

# CLIPPERS, una diagnosi da tenere a mente

**Francesco Sica**

Centro Sclerosi Multipla. IRCCS Istituto Neurologico Mediterraneo - Neuromed, Pozzilli (IS)

## Introduzione

L'infiammazione linfocitaria cronica con *enhancement* perivascolare pontino responsiva agli steroidi (CLIPPERS, *Chronic Lymphocytic Inflammation with Pontine Perivascular Enhancement Responsive to Steroids*) è stata identificata per la prima volta da Pittock *et al*<sup>(1)</sup>. È considerata una rara patologia infiammatoria del sistema nervoso centrale con lesioni caratteristiche del tronco encefalo mediata dai linfociti T.

La risonanza magnetica mostra multiple lesioni gadolinio positive puntiformi e curvilinee con aspetto a “sale e pepe” di solito a prevalente localizzazione pontina. I sintomi possono essere variabili in base alla sede di lesione. Sono stati descritti circa 60 casi in tutto il mondo<sup>(2)</sup>.

La diagnosi di CLIPPERS, per diversi anni, si è basata su criteri non rigorosi. Molti casi inizialmente diagnosticati come CLIPPERS, sono poi stati inquadrati come presentazioni atipiche di note patologie linfomatose o autoimmunitarie<sup>(3)</sup>,

come ad esempio linfoma di Hodgkin<sup>(4)</sup>, epatite cronica da HBV<sup>(5)</sup>, positività agli anticorpi anti-MOG (glicoproteina mielinica oligodendrocitaria)<sup>(6)</sup>, vasculite primitiva del sistema nervoso centrale<sup>(7)</sup> e sclerosi multipla<sup>(8)</sup>.

Questo ha reso necessario una revisione accurata. Pertanto sono stati proposti i nuovi criteri diagnostici da Tobin *et al.* nel 2017<sup>(9)</sup>. I pazienti che rientrano in tutti i criteri clinici, radiologici e istopatologici ricevono una diagnosi di “CLIPPERS definitiva”, mentre per quei casi in cui non si esegue l'indagine bioptica è stata proposta la diagnosi di “CLIPPERS probabile”.

## Criteri clinici

- Disfunzione subacuta ponto-cerebellare, con o senza altri sintomi del SNC come disturbi cognitivi e mielopatia
- Sintomi del SNC responsivi alla terapia corticosteroidica
- Assenza di coinvolgimento del sistema nervoso periferico

- Assenza di interpretazioni diagnostiche migliori per le manifestazioni sintomatologiche

## Criteri radiologici

- Omogeneo *enhancement* di gadolinio con aspetto nodulare e non ad anello, in assenza di effetto massa a prevalente localizzazione pontina e cerebellare di diametro <3 mm
- Netta riduzione dell'*enhancement* di gadolinio dopo terapia corticosteroidica
- Omogenee alterazioni di segnale in T2 che non superino in maniera rilevante le dimensioni delle aree di *enhancement* post-gadolinio
- Lesioni midollari con le stesse caratteristiche sopra indicate

## Criteri neuropatologici

- Denso infiltrato infiammatorio linfocitario predominante a livello perivascolare e diffusa infiltrazione parenchimale, sia della sostanza bianca, sia della sostanza grigia
- Prevalente coinvolgimento delle cellule T, in particolare con rappor-

to CD4/CD8 a favore dei CD4 e variabile componente macrofagica

- Assenza di perdita di mielina, sia primitiva che secondaria
- Assenza di interpretazioni migliori per la presentazione istopatologica

### Caso clinico

Paziente di 19 anni, fumatrice di circa 10 sigarette al giorno, alvo tendenzialmente stitico.

Un figlio nato da parto eutocico circa 10 mesi prima della visita neurologica. Non riferiti interventi chirurgici o patologie degne di nota. Durante il primo trimestre di gravidanza presentava progressivo impaccio motorio all'arto inferiore destro associato ad incontinenza urinaria da urgenza minzionale. Nel corso dei mesi successivi il disturbo peggiorava, associandosi a ipostenia anche dell'arto inferiore controlaterale.

All'esame neurologico venivano obiettivati: andatura paraparetica; instabilità posturale nei cambi direzionali; lieve ipostenia prossimale in arto superiore sinistro; ipertono-

spastico moderato agli arti inferiori; ROT vivaci e simmetrici; clono del piede esauribile bilateralmente, per il resto nella norma.

Durante il ricovero la paziente veniva sottoposta ad esami ematochimici e dosaggi vitaminici: nella norma. *Screening* trombotico, autoimmunitario e infettivologico con risultati negativi. TC *total body* nella norma. Ab anti-AQP4 negativi. L'esame del liquor mostrava lieve pleiocitosi (36 globuli bianchi di cui il 99% mononucleati), bande oligoclonali assenti, esame citologico negativo per cellule neoplastiche.

La RM di encefalo e midollo documentava multiple aree puntiformi iperintense in T2 con potenziamento dopo somministrazione di m.d.c. a distribuzione "miliariforme" localizzate attorno ai ventricoli laterali con estensione caudale alle strutture bulbo-ponto-mesencefaliche e con coinvolgimento in modo pressoché completo della corda midollare.

Dopo ciclo di metilprednisolone 1g ev per 5 giorni e a seguire prednisone 50 mg/die, il controllo di risonanza

magnetica (a distanza di circa 1 mese) mostrava netta riduzione dell'*enhancement* post-contrastografico e del numero delle lesioni precedentemente descritte (Fig. 1). Nei mesi successivi il prednisone veniva ridotto a 25 mg/die e la paziente sottoposta, inoltre, a somministrazione di ciclofosfamide 1g ev a cadenza mensile per 4 mesi successivi. Con ulteriore miglioramento del quadro radiologico e una pressoché stabilità clinica.

Si decideva di ridurre gradualmente fino a completa sospensione il prednisone a causa degli effetti collaterali (irsutismo, incremento ponderale). Al controllo successivo si evidenziava aumento del numero e delle dimensioni delle aree lesionali infiammatorie a livello bulbo-midollare e di tutto il midollo cervicale e dorsale con evidenza di *enhancement* puntiforme dopo m.d.c in assenza di modificazioni del quadro clinico. Sottoposta nuovamente a ciclo di metilprednisolone per 5 giorni seguito da prednisone 50 mg/die e rituximab 1g ev, ripetuto-



Figura 1. Pre e post-metilprednisolone.

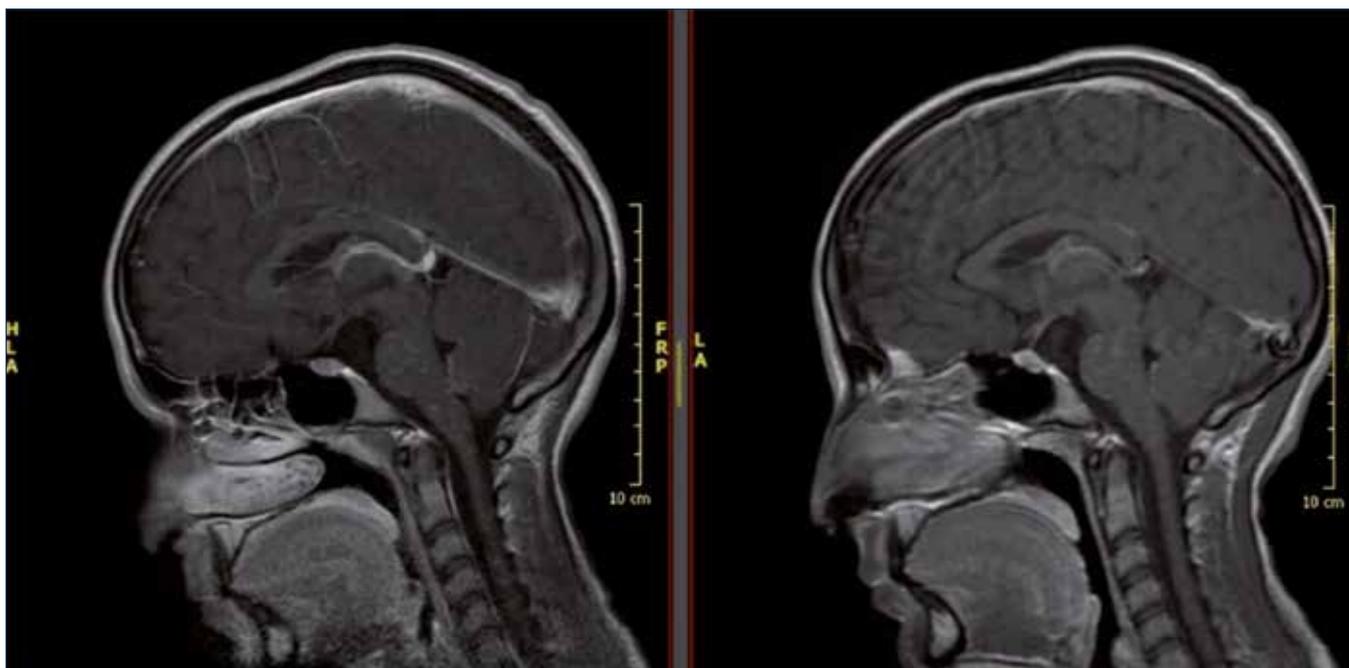


Figura 2. Pre e post-metilprednisolone.

to anche a distanza di 15 giorni al medesimo dosaggio. Il controllo di risonanza magnetica (alla fine del ciclo di metilprednisolone) mostrava netta riduzione dell'*enhancement* post-contrastografico e del numero delle lesioni descritte in precedenza (Fig. 2).

## Discussione

Le caratteristiche cliniche e la progressione dei sintomi durante il primo anno di malattia, all'inizio, hanno fatto sorgere il sospetto diagnostico di sclerosi multipla primariamente progressiva esordita nel primo trimestre di gravidanza.

Le successive indagini radiologiche e liquorali, associate alla netta riduzione delle lesioni infiammatorie dopo terapia corticosteroidica, hanno permesso di giungere alla diagnosi di CLIPPERS.

Il nostro caso rientra sia nei criteri clinici che in quelli radiologici. Dal punto di vista clinico, la paziente ha presentato paraparesi spastica, incontinenza urinaria, instabilità posturale. Dal punto di vista radio-

logico, sono state riscontrate multiple lesioni puntiformi iperintense nelle sequenze T2 pesate e gadolinio positive con prevalente coinvolgimento del ponte, del cervelletto e del midollo *in toto*. Le lesioni periventricolari con *enhancement* curvilineo suggeriscono una distribuzione perivascolare.

Inoltre, sono state escluse le ipotesi più probabili di patologie autoimmunitarie, linfomatose, infettive e paraneoplastiche. Questo ha permesso di porre diagnosi di CLIPPERS probabile e di non rendere necessaria la biopsia.

L'approccio non invasivo nei "casi tipici" appare la scelta migliore come già suggerito da Pitock, che ha trattato il 50% dei suoi pazienti in assenza di esame istologico<sup>(10)</sup>.

In letteratura sono descritti anche diversi casi di presentazioni atipiche di CLIPPERS, ad esempio scarsa responsività alla terapia corticosteroidica, assenza di coinvolgimento del tronco encefalo, rapida evoluzione, crisi epilettiche nelle fasi precoci, disturbo dello stato

di coscienza e lesioni con *enhancement* ad anello<sup>(3,11)</sup>.

Un'altra atipia potrebbe riguardare gli alti livelli di IL-6 nel liquor, rara nella CLIPPERS ma più comune in patologie come malattia di DEVIC, tumori maligni, malattia di Behçet e meningiti<sup>(12)</sup>. Dal punto di vista terapeutico l'utilizzo di un ciclo di cortisone ad alto dosaggio nella fase acuta, seguito dalla terapia di mantenimento con prednisolone (1 mg/kg/die) è sicuramente l'opzione terapeutica migliore. Lo scalaggio della terapia corticosteroidica fino alla sospensione, come confermato dal nostro caso e da altri descritti in precedenza, determina riattivazione e progressione di malattia.

Taieb *et al.* hanno consigliato una dose di mantenimento di 20 mg/die per evitare ricadute<sup>(2)</sup>.

Inoltre è indispensabile l'associazione con terapia immunosoppressiva con farmaci quali azatioprina<sup>(13)</sup>, metotrexate e ciclofosfamide, soprattutto in caso di sospensione, anche se non sempre risultano efficaci. La patogenesi della CLIPPERS non

è completamente chiara e anticorpi anti-neuronali, possibili *target* terapeutici, non sono stati ancora individuati. Sicuramente il trattamento steroideo risulta efficace, ma a lungo termine è limitato dagli effetti collaterali. Molecole anti-CD20 sono utilizzate con ottimi risultati in diverse patologie infiammatorie anti-corpo-mediate del SNC.

Recentemente sono stati descritti diversi casi di CLIPPERS trattati con rituximab. In un caso la paziente è stata trattata con 1.000 mg di rituximab ev ogni 6 mesi per 2 cicli, ma dopo 1 anno dall'ultimo trattamento, il controllo RM ha mostrato un peggioramento delle lesioni gadolinio positive localizzate in fossa cranica posteriore, nonostante la conta dei CD19 fosse ancora pari a zero. A questo punto è stato impo-

stato un nuovo regime terapeutico con rituximab 1.000 mg ev somministrato 2 volte a distanza di 15 giorni al momento della ricaduta e poi 1g ogni 4 mesi per i 4 anni successivi. Questo schema ha determinato un controllo sia clinico sia radiologico della malattia<sup>(14)</sup>.

Nonostante l'esame istopatologico tipico della CLIPPERS mostri una preponderanza di linfociti T, ancora una volta un trattamento che determina la deplezione dei linfociti B è riuscito a controllare la malattia.

Questo risultato è in linea con l'attuale teoria secondo cui i linfociti B siano importanti regolatori dell'attività delle cellule T.

Le cellule B sono coinvolte nella presentazione dell'antigene e nella co-stimolazione; pertanto la deplezione dei linfociti B cambia la por-

zione dei linfociti T autoreattivi che producono citochine infiammatorie<sup>(15)</sup>.

## Conclusioni

Attualmente esistono pareri contrastanti riguardanti la CLIPPERS; alcuni studiosi la inquadrano come entità nosologica indipendente, altri come una sindrome che include patologie con eziologie diverse.

La cosa certa è che rappresenta una patologia infiammatoria del SNC attualmente sottostimata e sulla quale si commettono molti errori diagnostici. Pertanto è importante che i clinici abbiano chiare le caratteristiche della patologia e le sue eventuali diagnosi differenziali, poiché la CLIPPERS è potenzialmente trattabile mediante l'associazione di corticosteroidi e immunosoppressori ■

## Bibliografia

- Pittock SJ, Debruyne J, Krecke KN, et al. Chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids (CLIPPERS). *Brain*. 2010;133(9):2626-34.
- Taieb G, Allou T, Labauge P. Therapeutic Approaches in CLIPPERS. *Curr Treat Options Neurol*. 2017;19(5):17.
- Zalewski NL, Tobin WO. CLIPPERS. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2017;17(9):65.
- Mashima K, Suzuki S, Mori T, et al. Chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids (CLIPPERS) after treatment for Hodgkin's lymphoma. *Int J Hematol*. 2015;102(6):709-12.
- Weng CF, Chan DC, Chen Y, et al. 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;9:266.
- Symmonds M, Waters PJ, Küker W, et al. Anti-MOG antibodies with longitudinally extensive transverse myelitis preceded by CLIPPERS. *Neurology*. 2015;84(11):1177-9.
- Buttmann M, Metz I, Brecht I, et al. Atypical chronic lymphocytic inflammation with pontocerebellar perivascular enhancement responsive to steroids (CLIPPERS), primary angitis of the CNS mimicking CLIPPERS or overlap syndrome? A case report. *J Neurol Sci*. 2013;324(1-2):183-6.
- Ortega MR, Usmani N, Parra-Herran C, et al. CLIPPERS complicating multiple sclerosis causing concerns of CNS lymphoma. *Neurology*. 2012;79(7):715-6.
- Tobin WO, Guo Y, Krecke KN, et al. Diagnostic criteria for chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids (CLIPPERS). *Brain*. 2017;140(9):2415-2425.
- Mubasher M, Sukik A, El Beltagi AH, Rahil A. Chronic Lymphocytic Inflammation with Pontine Perivascular Enhancement Responsive to Steroids, with Cranial and Caudal Extension. *Case Rep Neurol Med*. 2017; 2017: 2593096.
- Okune S, Ishii K, Ouchi S, et al. A cerebral phenotype of chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids: A case report and review of the literature. *Mult Scler Relat Disord*. 2018; 20:159-163.
- Uzawa A, Mori M, Masuda H, et al. Interleukin-6 analysis of 572 consecutive CSF samples from neurological disorders: A special focus on neuromyelitis optica. *Clin Chim Acta*. 2017;469:144-149.
- Lane C, Phadke R, Howard R. An extended chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids phenotype. *BMJ Case Rep*. 2014;2014. pii: bcr2014204117.
- Cipriani VP, Arndt N, Pytel P, et al. Effective treatment of CLIPPERS with long-term use of rituximab. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2018;5(3):e448.
- Lund FE, Randall TD. Effector and regulatory B cells: modulators of CD4+ T cell immunity. *Nat Rev Immunol*. 2010; 10(4):236-47.