

SÍNDROME DE CLIPPERS: UN DIAGNÓSTICO DEL SIGLO XXI. REPORTE DE CASO

CLIPPERS SYNDROME: A DIAGNOSIS OF OUR CENTURY. CASE REPORT

MEDINA RIVERA MELANY GINETH¹, REYES LEYTON MARÍA ALEJANDRA¹

RESUMEN

El síndrome de CLIPPERS (chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids) es una entidad descrita por primera vez en el siglo actual, específicamente en el año 2010, con 60 casos reportados hasta la fecha. Presentamos el caso de un masculino de 60 años quien acude con ataxia, hipoestesia, paresia en la distribución trigeminal derecha y vértigo con hallazgo imagenológico sugestivo de esta patología, el cual respondió exitosamente al tratamiento con corticoides sin secuela neurológica.

Palabras clave: síndrome de Clippers, ataxia, hipoestesia, paresia, reporte de caso, respuesta a corticoides, sistema nervioso central

SUMMARY

Introduction: CLIPPERS syndrome or chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids is a disease first described in our century, specifically in 2010 with 60 cases reported to date.

We present the case of a 60-year-old male who presented with ataxia, hypoesthesia, paresis in the right trigeminal distribution, and vertigo with imaging findings suggestive of this pathology, who responded successfully to corticosteroid treatment without neurological sequelae.

Keywords: Clippers syndrome, ataxia, hypoesthesia, paresis, case report, response to corticosteroids, central nervous system.

1. Médico Residente de Segundo Año de Medicina Interna del Complejo Hospitalario Arnulfo Arias Madrid. Ciudad de Panamá

e-mail: melany10_01@hotmail.com

Fecha de recepción: 7 de noviembre de 2023
Fecha de aceptación: 27 de febrero de 2024

INTRODUCCIÓN

El síndrome de CLIPPERS representa una entidad inusual y poco conocida de predominio inflamatorio con predilección por la protuberancia cerebral el cual asemeja a una encefalitis del tallo cerebral con infiltración por linfocitos T y respuesta a tratamiento con corticoides.

El cuadro clínico se caracteriza por marcha atáxica, diplopía, disartria, parestesias, mareo, nistagmus, paraparesia espástica.

El diagnóstico se realiza con resonancia magnética en la cual podemos evidenciar un realce con gadolinio perivascular curvilíneo o punteado en rombencéfalo y en algunas ocasiones con extensión a estructuras supratentoriales como ganglios basales o cuerpo calloso.

CASO CLÍNICO

ENFERMEDAD ACTUAL

Paciente masculino de 60 años referido de la Policlínica Don Generoso Guardia (Santa Librada) con historia de más o menos 3 semanas de evolución de ataxia, hipoestesia y paresia en hemicara derecha a nivel de las ramas V2 y V3, evaluado en institución de segundo nivel donde debido a estos hallazgos neuropáticos y sin alguna otra justificación objetiva, se inicia manejo con cianocobalamina por presentar una parálisis facial leve. Al décimo día presenta vértigo por lo que es evaluado por otorrinolaringología en el cuarto de urgencias y debido a las características centrales del mismo, es evaluado por el servicio de medicina interna para completar estudios.

HISTORIA ANTERIOR

Paciente niega patologías previas, alergias, transfusiones o uso previo de medicamentos. Niega hábitos de consumo como alcohol, tabaco o drogas.

Presenta #4 vacunas de Pfizer.

EXAMEN FÍSICO

Al examen físico el paciente se encuentra consciente, alerta, orientado en las tres esferas, con presión arterial de 130/80 mm Hg, temperatura de 36°C, frecuencia cardíaca de 76 latidos por minuto y frecuencia respiratoria de 18 rpm.

Funciones mentales: conservado sin altera-

ciones del habla ni lenguaje.

Nervios craneales:

I conservado. II reflejo pupilar a la luz directa y consensual conservado, pupilas simétricas, agudeza visual conservada. III movimientos oculares normales. IV, VI conservado. VII parálisis facial central izquierda. VIII porción coclear: sin alteraciones, porción vestibular: nistagmo con respuesta rápida a la izquierda. Marcha con lateralización a la derecha y marcha de base ancha. V hipoestesia V1V2V3 izquierda. IX, X, XI, XII conservado. Función motora: trofismo conservado. Fuerza muscular 5/5 en miembros superiores y miembros inferiores proximal y distal bilateral. Reflejos osteotendinosos 2+ global. Sensibilidad conservada.

Ruidos cardíacos rítmicos sin soplo.

Abdomen blando depresible, ruidos hidroaéreos positivos, no distendido, no doloroso a la palpación.

ESTUDIOS DE LABORATORIO

Tabla 1: Laboratorios generales

Parámetros	Resultados
BHC (biometría hemática completa)	Hemoglobina: 16.00 g/dl Hematocrito: 48.40% VCM: 88.90 μm^3 HCM: 29.40 pg Leucocitos: 9 680/mm ³ Plaquetas: 233 000/mm ³
Química	Glucosa: 83 mg/dL Creatinina: 1.17 mg/dL Nitrógeno de urea: 14 mg/dL Ácido úrico: 3.6 mg/dL Cloruro: 104 mEq/L Sodio: 139 mEq/L Potasio: 3.44 mEq/L Calcio: 8.92 mg/dL Albúmina: 4.0 g/dL Colesterol: 151mg/dL Triglicéridos: 291 mg/dL HDL colesterol 34 mg/dL LDL colesterol 80 mg/dL Deshidrogenasa Láctica: 129 U/L Hemoglobina glicosilada: 4.50 %

Los análisis de laboratorio, que incluían anticuerpos antinucleares (ANA), anticuerpos antiácido desoxirribonucleico (ADN) bicatenario (anti-ADNs), anticuerpos antiADN mono-

catenarior (anti-ADNs) en suero, no mostraron anomalías.

VDRL, pruebas virales VIH, VEB, CMV, VHS 1 y 2 sin alteraciones.

Punción lumbar: celularidad, diferencial, FilmArray, frotis GRAM, BAAR, proteínas, glucosa, citospin sin alteraciones. Cultivos de LCR negativos.

Bandas oligoclonales y células malignas en LCR: negativas.

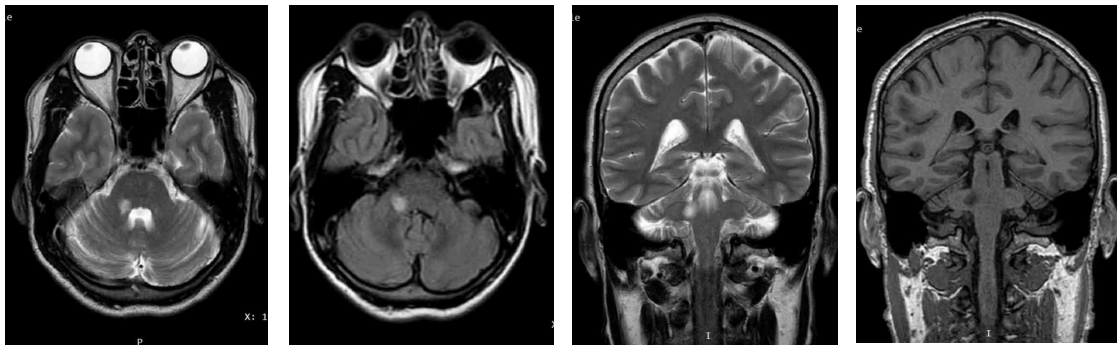
Procalcitonina: negativa.

Electroforesis de proteína: normal.

ESTUDIOS DE IMAGEN

Se observa aumento de la intensidad de señal en pedúnculo cerebeloso medio derecho y anterior al borde lateral del 4to ventrículo en las secuencias T2 y FLAIR. Se realizan en fase contrastada, encontrándose realce lineal, pero en segunda adquisición con contraste pasados 30 segundos en llenado prácticamente de forma completa y puntiforme. No es hipointensa en T2 y no hay restricción de la difusión. Figura 1

Figura 1. Resonancia Magnética Cerebral Contrastada



Fuente: Servicio de Radiología del Hospital Metropolitano Arnulfo Arias Madrid de la Caja del Seguro Social, 2022.

TRATAMIENTO

Se inicia manejo con metilprednisolona 1 gramo intravenoso cada día por 5 días durante su hospitalización y luego prednisona 10 mg/día vía oral la cual se le dio seguimiento en la consulta externa de neurología obteniendo una resolución completa de la sintomatología.

DISCUSIÓN

El síndrome de CLIPPERS es una patología inusual que se presenta en cualquier grupo etario tanto en hombres como mujeres, con inicio entre los 13 y 86 años y edad media de presentación a los 50 años.

Hasta la fecha la etiología de la enfermedad es desconocida, pero consiste en una respuesta anómala de linfocitos TH7 ante autoantígenos en el espacio perivascular de las regiones afectadas.

Las manifestaciones clínicas tienen un curso subagudo con predilección por la protuberancia cerebral, pero puede involucrar el

cuerpo calloso, sustancia blanca del cerebelo, ganglios basales y médula espinal.

El cuadro clínico clásico consiste en ataxia, disartria, diplopía y trastornos sensoriales y en algunos casos manifestaciones inespecíficas como mareos, náuseas, vómitos, disfagia y alteraciones cognitivas.

Se han propuesto criterios diagnósticos clínicos, radiológicos y neuropatológicos como mencionaremos a continuación:

CLÍNICOS

1. Alteración ponto cerebelar subaguda con o sin síntomas de afección del sistema nervioso central como alteración cognitiva o mielopatía
2. Manifestaciones del sistema nervioso central que responden a corticoterapia
3. Ausencia de enfermedad en nervios periféricos
4. Ausencia de diagnóstico alterno que explique cuadro clínico

IMAGENOLOGÍA POR RESONANCIA MAGNÉTICA CEREBRAL

1. Realce homogéneo en forma de nódulos sin realce en anillo o efecto de masa que afecta la protuberancia o cerebelo y mide <3mm
2. Mejoría del realce con gadolinio con tratamiento basado en corticoides
3. Lesiones en médula espinal con realce en secuencia T2

NEUROPATOLOGÍA

1. Inflamación linfocítica con predominio perivascular e infiltración difusa parenquimatosa que involucra tanto sustancia gris como blanca
2. Infiltración de linfocitos T (CD4> CD8) con componente de macrófagos variable
3. Ausencia de pérdida de mielina o pérdida focal secundaria
4. Ausencia de una explicación alternativa al cuadro clínico

Síndrome de CLIPPERS definitivo cuando se cumplen todos los criterios clínicos, radiológicos y neuropatológicos.

Síndrome de CLIPPERS probable si se cumplen todos los criterios clínicos y radiológicos sin los criterios neuropatológicos.

No existen biomarcadores específicos para el diagnóstico, y es obligatorio realizar un estudio exhaustivo para excluir afecciones alternativas incluidas afecciones vasculares, inflamatorias, infecciosas, neoplásicas y paraneoplásicas que pueden solaparse con el síndrome CLIPPERS, también se basa en hallazgos imagenológicos típicos tales como patrón en “sal y pimienta” localizado en el puente y realce perivascular en resonancia magnética.

Las características histopatológicas incluyen un infiltrado linfohistiocítico perivascular de predominio con linfocitos T CD3 y CD20+ sin granulomas necrotizantes que pueden diferenciar esta patología de las vasculitis.

En este paciente el examen neurológico fue importante para diferenciar la enfermedad del sistema nervioso central y periférico. Demostró una marcha de base ancha con inestabilidad postural

y nistagmo horizontal con ausencia de sordera o tinnitus, lo que sugiere una etiología central.

El tratamiento inicial debe comenzar con dosis altas de esteroides, como un ciclo de dosis altas de metilprednisolona intravenosa diaria durante 5 días. A continuación, se administra un régimen de corticoesteroides orales de mantenimiento que se reduce lentamente hasta un equivalente de 10-20 mg/día, en algunos casos dosis menores a ésta suelen conducir a una recaída hasta 10% de los casos.

Basándose en otras observaciones clínicas, también se ha propuesto un tratamiento ahorrador de esteroides con metotrexato, ciclofosfamida, hidroxicloroquina o azatioprina.

El paciente de este caso fue sometido a un tratamiento con 10 mg de prednisona durante 3 meses, con una mejoría clínica y radiológica significativa.

CONCLUSIÓN

Presentamos este caso como un diagnóstico inusual el cual debe tomarse en cuenta dentro del espectro de patologías con localización anatómica en tallo cerebral.

Las características que distinguen este síndrome de otras patologías con similitud clínica son la presencia de patrón nodular y puntiforme que realza con contraste y con respuesta óptima al tratamiento con corticoesteroides como fue el caso de nuestro paciente.

Como podemos observar, el Síndrome de CLIPPERS representa un reto diagnóstico ya que es un proceso clínico, radiológico y patológico distinto que puede diagnosticarse tras excluir otros diagnósticos diferenciales. Los médicos deben ser conscientes de esta afección ya que se ha demostrado que el diagnóstico precoz y el tratamiento a base de corticoesteroides pueden prevenir la morbilidad irreversible.

AGRADECIMIENTOS

Extendemos nuestro agradecimiento al Servicio de Neurología del Complejo Hospitalario Arnulfo Arias Madrid, especialmente a la Dra. Lizeth Pinilla por su apoyo en la realización de este caso a presentar.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ambia AR, AlZahrani N, Almakadma AH, Elgazzar TA, Almustanyir S. Chronic Lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids: An acute presentation. *Cureus* [Internet]. 2022 14(1). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35198294/>
2. Berry B, Joppa S, Labin E, Puram V, McCleary K, Clark HB, et al. 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)* [Internet]. 2021;11(11):1120. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34832996/>
3. Dyachenko PA, Hramova RA, Dyachenko AG. A rare brainstem inflammatory syndrome, clippers, myth or fact. Case report with critical review. *Wiad Lek* [Internet]. 2021;74(1). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33851608/>
4. Dudesek A, Rimmele F, Tesar S, Kolbaske S, Rommer PS, Benecke R, et al. CLIPPERS: chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids. Review of an increasingly recognized entity within the spectrum of inflammatory central nervous system disorders. *Clin Exp Immunol* [Internet]. 2014;175(3):385–96. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/cei.12204>
5. Kamisli O, Tecellioglu M, Erbay MF, Kamisli S, Ozcan C. Two new cases and the review of chronic Lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids (CLIPPERS) syndrome with long-term follow-up. *Noro Psikiyatr Ars* [Internet]. 2017 57(2):160. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.5152/npa.2017.22732>
6. ChenLing LV, Zhu F, Chen C, Wang Y, Guo D, Zhang Z. A rare case report of primary Sjögren's syndrome with clinical characteristics similar to those of CLIPPERS. *BMC Neurol* [Internet]. 2022;22(1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s12883-022-02945-2>
7. Meller A, Pawlukowska W, Machowska-Sempruch K, Marta M. Spectrum of autoimmune diseases—chronic Lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids (CLIPPERS)—clinical case. *Medicina (Kaunas)* [Internet]. 2023;59(3):549. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36984550/>
8. Mubasher M, Sukik A, El Beltagi AH, Rahil A. Chronic Lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids, with cranial and caudal extension. *Case Rep Neurol Med* [Internet]. 2017;2017:1–4. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1155/2017/2593096>
9. Rempe T, Becktepe JS, Metz I, Brück W, Stürner KH, Deuschl G, et al. A case of CLIPPERS syndrome responsive to tocilizumab. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* [Internet]. 2019 6(3):e545. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1212/nxi.0000000000000545>
10. 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* [Internet]. 2017;140(9):2415–25. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29050399/>
11. Vola E, Russo C, Macera A, Del Vecchio W, Puoti G, Caranci F, et al. Unusual CLIPPERS presentation and role of MRI examination in the proper diagnostic assessment: A case report. *Eur J Radiol Open* [Internet]. 2019;6:212–4. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31198819/>