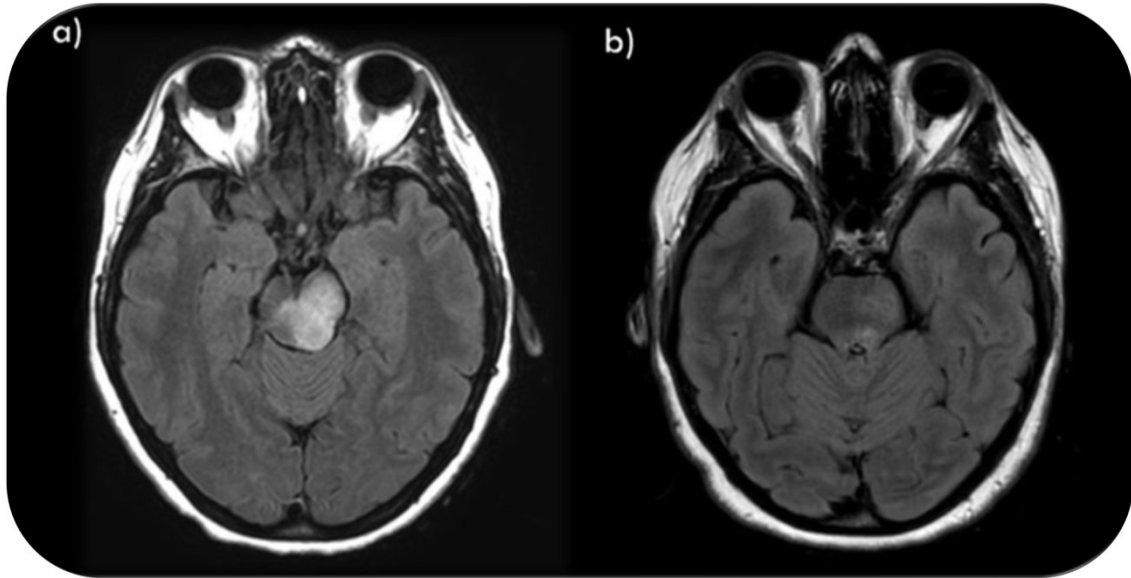


Figura 2. Evolución de la secuencia FLAIR en un paciente con síndrome de CLIPPERS en su estudio inicial y a los dos meses desde el inicio de la corticoterapia (Imágenes a y b respectivamente). Área de hiperseñal de disposición mesencefálica-protuberancial con práctica resolución de la misma tras dos meses de tratamiento.

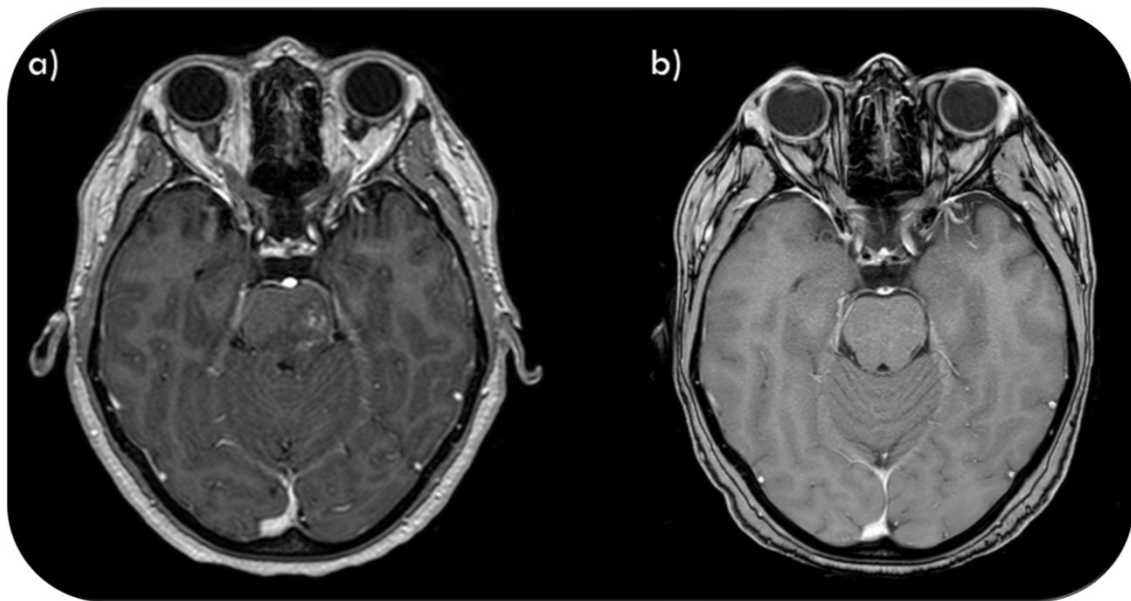


Figura 3. Evolución de la secuencia T1 con contraste en un paciente con síndrome de CLIPPERS en su estudio inicial y a los dos meses desde el inicio de la corticoterapia (Imágenes a y b respectivamente). Se puede observar la práctica resolución de los focos de realce puntiformes en la hemiprotuberancia izquierda.

CLIPPERS

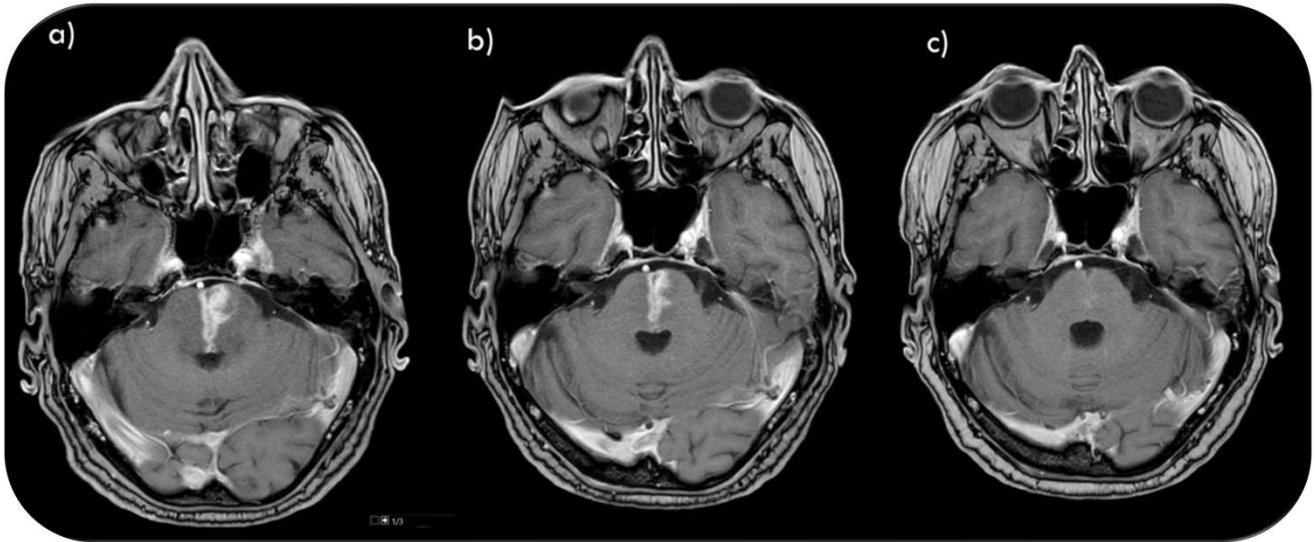


Figura 4. Evolución de la secuencia T1 con contraste en un paciente con síndrome de CLIPPERS en su estudio inicial, a las dos semanas desde el inicio de la corticoterapia y a los dos meses desde el inicio de la corticoterapia (Imágenes a, b y c respectivamente). Resolución del realce lineal-parcheado en la porción medial de la protuberancia.

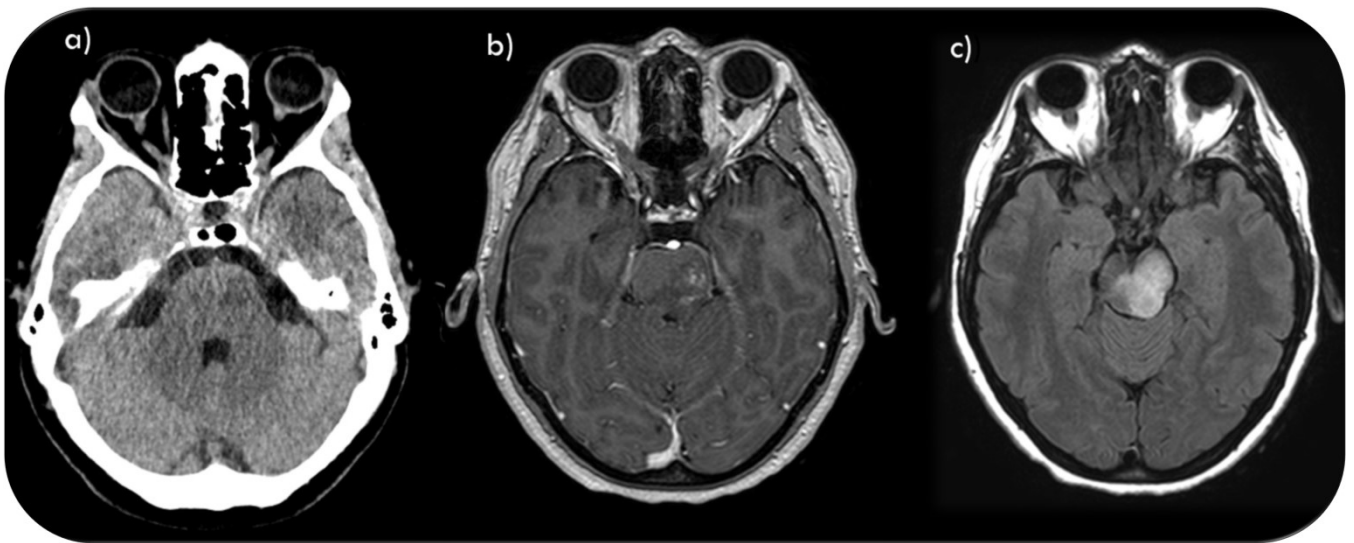


Figura 5. Estudios iniciales de un paciente con síndrome de CLIPPERS con una clínica de presentación de diplopía e inestabilidad. En el estudio de TC se observa un área hipodensa en la hemiprotuberancia izquierda (imagen a). Focos de realce puntiforme e hiperseñal en FLAIR en el estudio de RM del mismo paciente (imágenes b y c respectivamente).

Diagnóstico diferencial: NEOPLASIAS GLIALES.

CONSIDERACIONES CLÍNICAS

- Son los tumores cerebrales primarios más comunes, típicamente diagnosticados en sus variantes de alto grado (grados 3 y 4 según la clasificación de la OMS).
- Se clasifican según su histopatología y parámetros moleculares.
- La presentación clínica varía según su ubicación.

HALLAZGOS POR IMAGEN:

- Los tumores gliales suelen aparecer como masas hipointensas en secuencias ponderadas en T1.
- Tras la administración de contraste, estos tumores suelen mostrar un patrón de realce heterogéneo, frecuentemente a modo de anillo periférico irregular.
- Comunmente presentan áreas de necrosis (generalmente central) y focos intratumorales de susceptibilidad de señal en secuencias SWI (restos hemorrágicos).
- Exhiben un edema perilesional más pronunciado y asociado a un mayor efecto de masa que las lesiones típicas de CLIPPERS (los síntomas relacionados con hipertensión intracraneal y convulsiones epilépticas son más comunes).
- Pueden encontrarse focos de calcio en lesiones de estirpe oligodendroglial.
- El componente sólido de las lesiones puede mostrar valores elevados de volumen sanguíneo cerebral (CBV) en estudios de perfusión.

Diagnóstico diferencial: NEOPLASIAS GLIALES.

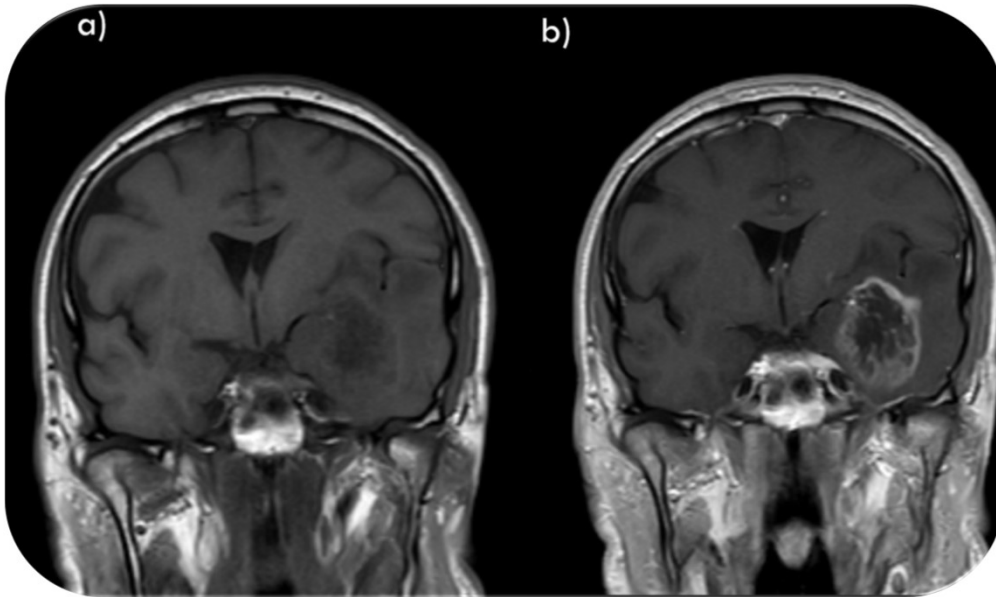


Figura 6. Estudio de RM de un paciente con un glioma grado IV de la OMS. Masa hipointensa con realce en anillo irregular centrada en el lóbulo temporal izquierdo.

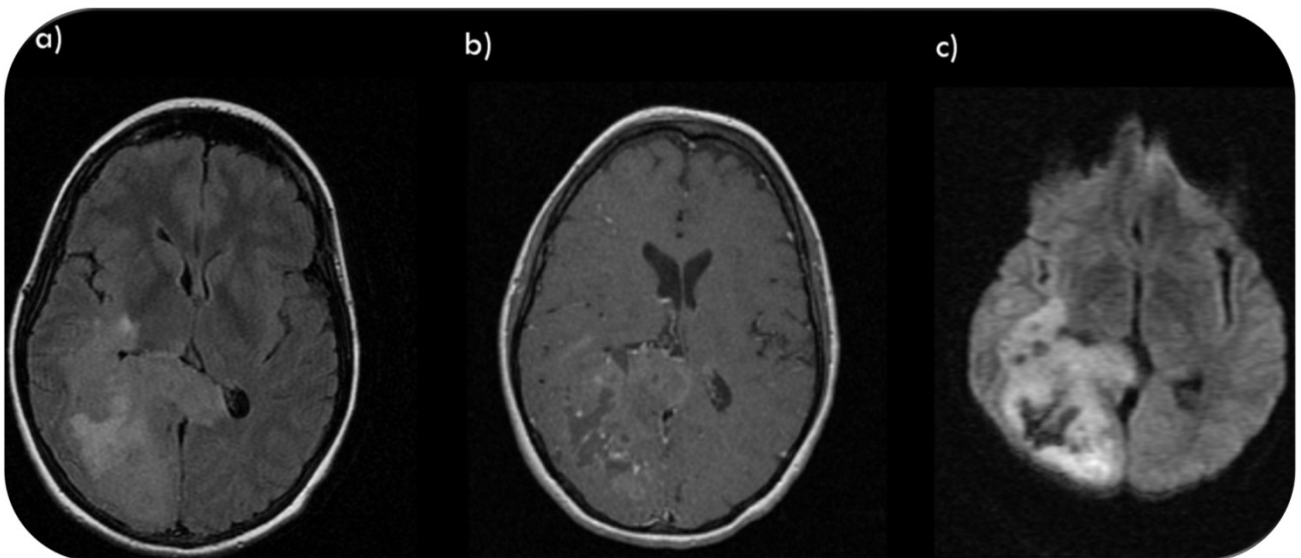


Figura 7. Estudio de RM de un paciente con un glioma grado IV de la OMS. Masa mal definida afectando a los lóbulos parietal, temporal y occipital derechos con datos de infiltración del cuerpo calloso. Secuencias FLAIR, T1 con contraste y b1000 (imágenes a, b y c respectivamente).

Diagnóstico diferencial: LINFOMA CEREBRAL PRIMARIO.

CONSIDERACIONES CLÍNICAS

- Variante extranodal del linfoma no Hodgkin con capacidad para afectar cualquier localización del SNC.
- La inmunodepresión y los antecedentes de infección por VEB o VIH constituyen factores de riesgo para su desarrollo, aunque no son criterios indispensables.
- La presentación clínica es similar a la de cualquier proceso expansivo intracraneal, siendo potencialmente muy similar a las manifestaciones de CLIPPERS en casos con afectación del tronco encefálico.
- La respuesta a los corticosteroides es menos llamativa que en el síndrome de CLIPPERS, aunque su administración podría retrasar temporalmente o enmascarar el diagnóstico.
- El diagnóstico definitivo requerirá de una biopsia.

HALLAZGOS POR IMAGEN

- Las lesiones suelen aparecer como masas.
- En secuencias ponderadas en T1, las lesiones serán predominantemente hipointensas y realzarán de manera homogénea tras la administración de contraste.
- En secuencias ponderadas en T2/FLAIR, las lesiones serán isointensas o hiperintensas con un edema circundante moderado.
- Puede haber restricción de la difusión.
- Las lesiones pueden cruzar la línea media y tienden a ser menos simétricas que las de CLIPPERS.

Diagnóstico diferencial: LINFOMA CEREBRAL PRIMARIO.

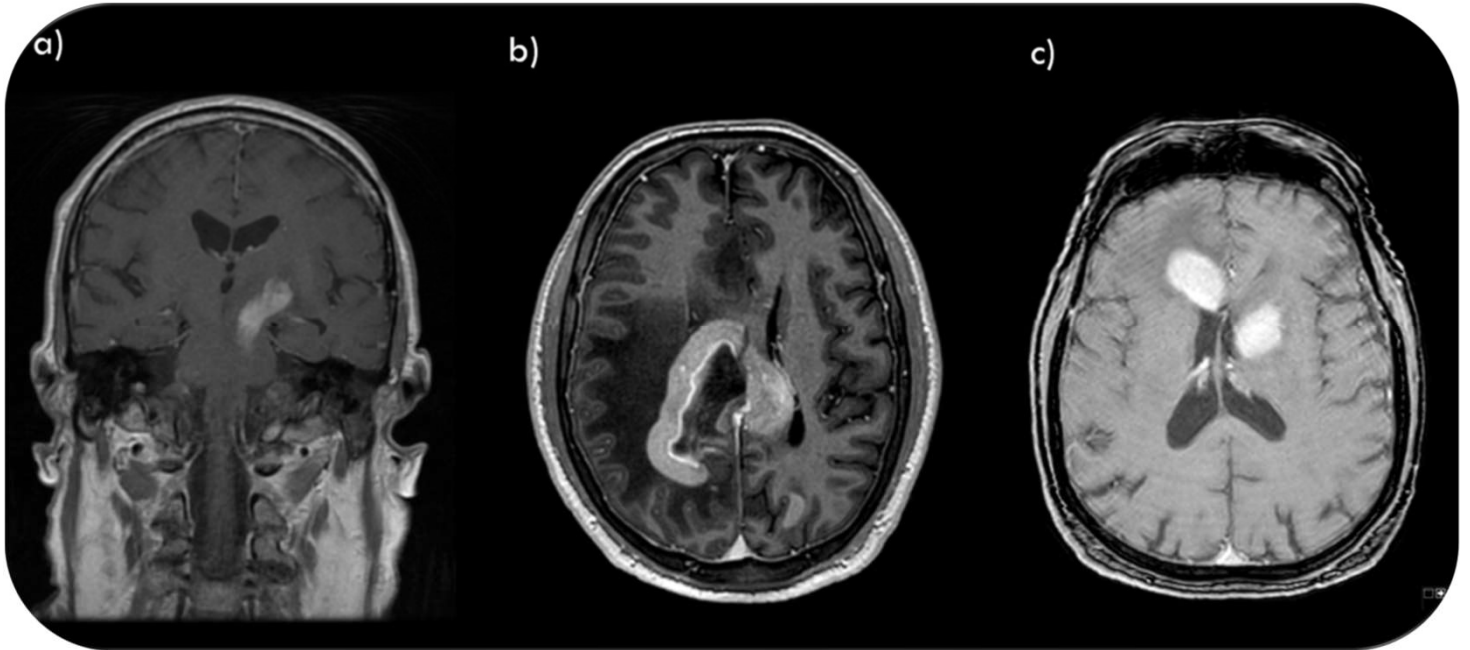


Figura 8. Secuencia T1 con contraste de varios pacientes con diagnósticos definitivos de linfomas primarios del SNC. El componente sólido de las masas realza de forma homogénea.

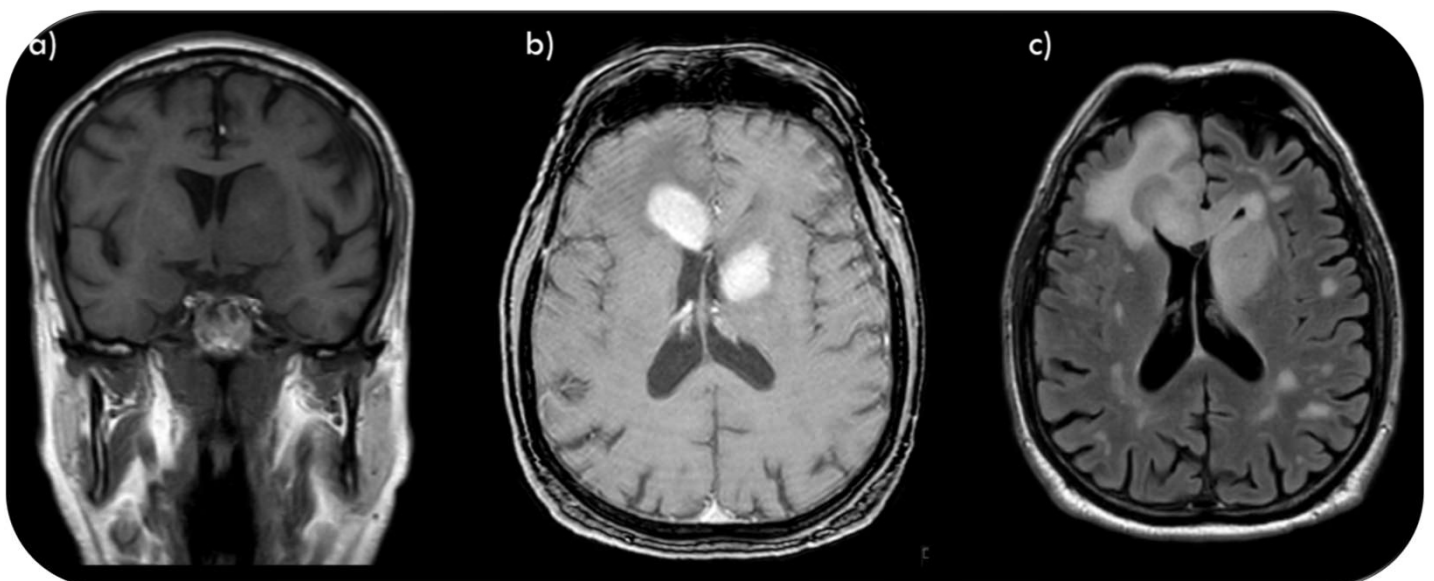


Figura 9. Estudio de RM de un paciente con un linfoma multifocal primario cerebral. Hiposeñal de las lesiones en T1 (imagen a), realce homogéneo en el T1 con contraste (imagen b) e hiperseñal en FLAIR (imagen c).

Diagnóstico diferencial: AGENTES INFECCIOSOS.

CONSIDERACIONES CLÍNICAS

- Los agentes infecciosos capaces de causar rombencefalitis deben incluirse en el diagnóstico diferencial de CLIPPERS.
- Los agentes más relevantes son la *Listeria monocytogenes* y el *Mycobacterium tuberculosis*.
- La presentación clínica de la rombencefalitis infecciosa curso de forma más aguda que el síndrome de CLIPPERS. Los pacientes suelen presentar fiebre, signos meníngeos, vómitos, cefalea y alteraciones neurológicas.
- A diferencia del síndrome de CLIPPERS, los pacientes con rombencefalitis infecciosa mostrarán las alteraciones citológicas características del agente infeccioso en su líquido cefalorraquídeo (LCR). La determinación de los agentes infecciosos en muestras de LCR será posible en algunos casos.

HALLAZGOS POR IMAGEN

- En secuencias ponderadas en T1, las lesiones típicas de la rombencefalitis infecciosa presentan hipointensidad o señal intermedia.
- Tras la administración de contraste, las regiones afectadas pueden realzar de forma heterogénea o mostrar un patrón en anillo en presencia de abscesos.
- Es común el hiperrealce de los nervios craneales en su recorrido cisternal.
- Difusión restringida en DWI (a modo de anillo periférico en caso de existir abscesos).

Diagnóstico diferencial: AGENTES INFECCIOSOS.

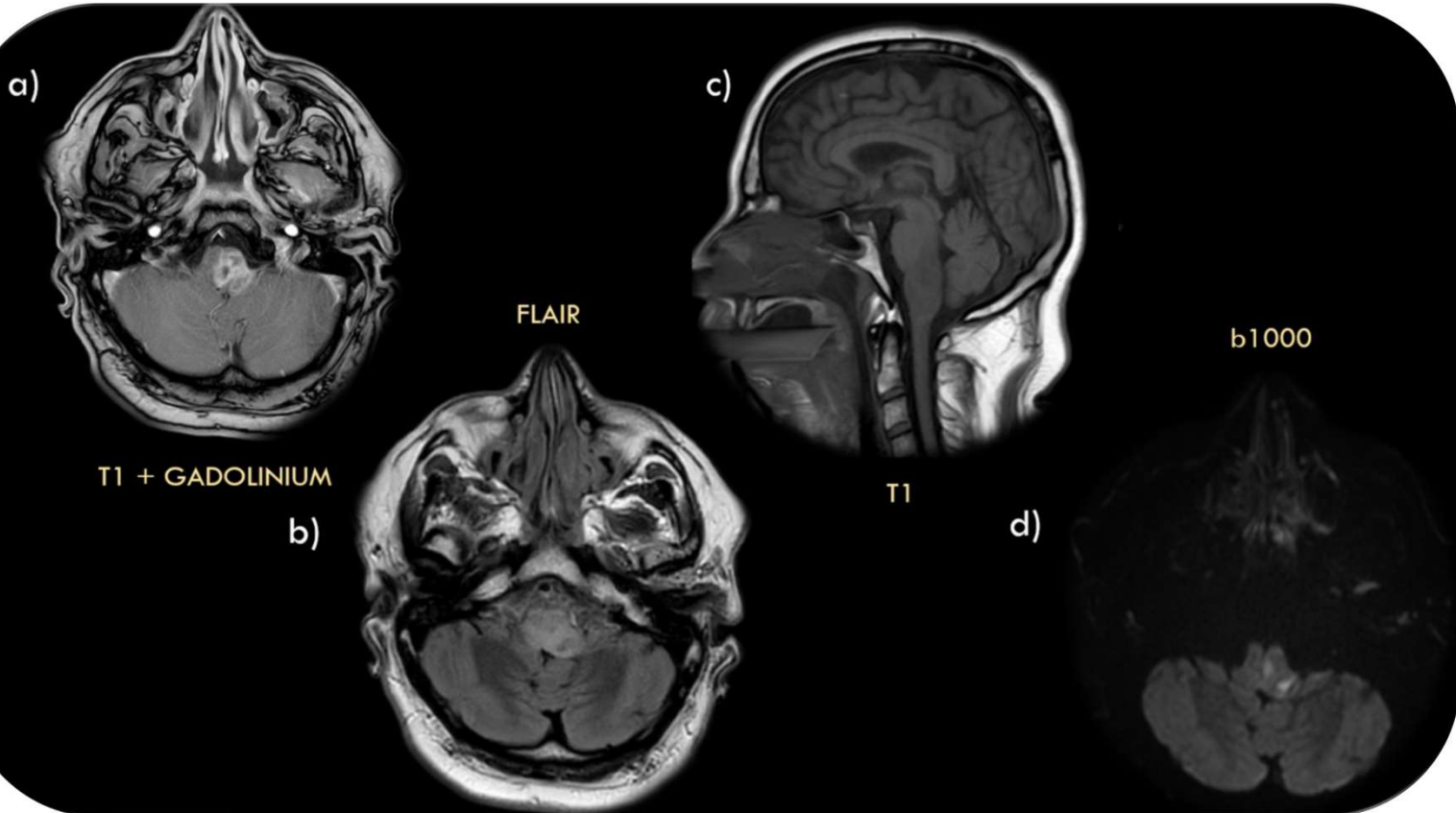


Figura 10 . Estudio de RM de un paciente con rombencefalitis por *Listeria monocytogenes*. Área de hiposeñal afectando al margen posterior de la protuberancia y bulbo raquídeo (imagen c). En la secuencia T1 con contraste, se observan varias zonas con realce en anillo irregular en contexto de abscesos. El área afectada mostrada hiperseñal en la secuencia FLAIR y presentaba focos de restricción de la difusión en la secuencia b1000 (imágenes b y d respectivamente).

Diagnóstico diferencial: VASCULITIS.

CONSIDERACIONES CLÍNICAS

- Dentro de este grupo de enfermedades, dos entidades específicas destacan por estar relacionadas con la rombencefalitis: el Lupus Eritematoso Sistémico y el Neurobehçet.
- En la gran mayoría de los casos, los pacientes tendrán antecedentes personales de autoinmunidad, aunque es importante considerar que la afectación del SNC puede ser la forma de presentación de la enfermedad en casos aislados.
- Los síntomas neurológicos son inespecíficos.
- La afectación vascular aumenta la probabilidad de desarrollar infartos y trombosis venosas cerebrales.
- Será de vital importancia prestar atención a la afectación fuera del SNC característica de cada síndrome autoinflamatorio.

HALLAZGOS POR IMAGEN

- Alteración de señal inespecífica en el tronco del encéfalo con hipointensidad o señal intermedia en las secuencias ponderadas en T1 e hiperintensidad debido al edema en secuencias ponderadas en T2.
- Después de la administración de contraste, las regiones afectadas realzarán con un patrón difuso / parcheado / nodular.
- El realce leptomeníngeo es común.
- Hasta un 50% de los pacientes tendrán lesiones antiguas asociadas a nivel de la sustancia blanca subcortical hemisférica.

Diagnóstico diferencial: VASCULITIS.

- Infartos arteriales y venosos.
- Depósitos de hemosiderina debido a hemorragias previas.
- Las secuencias angiográficas podrían ayudar a caracterizar la afectación vascular específica de estas entidades, aunque un angiograma normal no excluye la vasculitis.

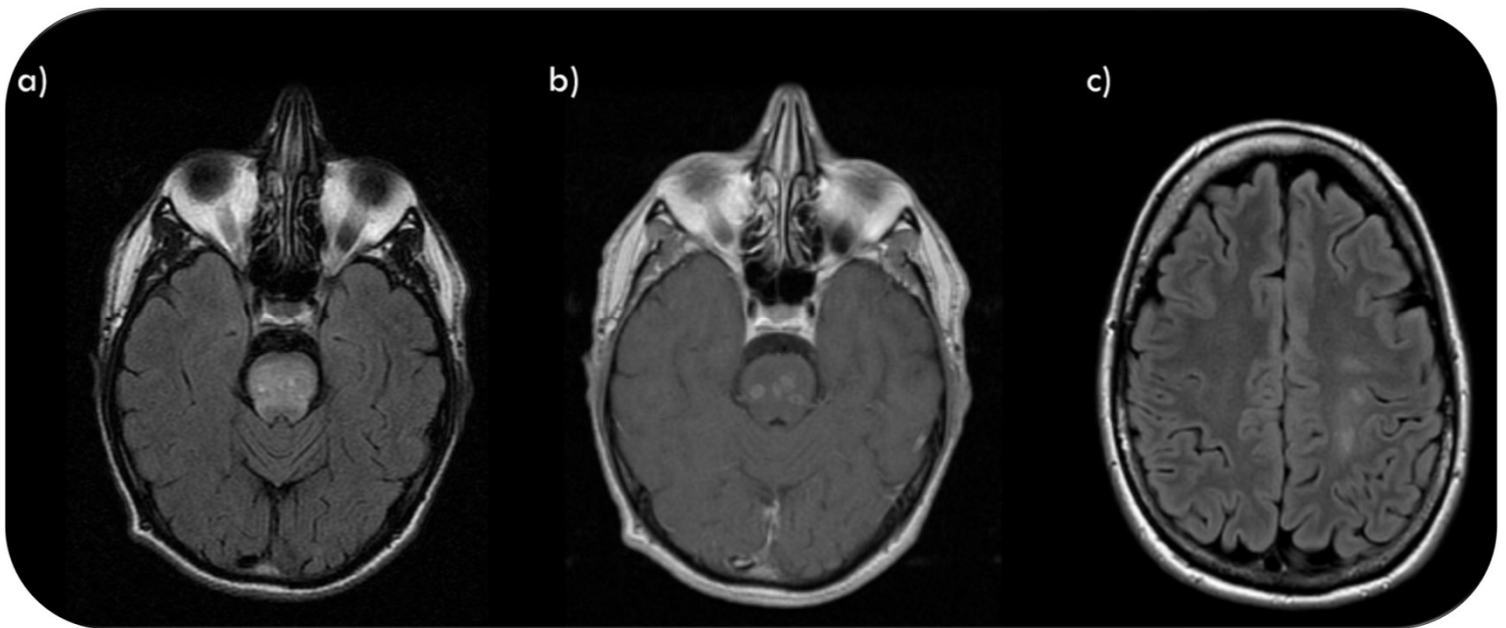


Figura 11. Estudio de RM de un paciente con Neurobehçet: área de hiperseñal protuberancial en la secuencia T2 (imagen a). En la secuencia T1 con contraste se observaron varios focos de realce en anillo en esta localización (imagen b); todo ello en ausencia de clínica infecciosa o alteraciones significativas en el LCR del paciente.

Estudio de RM de un paciente diagnosticado de LES con vasculitis a nivel del SNC: se observan varias lesiones antiguas a nivel de la sustancia blanca subcortical frontoparietal izquierda (imagen c).

Diagnóstico diferencial: ENFERMEDADES DESMIELINIZANTES.

CONSIDERACIONES CLÍNICAS

- Entre las diversas condiciones en este grupo, destacan la esclerosis múltiple y la neuromielitis óptica.
- Es de especial importancia la historia personal, incluyendo el patrón de progresión de la enfermedad desmielinizante si ya está establecido.
- Pérdida sensorial.
- Detección de bandas oligoclonales en el líquido cefalorraquídeo de los pacientes.
- Detección de inmunoglobulina G sérica.
- Anticuerpos anti-acuaporina (neuromielitis óptica).
- Potenciales evocados visuales anormales.

HALLAZGOS POR IMAGEN

- Lesiones en diferentes etapas evolutivas (realce y/o difusión restringida en lesiones activas).
- Afectación más difusa, con presencia de lesiones tanto supra como infratentoriales.
- Neuritis óptica.

Diagnóstico diferencial: ENFERMEDADES DESMIELINIZANTES.

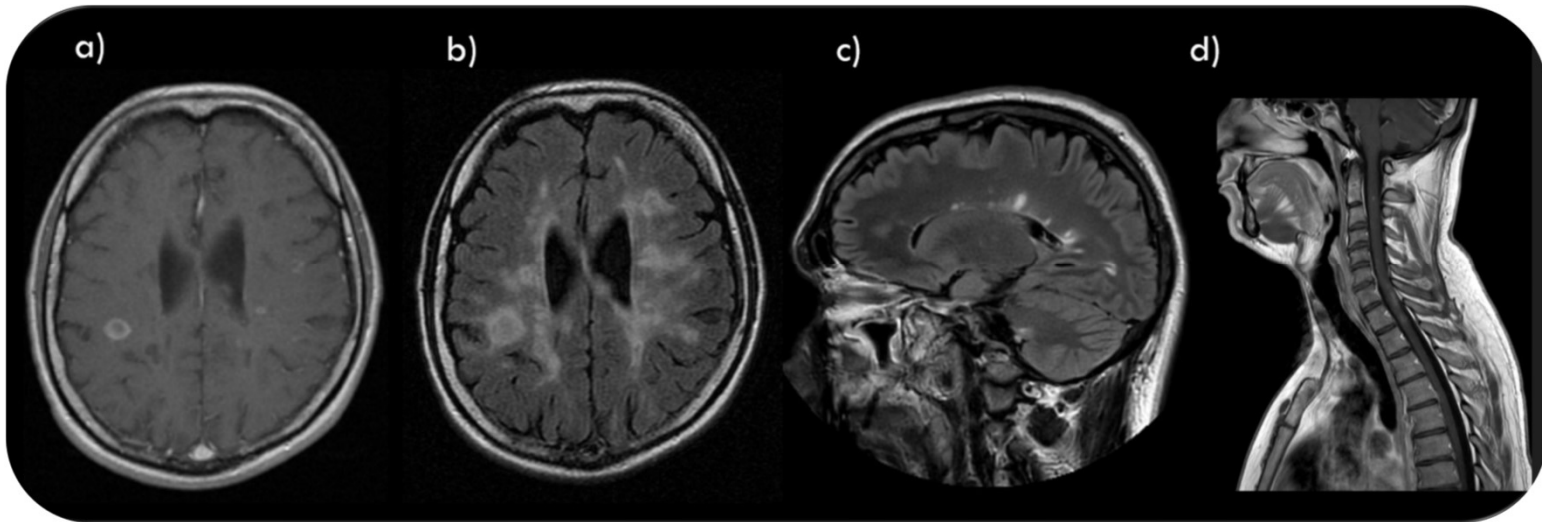


Figura 12. Estudios de RM de varios pacientes con esclerosis múltiple. Las imágenes a y b corresponden al mismo paciente: innumerables lesiones a nivel de la sustancia blanca de ambos hemisferios con realce anular de una lesión aguda en contexto de un brote (imágenes b y a respectivamente).

Afectación de la sustancia blanca periventricular con un patrón en dedos de Dawson, característico de la EM (imagen c).

Lesiones medulares en un paciente con EM conocida (imagen d).

CONCLUSIONES

Diagnosticar el síndrome CLIPPERS puede ser un reto desafiante para el radiólogo. En el contexto epidemiológico actual, considerarlo como una opción diagnóstica es crucial, ya que su identificación temprana y el inicio de la corticoterapia agresiva marcarán una diferencia significativa en el curso y pronóstico de estos pacientes, potencialmente llegando a evitar la realización de biopsias e intervenciones quirúrgicas innecesarias.

Una vez iniciada la corticoterapia, la presencia de una respuesta muy favorable tanto desde el punto de vista radiológico como clínico, en pacientes con clínica de debut compatible y sin datos sugestivos de otras entidades, serán cruciales para diagnosticar adecuadamente el síndrome CLIPPERS.

BIBLIOGRAFÍA

Rodríguez, Y., Novelli, L., Rojas, M., De Santis, M., Acosta-Ampudia, Y., Monsalve, D. M., Ramírez-Santana, C., Costanzo, A., Ridgway, W. M., Ansari, A. A., Gershwin, M. E., Selmi, C., & Anaya, J. M. (2020). Autoinflammatory and autoimmune conditions at the crossroad of COVID-19. *Journal of autoimmunity*, 114, 102506. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2020.102506>

Pittock, S. J., Debruyne, J., Krecke, K. N., Giannini, C., van den Aemele, J., De Herdt, V., McKeon, A., Fealey, R. D., Weinshenker, B. G., Aksamit, A. J., Krueger, B. R., Shuster, E. A., & Keegan, B. M. (2010). Chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids (CLIPPERS). *Brain : a journal of neurology*, 133(9), 2626–2634. <https://doi.org/10.1093/brain/awq164>

Tobin, W. O., Guo, Y., Krecke, K. N., Parisi, J. E., Lucchinetti, C. F., Pittock, S. J., Mandrekar, J., Dubey, D., Debruyne, J., & Keegan, B. M. (2017). Diagnostic criteria for chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids (CLIPPERS). *Brain : a journal of neurology*, 140(9), 2415–2425. <https://doi.org/10.1093/brain/awx200>

Cao, L., Liu, M., Guo, L., Li, M., Xu, M., & Wang, R. (2023). The pathogenesis hypothesis and research progress of CLIPPERS: A literature review. *Medicine*, 102(11), e33211. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000033211>

Axelerad, A. D., Stroe, A. Z., Mihai, C., Frecus, C., Jianu, D. C., Axelerad, D. D., & Gogu, A. E. (2021). CLIPPERS, chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids: A challenge in neurological practice, clinical landmarks (Review). *Experimental and therapeutic medicine*, 22(4), 1191. <https://doi.org/10.3892/etm.2021.10625>

BIBLIOGRAFÍA

Dudsek, A., Rimmele, F., Tesar, S., Kolbaske, S., Rommer, P. S., Benecke, R., & Zettl, U. K. (2014). 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. Clinical and experimental immunology, 175(3), 385–396. <https://doi.org/10.1111/cei.12204>

Berry, B., Joppa, S., Labin, E., Puram, V., McCleary, K., Clark, H. B., & Nelson, F. (2021). Chronic Lymphocytic Inflammation with Pontine Perivascular Enhancement Responsive to Steroids May Extend above and below Pons and Is Associated with Other Autoimmune Diseases. Life (Basel, Switzerland), 11(11), 1120. <https://doi.org/10.3390/life11111120>

Joanne L. Jones, Andrew F. Dean, Nagui Antoun, Daniel J. Scoffings, Neil G. Burnet, Alasdair J. Coles, 'Radiologically compatible CLIPPERS' may conceal a number of pathologies, Brain, Volume 134, Issue 8, August 2011, Page e187, <https://doi.org/10.1093/brain/awr134>

Galazky I, Büntjen L, Voges J, Sandalcioglu IE, Mawrin C, Haghikia A. Brain biopsy in patients with CLIPPERS syndrome: why and when? A case report and literature review. Therapeutic Advances in Neurological Disorders. 2022;15. doi:10.1177/17562864211062821