

## Przewlekłe limfocytarne zapalenie mózgu z okołonaczyniowymi wzmocnieniami pokontrastowymi w moście odpowiadające na sterydoterapię (CLIPPERS) – opis przypadku i przegląd najnowszych doniesień naukowych

Chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids (CLIPPERS) – a case report and a review of the latest scientific reports

Oddział Neurologii z Oddziałem Udarowym, Szpital Specjalistyczny im. św. Rodziny w Rudnej Małej, Rudna Mała, Polska

Adres do korespondencji: Dariusz Dziubek, Oddział Neurologii z Oddziałem Udarowym, Szpital Specjalistyczny im. św. Rodziny, Rudna Mała 600, 36-060 Rudna Mała, e-mail: dariusz.dziubek@gmail.com

### Streszczenie

W pracy przedstawiono przypadek 61-letniego pacjenta z przewlekłym limfocytarnym zapaleniem mózgu z okołonaczyniowymi wzmocnieniami pokontrastowymi w moście odpowiadającym na sterydoterapię (CLIPPERS) wraz ze szczegółowym opisem procesu diagnostyczno-terapeutycznego i dokumentacją radiologiczną ewolucji zmian w zależności od stosowanej sterydoterapii. Przytoczono najnowsze doniesienia z literatury na temat etiologii, patogenez, diagnostyki oraz leczenia CLIPPERS, z uwzględnieniem potencjalnego związku choroby z procesami limfoproliferacyjnymi i limfohistiocytarnymi. Zaprezentowano spektrum chorób mogących klinicznie i radiologicznie naśladować CLIPPERS (*CLIPPERS-mimics*) wraz z propozycją badań umożliwiających diagnostykę różnicową. W artykule zawarto też zalecany schemat postępowania terapeutycznego – zarówno w ostrej fazie choroby, jak i w leczeniu podtrzymującym; szczególnie podkreślono znaczenie przewlekłej sterydoterapii.

**Słowa kluczowe:** CLIPPERS, autoimmunologiczne zapalenie mózgu, *CLIPPERS-mimics*, chłoniak, ataksja, zespół mózdkowy

### Abstract

The paper presents a case of a 61-year-old patient with chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids (CLIPPERS), along with a detailed description of the diagnostic and therapeutic process, as well as radiological records reflecting the evolution of lesions depending on the steroid therapy used. We also refer to the latest literature reports on the aetiology, pathogenesis, diagnosis and treatment of this clinical entity, including its potential relationship with lymphoproliferative and lymphohistiocytic processes. Furthermore, we present a spectrum of diseases that can clinically and radiologically mimic CLIPPERS (*CLIPPERS-mimics*), along with the proposed differential diagnosis. Finally, the paper presents the recommended treatment strategy for both acute disease and a maintenance therapy, with particular emphasis on the role of steroid therapy.

**Keywords:** CLIPPERS, autoimmune encephalitis, *CLIPPERS-mimics*, lymphoma, ataxia, cerebellar syndrome

## OPIS PRZYPADKU

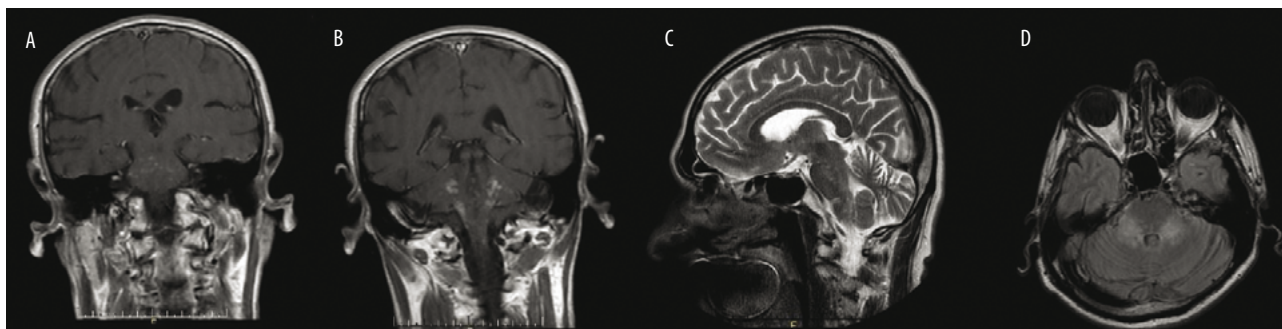
Sześćdziesięcioletni mężczyzna został przyjęty do oddziału neurologii z powodu narastających od miesiąca zawrotów głowy o charakterze niestabilności postawy z towarzyszącymi zaburzeniami równowagi i ataksją chodu. Dolegliwości były na tyle intensywne, że przy przemieszczaniu się pacjent musiał korzystać z dwóch kul łokciowych. Dodatkowo zgłaszał parestezje twarzy w okolicy nosa i ust, parestezje prawej kończyny górnej, spowolnienie mowy oraz uczucie suchości w jamie ustnej. W wywiadzie zaburzenia lipidowe i nikotynizm, wywiad rodzinny bez obciążeń.

W badaniu neurologicznym stwierdzono dyzartrię z cechami skandowania, oczopląs poziomo-obrotowy przy spojrzeniu do boków, oczopląs pionowy przy spojrzeniu do góry, ataksję cztero kończynową (bardziej nasiloną w kończynach prawych) z dyskretnym drżeniem zamiarowym prawej kończyny górnej, chwiejną próbę Romberga z tendencją do padania na prawo, chód niepewny, na szerokiej podstawie, przy asekuracji. W tomografii komputerowej (*computed tomography*, CT) głowy uwidoczniło przewlekłe zmiany naczyniopochoodne niedotlenieniowo-niedokrwiennie obu półkul mózgu. Diagnostykę poszerzono o badanie rezonansu magnetycznego (*magnetic resonance imaging*, MRI) głowy z podaniem środka kontrastowego – w móście, obu półkulach mózdzku i konarach środkowych mózdzku zobrazowano symetryczne, nieostro odgraniczone obszary o hiperintensywnym sygnale w obrazach T2-zależnych i FLAIR, bez cech restrykcji w DWI, ulegające niejednorodnemu wzmocnieniu po podaniu środka kontrastowego (ryc. 1). Pasmowate obszary o podobnej morfologii stwierdzono okołokomorowo w prawym płacie potylicznym i lewym płacie skroniowym (ryc. 2A). Badania CT klatki piersiowej, ultrasonograficzne jamy brzusznej, holter ciśnieniowy i zapis EEG były prawidłowe.

Przeprowadzono szeroką diagnostykę różnicową, uwzględniającą choroby zapalne i demielinizacyjne mózgu, choroby przebiegające z zajęciem konarów środkowych mózdzku

w badaniu MRI głowy (tab. 1), zespoły paraneoplastyczne, paraproteinemie, układowe choroby tkanki łącznej, układowe zapalenia naczyń, niedobory odporności, neurosarkoidozę, zespół odwracalnej tylnej encefalopatii (*posterior reversible leukoencephalopathy syndrome*, PRES), encefalopatię Hashimoto. Badania laboratoryjne były w normie [morfologia krwi z rozmazem, elektrolity, CRP (białko C-reaktywne, *C-reactive protein*), OB (odczyn Biernackiego), transaminazy wątrobowe, kreatynina, mocznik, kwas foliowy, witaminy: B<sub>12</sub>, B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub>, E, przeciwciała przeciwjądrowe (*antinuclear antibodies*, ANA), czynnik reumatoidalny (*rheumatoid factor*, RF), przeciwciała antykardiolipinowe, antykoagulant toczniowy, przeciwciała przeciwko cytoplazmie neutrofilów (*anti-neutrophil cytoplasmic antibodies*, ANCA: cANCA, pANCA), przeciwciała przeciwko akwaporynie 4 (anty-AQ4), przeciwciała przeciwko cytoplazmatycznym rybonukleinom (anty-SSA, anty-SSB), przeciwciała przeciwko dwuniciowemu DNA (*anti-double stranded DNA antibodies*, anty-dsDNA), anty-β2-mikroglobulina, przeciwciała przeciwko tyreoperoksydazie (anty-TPO) i tyreoglobulinie (anty-TG), antygen powierzchniowy wirusa zapalenia wątroby typu B (*hepatitis B surface antigen*, HBsAg), testy na obecność przeciwciał przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu C (anty-HCV, *anti-hepatitis C virus test*) i ludzkiemu wirusowi niedoboru odporności (anty-HIV, *anti-human immunodeficiency virus test*), test przesiewowy w kierunku kiły (*venereal disease research laboratory test*, VDRL), przeciwciała przeciwko krętkom *Borrelia*, poziom miedzi i ceruloplazminy, ferrytyna, żelazo, kwas mlekowy, elektroforeza białek, poziom immunoglobulin (IgM, IgG, IgA), przeciwciała onkoneuronalne w surowicy (anty-NMDA, anty-Hu, anty-Yo, anty-Ri, anty-CV2, anty-amfifizyna), markery nowotworowe (AFP, CEA, CA 19.9, PSA), poziom enzymu konwertującego angiotensynę (*angiotensin-converting enzyme*, ACE)]. Wynik badania PCR w kierunku SARS-CoV-2 był ujemny.

Wykonano nakłucie lędźwiowe – uzyskano płyn mózgowo-rdzeniowy (*cerebrospinal fluid*, CSF) wodojasny, przejrzysty, z niewielką pleocytozą (8 komórek/μl, limfocyty) i nieco



Ryc. 1 A–D. Badanie MRI głowy podczas pierwszej hospitalizacji: obrazy T1-zależne po wzmocnieniu kontrastowym w projekcji czołowej (A i B), obraz T2-zależny TRF w projekcji strzałkowej (C), obraz T2-zależny FLAIR w projekcji osiowej (D). W móście, obu półkulach mózdzku i konarach środkowych mózdzku widoczne punktowe, symetryczne, nieostro odgraniczone obszary o hiperintensywnym sygnale w obrazach T2-zależnych i FLAIR, bez cech restrykcji w DWI, ulegające niejednorodnemu wzmocnieniu po podaniu środka kontrastowego

Zespół ataksji i drżenia związany z łamliwym chromosomem X ( <i>fragile X-associated tremor/ataxia syndrome, FXTAS</i> )
Choroby neurodegeneracyjne: <ul style="list-style-type: none"> <li>• zanik wieloukładowy (<i>multiple system atrophy, MSA</i>)</li> <li>• ataksja mózdkowo-rdzeniowa typu 2 i 6 (<i>spinocerebellar ataxia, SCA</i>)</li> <li>• zanik jądra zębatego, jądra czerwienego, gałki bladej i jądra niskowzgórzowego (<i>dentatorubral-pallidolusian atrophy, DRPLA</i>)</li> </ul>
Choroby metaboliczne: <ul style="list-style-type: none"> <li>• choroba Wilsona</li> <li>• adrenoleukodystrofia związana z chromosomem X (<i>X-linked adrenoleukodystrophy, X-ALD</i>)</li> </ul>
Zespół odwracalnej tylnej encefalopatii ( <i>posterior reversible leukoencephalopathy syndrome, PRES</i> )
Choroby nowotworowe: <ul style="list-style-type: none"> <li>• rozlany chłoniak z dużych limfocytów B (<i>diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL</i>)</li> <li>• pierwotny chłoniak centralnego układu nerwowego (<i>primary central nervous system lymphoma, PCNSL</i>)</li> <li>• ziarniniakowatość limfomatyczna</li> <li>• odpryskowiaki (<i>hamartoma</i>)</li> <li>• glejaki pnia mózgu</li> </ul>
Choroby zapalne i demielinizacyjne: <ul style="list-style-type: none"> <li>• stwardnienie rozsiane</li> <li>• ostre rozsiane zapalenie mózgu i rdzenia (<i>acute disseminated encephalomyelitis, ADEM</i>)</li> <li>• encefalopatia HIV</li> <li>• kiła centralnego układu nerwowego</li> <li>• neuroborelioza</li> <li>• neuro-Behçet</li> </ul>

Tab. 1. Choroby przebiegające z zajęciem konarów środkowych mózdku w badaniu MRI głowy (MCP sign) (Famula et al., 2018; Morales et al., 2015)

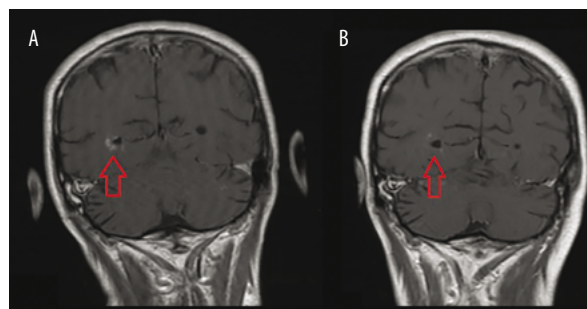
podwyższonym poziomem białka (0,57 g/l). Nie stwierdzono prązków oligoklonalnych. Przeciwciała w CSF (w klasie IgM i IgG) w kierunku boreliozy oraz infekcji wirusowych – EBV (*Epstein-Barr virus*, wirus Epsteina–Barr), HSV (*Herpes simplex virus*, wirus opryszczki pospolitej), CMV (*cytomegalowirus*, wirus cytomegalii) i VZV (*varicella-zoster virus*, wirus ospy wietrznej i półpaśca) – były ujemne. Badanie neuropsychologiczne nie wykazało zaburzeń funkcjonowania poznawczego.

Wysnuło podejrzenie autoimmunologicznego zapalenia mózgu i mózdku o nieznannej etiologii. Zastosowano wlewy dożylny metyloprednizolonu w dawce  $5 \times 1$  g, a następnie doustną terapię metyloprednizolonem w stopniowo zmniejszanych dawkach i uzyskano znaczną redukcję dolegliwości.

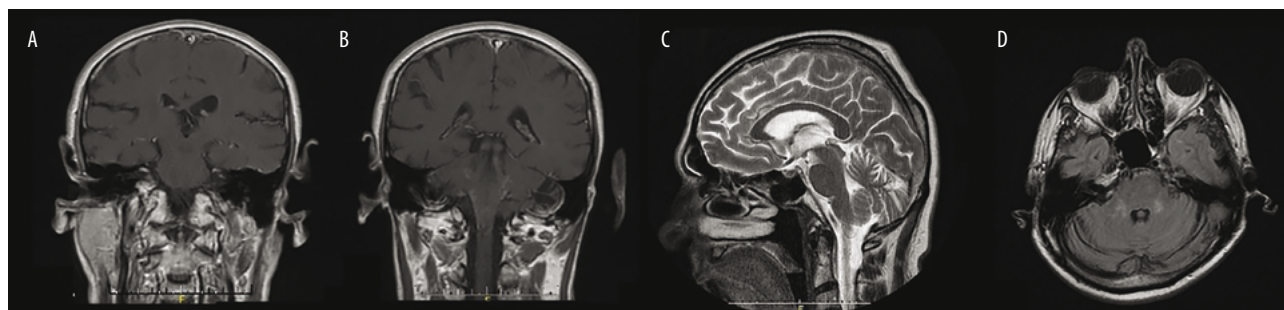
Po 2 miesiącach pacjent został ponownie przyjęty do oddziału neurologii – w celu wykonania badań kontrolnych. W badaniu neurologicznym zaobserwowano jedynie śladową ataksję czterokończynową, nieco chwiejną próbę Romberga bez kierunku, żywe odruchy ścięgnowe z kończyn dolnych, chód samodzielny, na nieco szerszej podstawie. W kontrolnym MRI głowy stwierdzono regresję poprzednio opisywanych zmian (ryc. 3). W trakcie pobytu wykonano: badanie elektromiograficzne, aby wykluczyć cechy uszkodzenia obwodowego układu nerwowego – wynik prawidłowy; angio-CT tętnic dogłowych i śródczaszkowych – bez zmian w obrębie naczyń; gastroskopię i kolonoskopię – uzyskano dodatni wynik testu ureazowego. W badaniu angio-CT tętnic dogłowych, we fragmencie płuc objętym badaniem, w górnych partiach płuca prawego uwidoczono przypadkowo zmianę ogniskową o niejednoznacznym charakterze (niewidoczną w badaniu CT klatki piersiowej sprzed 2 miesięcy). Wykonano bronchoskopię, w której nie uwidoczono żadnych patologii; wyniki

badania cytologicznego i posiewu popłuczyn oskrzelowo-pęcherzykowych w kierunku prątków *Mycobacterium* były prawidłowe (w kontrolnym badaniu CT klatki piersiowej po 3 miesiącach zmiana uległa samoistnej regresji). Z uwagi na dodatni test ureazowy (ryzyko wrzodów żołądka i dwunastnicy), regresję zmian w MRI głowy i znaczną poprawę stanu klinicznego nie kontynuowano sterydoterapii.

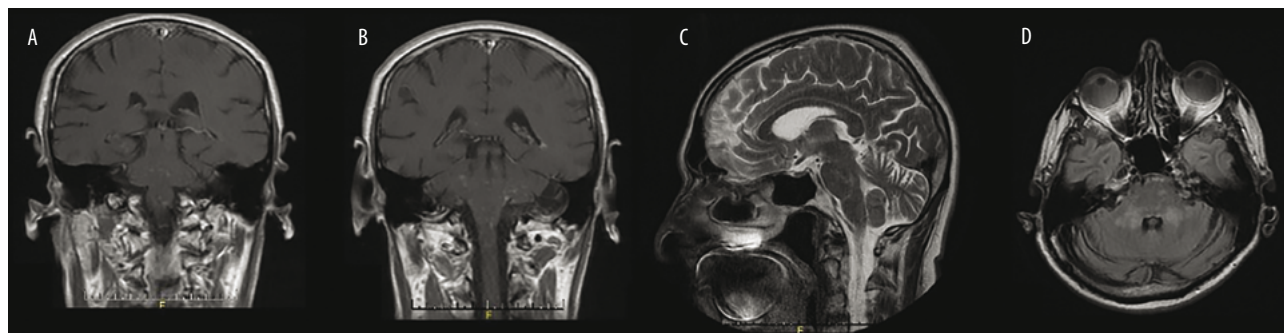
Po około miesiącu pacjent został przyjęty do oddziału neurologii w trybie ostrodyżurowym, z powodu utrzymujących się od tygodnia zawrotów głowy o charakterze niestabilności postawy z zaburzeniami równowagi, okresowymi nudnościami i wymiotami. W badaniu neurologicznym stwierdzono podwójne widzenie przy patrzeniu na wprost, grubofalisty oczopląs poziomo-obrotowy przy patrzeniu w prawo i ku górze, znaczną ataksję kończyn, tułowia i chodu, żywe odruchy głębokie z kończyn dolnych, dodatni



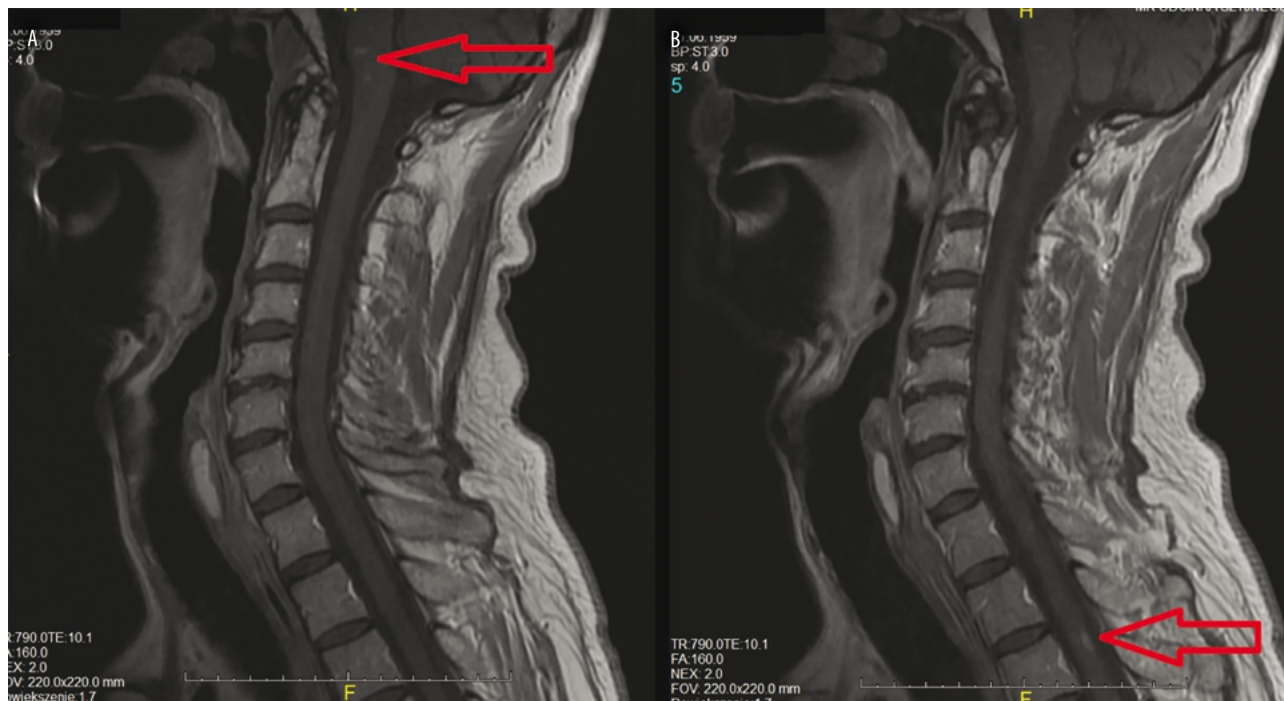
Ryc. 2 A, B. Badanie MRI głowy: obrazy T1-zależne po wzmocnieniu kontrastowym w projekcji osiowej podczas pierwszej hospitalizacji przed włączeniem GKS (A) i ostatniej hospitalizacji po włączeniu GKS (B). Widoczna regresja wzmacniających się plamkowo-to zmian zlokalizowanych okołokomorowo w prawym płacie potylicznym



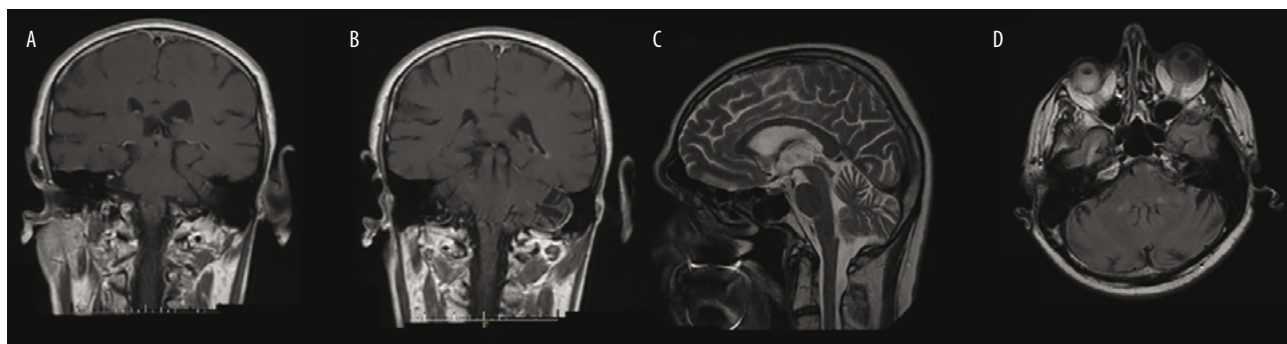
Ryc. 3 A–D. Badanie MRI głowy po 2 miesiącach i włączeniu GKS: obrazy T1-zależne po wzmocnieniu kontrastowym w projekcji czołowej (A i B), obraz T2-zależny TRF w projekcji strzałkowej (C), obraz T2-zależny FLAIR w projekcji osiowej (D). Regresja opisywanych wcześniej zmian



Ryc. 4 A–D. Badanie MRI głowy po kolejnym miesiącu i odstawieniu GKS: obrazy T1-zależne po wzmocnieniu kontrastowym w projekcji czołowej (A i B), obraz T2-zależny TRF w projekcji strzałkowej (C), obraz T2-zależny FLAIR w projekcji osiowej (D). W porównaniu z badaniem poprzednim stwierdzono ponowne nasilenie się zmian z plamkowatym i pasmowatym wzmocnieniem kontrastowym w obrębie mostu, konarów środkowych mózdzku, rdzenia przedłużonego



Ryc. 5. Badanie MRI odcinka szyjnego kręgosłupa po podaniu środka kontrastowego. Widoczne trzy drobne ogniska podwyższonego sygnału w obrazach T2 i STIR wzmocniające się po podaniu kontrastu w rdzeniu przedłużonym oraz dwa ogniska o takiej samej morfologii w objętym badaniem odcinku piersiowym rdzenia kręgowego, na poziomach Th3 i Th4



Ryc. 6 A–D. Badanie MRI głowy po kolejnym miesiącu i włączeniu GKS długoterminowo: obrazy T1-zależne po wzmocnieniu kontrastowym w projekcji czołowej (A i B), obraz T2-zależny TRF w projekcji strzałkowej (C), obraz T2-zależny FLAIR w projekcji osiowej (D). W obrębie mostu, konarów środkowych mózdzku i półkul mózdzku widoczne liczne punktowe i pasmowate zmiany wzmacniające się plamkowato. Częściowa regresja zmian z nieco mniejszym plamkowatym wzmocnieniem kontrastowym

objaw Babińskiego po stronie prawej oraz chód na znacznie poszerzonej podstawie, przy asekuracji kuli łokciowej, z tendencją do padania do tyłu. Próba Romberga okazała się niemożliwa do wykonania – pacjent nie był w stanie samodzielnie utrzymać równowagi.

W MRI głowy w porównaniu z badaniem poprzednim stwierdzono ponowne nasilenie się zmian z plamkowatym i pasmowatym wzmocnieniem kontrastowym w obrębie mostu, konarów środkowych mózdzku, rdzenia przedłużonego, a także nadnamiotowo przy rogach skroniowych i potylicznych komór bocznych (zmiany bardziej nasilone po stronie prawej) (ryc. 4). Wykonano MRI odcinka szyjnego kręgosłupa – w rdzeniu przedłużonym uwidoczniło trzy drobne ogniska podwyższonego sygnału w obrazach T2 i STIR wzmacniające się po podaniu kontrastu, a w objętym badaniem odcinku piersiowym rdzenia kręgowego, na poziomach Th3 i Th4, zobrazowano dwa ogniska o takiej samej morfologii (ryc. 5).

Ponownie zastosowano wlewy dożylnie metyloprednizolonu (5 × 1 g) i uzyskano bardzo dobrą odpowiedź kliniczną: ustąpienie diplopii, oczopląsu, zawrotów głowy, nudności i wymiotów, znaczne zmniejszenie ataksji i zaburzeń równowagi (próba Romberga była nieco chwiejna, ale pacjent

utrzymywał pion; chód samodzielny, na szerszej podstawie, bez pomocy kuli łokciowej).

Na podstawie całości obrazu klinicznego i radiologicznego oraz bardzo dobrej odpowiedzi na leczenie glikokortykosteroidami (GKS) postawiono diagnozę prawdopodobnego CLIPPERS (*chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids*, przewlekłe limfocytarne zapalenie mózgu z okołonaczyniowymi wzmocnieniami pokontrastowymi w moście odpowiadające na sterydoterapię), zgodnie z kryteriami diagnostycznymi opracowanymi przez Tobina i wsp. w 2017 roku (tab. 2). Zalecono przewlekłą sterydoterapię doustną prednizonem w dawce 20 mg/dobę.

Po miesiącu raz jeszcze przyjęto pacjenta do oddziału neurologii, by wykonać badania kontrolne. Chory podawał istotną poprawę sprawności chodu, koordynacji ruchowej, apetytu i ogólnego samopoczucia. W badaniu neurologicznym z odchyień od normy zaobserwowano jedynie wygasające ruchy nystagmoidalne przy spojrzeniu do boków i w górę oraz śladową dysmetrię z kończyn prawych. Chód był prawidłowy, bez pomocy kuli łokciowej. W MRI głowy stwierdzono częściową regresję zmian z nieco mniejszym plamkowatym wzmocnieniem kontrastowym (ryc. 2B

<b>Kryteria rozpoznania</b>	<b>Kliniczne</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Podostre uszkodzenie mostu i mózdzku – z innymi objawami uszkodzenia CNS (zaburzenia funkcji poznawczych, mielopatia) lub bez innych objawów</li> <li>2. Objawy z CNS odpowiadające na leczenie GKS</li> <li>3. Brak cech uszkodzenia obwodowego układu nerwowego</li> <li>4. Wykluczenie alternatywnych rozpoznań – jednostek chorobowych mogących powodować podobne objawy</li> </ol>
	<b>Radiologiczne</b> (rezonans magnetyczny)	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Jednorodne, punktowe, wzmacniające się po podaniu kontrastu ogniska bez obrączkowatego wzmocnienia, bez efektu masy, zlokalizowane głównie w moście, o średnicy &lt;3 mm</li> <li>2. Znaczne zmniejszenie wzmocnienia pokontrastowego ognisk po zastosowaniu sterydoterapii</li> <li>3. Jednorodne ogniska hiperintensywne w obrazach T2-zależnych, przy czym rozmiar zmian w obrazach T2-zależnych jest zbliżony do obszarów wzmacniających się po podaniu kontrastu</li> <li>4. Ogniska w rdzeniu kręgowym o podobnej morfologii w obrazach T2-zależnych i po podaniu środka kontrastowego jak w obrębie mózgowia</li> </ol>
	<b>Neuropatologiczne</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Gęsty limfocyтарny naciek zapalny – zlokalizowany głównie okołonaczyniowo, z rozlanym zajęciem mięszu mózgu (może obejmować zarówno istotę szarą, jak i istotę białą)</li> <li>2. Przewaga limfocytów T w nacieku zapalnym (CD4 &gt; CD8) ze zróżnicowanym komponentem makrofagów</li> <li>3. Brak utraty mieliny lub wtórnej ogniskowej utraty mieliny</li> <li>4. Wykluczenie alternatywnych rozpoznań – jednostek chorobowych mogących powodować podobne objawy</li> </ol>

Tab. 2. Kryteria rozpoznania CLIPPERS według Tobina i wsp. (2017)

i ryc. 6). Z uwagi na bardzo dobrą odpowiedź kliniczną, przekładającą się na poprawę codziennego funkcjonowania pacjenta i regresję zmian w MRI głowy, utrzymano terapię prednizonem w dawce 20 mg/dobę.

## OMÓWIENIE

CLIPPERS jest rzadką przewlekłą chorobą zapalną ośrodkowego układu nerwowego (*central nervous system, CNS*), po raz pierwszy opisaną w 2010 roku przez Pittocka i wsp. Etiologia pozostaje nieznana, jednak rzutowo-remisyjny przebieg z bardzo dobrą odpowiedzią na leczenie immunosupresyjne GKS sugeruje tło autoimmunologiczne. Nie udało się dotąd rozstrzygnąć, czy CLIPPERS jest niezależną jednostką chorobową, czy wczesnym objawem w przebiegu innego schorzenia ogólnoustrojowego (np. nowotworu limfoproliferacyjnego) (Taieb *et al.*, 2019). U mężczyzn choroba występuje trzykrotnie częściej niż u kobiet, a średni wiek zachorowania oscyluje wokół 50. roku życia (zakres: 13–86 lat) (Taieb *et al.*, 2017).

## Patogeneza

Patogeneza CLIPPERS jest słabo poznana. W badaniu histopatologicznym stwierdza się okołonaczyniowe nacieki zapalne z przewagą limfocytów T CD4+ oraz makrofagów. Zmiany dotyczą głównie pnia mózgu, ze szczególną predyspozycją do mostu i struktur sąsiednich: mózdzku, śródmózgowia, nerwów czaszkowych. Bywają również stwierdzane w obrębie struktur nadnamiotowych: w jądrach podkorowych, torebce wewnętrznej, wzgórz, ciele modzelowatym, istocie białej mózgu, a także w odcinku szyjno-piersiowym rdzenia kręgowego. Nie ustalono jeszcze, dlaczego nacieki okołonaczyniowy lokalizuje się głównie w moście. Istnieją hipotezy, że może to być spowodowane obecnością niezidentyfikowanych dotąd mikrostruktur zlokalizowanych w moście i w sąsiedztwie mostu, które są celem aktywowanych limfocytów T, albo że jest to wynik pierwotnego zapalenia drobnych żył CNS ułożonych śródosiowo w obrębie pnia mózgu (Dudsek *et al.*, 2014).

Antygen, który zapoczątkowuje reakcję immunologiczną, ma najprawdopodobniej pochodzenie egzogenne, o czym świadczy przewaga limfocytów T CD4+ w nacieku zapalnym [antygeny egzogenne są prezentowane przez układ zgodności tkankowej typu II (*major histocompatibility complex, MHC II*) limfocytom T CD4+, natomiast antygeny endogenne są prezentowane limfocytom T CD8+ przez MHC I]. Opisano przypadki pacjentów z CLIPPERS i znacznie podwyższonym poziomem IgE, co mogłoby dodatkowo potwierdzać hipotezę egzogennej pochodzenia antygeny sprawczego (reakcja alergiczna). Za podłożem autoimmunologicznym przemawia też fakt, iż struktury pnia mózgu są częstym celem chorób z autoagresji: choroby Behçeta z zajęciem CNS, zapalenia pnia mózgu Bickerstaffa (*Bickerstaff's brainstem encephalitis, BBE*), paranowotworowego zapalenia pnia mózgu (Taieb *et al.*, 2017).

Pień mózgu i mózdzek	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ataksja (chodu, kończyn, tułowia)</li> <li>• Oczopląs (poziomy, pionowy, obrotowy)</li> <li>• Dyzartria (mowa skandowana)</li> <li>• Zawroty głowy</li> <li>• Szum uszny</li> <li>• Zaburzenia równowagi</li> <li>• Nudności i wymioty</li> <li>• Dysdiadochokineza</li> <li>• Drżenie zamiarowe</li> </ul>
Nerwy czaszkowe	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diplopia</li> <li>• Porażenie mięśni gałkorochnych</li> <li>• Porażenie międzysądrowe</li> <li>• Zespół „jeden i pół”</li> <li>• Porażenie spojrzeń do boku lub w górę</li> <li>• Zaburzenie ruchów sakkadowych</li> <li>• Parestezje lub hipostezja twarzy, języka, podniebienia</li> <li>• Przechulica na twarzy</li> <li>• Zaburzenia połykania</li> <li>• Porażenie nerwu twarzowego</li> <li>• Chrypka</li> </ul>
Drogi piramidowe/rdzeń kręgowy	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mono-, para-, tetra-, hemipareza</li> <li>• Spastyczność mięśni</li> <li>• Objawy patologiczne z grupy Babińskiego</li> <li>• Hiperrefleksja</li> <li>• Zaburzenia czucia powierzchniowego i głębokiego</li> <li>• Pęcherz neurogeny</li> </ul>
Inne	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zaburzenia poznawcze</li> <li>• Spowolnienie psychoruchowe</li> <li>• Zespół rzekomoopuszczkowy</li> <li>• Drżenie (pozycyjne, Holmesa)</li> <li>• Ból głowy</li> <li>• Nadmierne zmęczenie</li> </ul>

Tab. 3. Obraz kliniczny CLIPPERS w zależności od zajętych struktur CNS (Tobin *et al.*, 2017)

Zgodnie z najnowszymi doniesieniami naukowymi podejrzewa się związek CLIPPERS z chorobami hematologicznymi – limfohistiocytzą hemofagocytarną i chłoniakami (podobny obraz neuropatologiczny nacieku okołonaczyniowego). Istnieje hipoteza, zgodnie z którą CLIPPERS może być (przynajmniej w części przypadków) stanem przedklinicznym choroby limfoproliferacyjnej lub limfohistiocytarnej (Dhamankar *et al.*, 2012; Zhibin *et al.*, 2020).

## Objawy kliniczne

Początek choroby jest podostry, a przebieg – przewlekły, z okresami zaostrzeń (które mogą pozostawiać rezydualne objawy ogniskowego uszkodzenia CNS) i remisji. Obraz kliniczny koresponduje z uszkodzeniem struktur anatomicznych CNS objętych procesem zapalnym (tab. 3). Dominują objawy pniowe i zespół mózdkowy, rzadziej – objawy wynikające z zajęcia dróg piramidowych. W przypadku stwierdzenia ilościowych zaburzeń świadomości, afazji, objawów B (utrata masy ciała, gorączka, nocne poty), limfadenopatii, zapalenia stawów, zapalenia błony naczyniowej oka, patergii, aft w jamie ustnej lub na błonie śluzowej narządów płciowych, objawów oponowych, polineuropatii, braku odpowiedzi na glikokortykoterapię czy zmian radiologicznych zlokalizowanych jednostronnie w badaniu obrazowym głowy należy rozważyć alternatywną diagnozę („czerwone

flagi” *CLIPPERS-mimics*) (Kotłęga *et al.*, 2019; Papier *et al.*, 2018; Ramadan *et al.*, 2019).

## Neuroobrazowanie

Obraz radiologiczny zmian w badaniu rezonansu magnetycznego głowy i rdzenia kręgowego z podaniem gadolinowego środka kontrastowego jest bardzo charakterystyczny i stanowi jedno z podstawowych kryteriów rozpoznania. Zmiany mają charakter wielomiejscowych, okołonaczyniowych, punktowych i pasmowatych ognisk wzmacniających się plamkowato po podaniu kontrastu, zlokalizowanych głównie w obrębie mostu i struktur przyległych (objaw „pieprz i sól”), niekiedy również nadnamiotowo oraz w odcinku szyjnym i piersiowym rdzenia kręgowego (Bładowska *et al.*, 2017). W projekcji T2 FLAIR zmiany są słabiej widoczne, natomiast wyraźnie uwidaczniają się po wzmocnieniu kontrastowym (Taieb *et al.*, 2017, 2016). Odpowiadają okołonaczyniowym naciekom zapalnym prowadzącym do uszkodzenia bariery krew–mózg. Z reguły nie powodują obrzęku naczyni pochodnego ani efektu masy.

W badaniu cyfrowej angiografii subtrakcyjnej (*digital subtraction angiography*, DSA) tętnic przedczaszkowych i śródczaszkowych nie stwierdza się odchyżeń od normy, zwłaszcza zmian obecnych w chorobach zapalnych naczyń.

Liczba ognisk i wzmocnienie pokontrastowe ulegają regresji po włączeniu leczenia GKS. Po przerwaniu terapii przeważnie następuje progresja, stąd konieczność długotrwałego leczenia immunosupresyjnego.

## Kryteria rozpoznania

Kryteria rozpoznania CLIPPERS zostały opracowane w 2017 roku przez Tobina i wsp. (tab. 2). Opierają się na obrazie klinicznym, radiologicznym i neuropatologicznym. Spełnienie wszystkich kryteriów klinicznych i radiologicznych przy braku wyniku badania neuropatologicznego pozwala na rozpoznanie „prawdopodobnego zespołu CLIPPERS”. Dodatkowo badanie neuropatologiczne przy spełnieniu pozostałych kryteriów upoważnia do postawienia diagnozy „pewnego zespołu CLIPPERS” (Tobin *et al.*, 2017).

## Diagnostyka różnicowa

Rozpoznanie CLIPPERS wymaga przeprowadzenia szerokiej diagnostyki różnicowej w celu wykluczenia szeregu innych chorób mogących powodować podobne objawy kliniczne (*CLIPPERS-mimics*). Lista alternatywnych rozpoznań, które należy wykluczyć, jest długa, a diagnostyka – nierzadko kosztowna (tab. 4). CLIPPERS to rozpoznanie przez wykluczenie.

W badaniach laboratoryjnych krwi i płynu mózgowo-rdzeniowego nie stwierdza się odchyżeń patognomicznych dla omawianej jednostki chorobowej. W CSF niekiedy obserwuje się nieznacznie podwyższone stężenie białka (do 1 g/l)

i/lub niewielką pleocytozę (5–50/μl, głównie limfocyty), możliwy jest jednak brak jakichkolwiek odchyżeń od normy. Coraz częściej w literaturze opisywane są przypadki pacjentów z CLIPPERS, u których po kilku miesiącach rozpoznano chłoniaka. Zhang i wsp. (2019) określili trzy czynniki ryzyka mogące sugerować koegzystencję CLIPPERS i procesu limfoproliferacyjnego: 1) wygórowane odruchy głębokie w badaniu neurologicznym, 2) wysokie stężenie białka w CSF ( $\geq 0,9$  g/l) oraz 3) zaostrenie choroby w ciągu 2–12 miesięcy od włączenia sterydów w zalecanej dawce.

## Leczenie

Podstawą leczenia CLIPPERS jest przewlekła terapia GKS, która przynosi spektakularną poprawę stanu klinicznego i regresję zmian w MRI głowy. W okresie zaostrenia choroby stosuje się wlewy metyloprednizolonu w dawce 1 g/dobę przez 5 kolejnych dni. Leczenie podtrzymujące polega na przewlekłym przyjmowaniu prednizonu w dawce nie mniejszej niż 20 mg (lub ekwiwalentu). Obecnie nie są dostępne żadne zalecenia, które określałyby czas trwania sterydoterapii. Zmniejszenie dawki prednizonu poniżej 20 mg najczęściej prowadzi do kliniczno-radiologicznego zaostrenia choroby.

Przewlekła sterydoterapia niesie za sobą ryzyko wielu skutków ubocznych, dlatego pacjent wymaga regularnych kontroli lekarskich (morfologia, glikemia na czczo, lipidogram, ciśnienie tętnicze, masa ciała, densytometria kości i inne badania). Gdy działania niepożądane GKS zmuszają do redukcji dawki prednizonu poniżej 20 mg/dobę, stosuje się terapię dodaną. W pierwszej kolejności trzeba rozważyć dodanie metotreksatu – lek należy włączyć na 4–6 miesięcy przed rozpoczęciem redukcji GKS, w dawce 10–15 mg/tydzień doustnie (wskazana suplementacja kwasu foliowego). W przypadku nietolerancji metotreksatu można rozważyć włączenie azatiopryny (150 mg/dobę z prednizonem >20 mg/dobę przez minimum 3–6 miesięcy, zanim rozpocznie się redukcję dawki GKS; terapię należy kontynuować przez minimum 2 lata), cyklofosfamidu (1 g/miesiąc z prednizonem >20 mg/dobę przez minimum miesiąc przed redukcją dawki, następnie kontynuacja terapii przez minimum 6 miesięcy) lub hydroksychlorochiny (400 mg/dobę z prednizonem >20 mg/dobę przez minimum miesiąc przed redukcją dawki, później kontynuacja terapii przez minimum 2 lata) (Khanduri *et al.*, 2019; Taieb *et al.*, 2017). Całkowite odstawienie GKS prowadzi nieuchronnie do kolejnego rzutu.

Kontrola kliniczna i radiologiczna powinna być przeprowadzana co 3 miesiące. Zaostrenia choroby mimo przyjmowania prednizonu w dawce >20 mg/dobę lub oporność na sterydoterapię powinny skłaniać do rewizji rozpoznania i poszerzenia diagnostyki w kierunku alternatywnych diagnoz (szczególnie pierwotnego chłoniaka CNS – *primary central nervous system lymphoma*, PCNSL oraz pierwotnego zapalenia naczyń CNS – *primary angiitis of the central nervous system*, PACNS) (Cipriani *et al.*, 2018).

	Jednostka chorobowa	Badania laboratoryjne	
Spektrum chorób (CLIPPERS-mimics)	Autoimmunologiczne zapalenia mózgu	Anty-NMDA, anty-GAD, anty-VGKC, anty-GABA-B, anty-AMPA, anty-Hu, anty-Yo, anty-Ri, anty-CV2, anty-amifizyna	
	Autoimmunologiczna astrocytopatia GFAP	Antyglejowe kwaśne białko włókienkowe w płynie mózgowo-rdzeniowym	
	Zapalenia naczyń CNS: a) pierwotne zapalenie naczyń CNS (PACNS) b) układowe zapalenia naczyń z zajęciem CNS, m.in.: • ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń • eozynoflowa ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń • guzkowe zapalenie tętnic c) zapalenia naczyń w przebiegu kolagenoz d) zapalenia naczyń w przebiegu chorób infekcyjnych	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ANCA (cANCA i pANCA)</li> <li>• ANA</li> <li>• Anty-dsDNA, APLA, anty-LA</li> <li>• Morfologia krwi z rozmazem</li> <li>• OB, CRP</li> <li>• Czynniki reumatoidalne</li> </ul>	
	Choroby demielinizacyjne: • stwardnienie rozsiane • choroby z kręgu zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (NMOSD; choroba Devica, zapalenie mózgu z przeciwciałami anty-MOG) • ostre rozsiane zapalenie mózgu i rdzenia (ADEM)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prążki oligoklonalne</li> <li>• Anty-AQ4</li> <li>• Anty-MOG</li> </ul>	
	Neuro-Behçet	Brak specyficznych badań, rozpoznanie opiera się na obrazie klinicznym	
	Neurosarkoidoza	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Poziom ACE</li> <li>• Stężenie wapnia w surowicy i moczu</li> <li>• Poziom IgG</li> </ul>	
	Toczeń rumieniowaty układowy	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anty-dsDNA, APLA</li> <li>• ANA</li> <li>• OB (uwaga: CRP często w normie)</li> <li>• Morfologia krwi</li> </ul>	
	Zespół Sjögrena	Anty-SSA (Ro) i anty-SSB (La)	
	Zakaźne	Neuroinfekcje o etiologii bakteryjnej, wirusowej, grzybiczej, pasożytniczej (szczególnie HIV, EBV, HCV, HBV, neuroborelioza, kiła CNS)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ocena CSF</li> <li>• Badania serologiczne CSF i surowicy w kierunku infekcji: HSV, VZV, EBV, CMV, JCV, <i>Borrelia</i> spp.</li> <li>• Test przesiewowy w kierunku HIV</li> <li>• Test VDRL</li> <li>• Anty-HCV i HbsAg w surowicy</li> <li>• Przeciwciała w kierunku toksokarozy i toksoplazmozy</li> </ul>
	Nowotworowe i paraneoplastyczne	Pierwotny chłoniak CNS (PCNSL) Wtórny chłoniak CNS (najczęściej chłoniak rozlany z dużych limfocytów B)* Histiocytoza z zajęciem CNS: • z komórek Langerhansa • choroba Erdheima–Chestera Glejaki Ziarniniakowatość limfoidalna Paranowotworowe zapalenie pnia mózgu Limfohistiocytoza hemofagocytarna Paraproteinemie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Morfologia krwi z rozmazem</li> <li>• OB, CRP</li> <li>• Markery nowotworowe w surowicy</li> <li>• Przeciwciała onkoneuronalne (przeciwko antygenom wewnątrz- i zewnątrzkomórkowym)</li> <li>• Elektroforeza białek surowicy</li> <li>• Poziom IgG, IgA, IgM, IgE</li> <li>• Kwas mlekowy</li> <li>• LDH</li> <li>• Kwas moczowy</li> </ul>
Inne	Zespół odwracalnej tylnej encefalopatii (PRES) Zespół demielinizacji osmotycznej	Brak specyficznych badań, rozpoznanie opiera się na obrazie klinicznym i radiologicznym	

\* Możliwe jest również współwystępowanie chłoniaka i CLIPPERS.

**ACE** (angiotensin-converting enzyme) – enzym konwertujący angiotensynę; **ADEM** (acute disseminated encephalomyelitis) – ostre rozsiane zapalenie mózgu i rdzenia; **ANA** (antinuclear antibodies) – przeciwciała przeciwjądrowe; **ANCA** (antineutrophil cytoplasmic antibodies) – przeciwciała przeciwko cytoplazmie neutrofilów; **anty-AMPA** (anti-adenosine monophosphate acid) – przeciwciała przeciw kwasowi monofosforanowi adenylicznemu; **anty-AQ4** (anti-aquaporin-4 antibodies) – przeciwciała przeciwko akwaporynie 4; **anty-dsDNA** (anti-double stranded DNA antibodies) – przeciwciała przeciwko dwuniciowemu DNA; **anty-GABA-B** (anti-gamma-aminobutyric acid type B) – przeciwciała przeciw kwasowi gammaaminomasłowemu typu B; **anty-GAD** (anti-glutamic acid decarboxylase) – przeciwciała przeciw dekarboksylazie kwasu glutaminowego; **anty-HCV** (hepatitis C virus antibodies) – przeciwciała przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu C; **anty-LA** (lupus anticoagulant) – antykoagulant tocznia; **anty-MOG** (autoantibodies against myelin oligodendrocyte glycoprotein) – przeciwciała przeciwko białku oligodendrocytów i mielinie; **anty-NMDA** (anti-N-methyl-D-aspartate) – przeciwciała przeciw kwasowi N-metylo-D-asparaginowemu; **anty-SSA/SSB** – przeciwciała przeciwko cytoplazmatycznym rybonukleinom; **anty-VGKC** (anti-voltage gated potassium channel) – przeciwciała przeciw kanałom potasowym bramkowanym napięciem; **APLA** (antiphospholipid antibodies) – przeciwciała antyfosfolipidowe; **CMV** (cytomegalovirus) – wirus cytomegalii; **CNS** (central nervous system) – ośrodkowy układ nerwowy; **CRP** (C-reactive protein) – białko C-reaktywne; **CSF** (cerebrospinal fluid) – płyn mózgowo-rdzeniowy; **EBV** (Epstein-Barr virus) – wirus Epsteina–Barr; **HbsAg** (hepatitis B surface antigen) – antygen powierzchniowy wirusa zapalenia wątroby typu B; **GFAP** (anti-gial fibrillary acidic protein) – antyglejowe kwaśne białko włókienkowe; **HIV** (human immunodeficiency virus) – ludzki wirus niedoboru odporności; **HSV** (herpes simplex virus) – wirus opryszczki; **JCV** (John Cunningham virus) – wirus Johna Cunninghama; **LDH** (lactate dehydrogenase) – dehydrogenaza mleczanowa; **NMOSD** (neuromyelitis optica spectrum disorders) – choroby z kręgu zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego; **OB** – odczyn Biernackiego; **PACNS** (primary angiitis of the central nervous system) – pierwotne zapalenie naczyń ośrodkowego układu nerwowego; **PCNSL** (primary central nervous system lymphoma) – pierwotny chłoniak centralnego układu nerwowego; **PRES** (posterior reversible leukoencephalopathy syndrome) – zespół odwracalnej tylnej encefalopatii; **test VDRL** (venereal disease research laboratory test) – test przesiewowy na kiłę; **VZV** (varicella-zoster virus) – wirus ospy wietrznej i półpaśca.

Tab. 4. Diagnostyka różnicowa CLIPPERS wraz z proponowanymi badaniami laboratoryjnymi



## PODSUMOWANIE

CLIPPERS jest rzadką jednostką chorobową o podłożu zapalnym, którą zawsze należy brać pod uwagę przy różnicowaniu niejednoznacznych, punktowych i wzmacniających się pokontrastowo zmian ogniskowych w badaniu MRI głowy zlokalizowanych przede wszystkim w pniu mózgu i mózdzku. Ustalenie trafnego rozpoznania jest kluczowe dla zastosowania adekwatnego leczenia w postaci przewlekłej sterydoterapii, która prowadzi do bardzo wyraźnej kliniczno-radiologicznej regresji choroby i poprawy komfortu życia pacjenta. Z uwagi na doniesienia sugerujące związek CLIPPERS z chorobami limfoproliferacyjnymi konieczne są regularne kontrole lekarskie z zachowaniem szczególnej czujności onkologicznej.

### Konflikt interesów

*Autorzy nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.*

### Piśmiennictwo

Bładowska J, Waliszewska-Prosół M, Rojek A et al.: Chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids syndrome: diagnostic challenge of the brainstem inflammation. *Eur Neurol* 2017; 77: 103–104.

Cipriani VP, Arndt N, Pytel P et al.: Effective treatment of CLIPPERS with long-term use of rituximab. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2018; 5: e448.

Dhamankar M, Dessain SK: Hemophagocytic lymphohistiocytosis: a syndrome with diverse etiologies and treatment options. *Clin Adv Hematol Oncol* 2012; 10: 262–265.

Dudesek A, Rimmele F, Tesar S 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* 2014; 175: 385–396.

Famula JL, McKenzie F, McLennan YA et al.: Presence of middle cerebellar peduncle sign in FMR1 premutation carriers without tremor and ataxia. *Front Neurol* 2018; 9: 695.

Khanduri S, Yadav H, Pandey N et al.: Chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids (CLIPPERS): a rare treatable neuroradiological spectrum. *Cureus* 2019; 11: e4438.

Kotłęga D, Peda B, Trochanowski T et al.: Chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids (CLIPPERS) – a case report. *Aktualn Neurol* 2019; 19: 145–148.

Morales H, Tomsick T: Middle cerebellar peduncles: magnetic resonance imaging and pathophysiologic correlate. *World J Radiol* 2015; 7: 438–447.

Papier P, Waliszewska-Prosół M, Bładowska J et al.: Przewlekłe limfocytarne zapalenie mostu i mózdzku (CLIPPERS) – opis przypadku. *Pol Przegl Neurol* 2018; 14: 178–182.

Pittock SJ, Debruyne J, Krecke KN et al.: Chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids (CLIPPERS). *Brain* 2010; 133: 2626–2634.

Ramadan SM, Al-Ghamdi A, Saleh AI et al.: Case report with review of literature for the dilemma of diagnosis of CLIPPERS. *Future Neurol* 2019; 14: FNL22.

Taieb G, Allou T, Labauge P: Therapeutic approaches in CLIPPERS. *Curr Treat Options Neurol* 2017; 19: 17.

Taieb G, Duran-Peña A, de Chamfleury NM et al.: Punctate and curvilinear gadolinium enhancing lesions in the brain: a practical approach. *Neuroradiology* 2016; 58: 221–235.

Taieb G, Mulero P, Psimaras D et al.: CLIPPERS and its mimics: evaluation of new criteria for the diagnosis of CLIPPERS. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2019; 90: 1027–1038.

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: 2415–2425.

Zhang L, Liu XH, Jin F et al.: Chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids (CLIPPERS) associated with or without lymphoma: comparison of clinical features and risk factors suggestive of underlying lymphomas. *J Clin Neurosci* 2019; 66: 156–164.

Zhibin L, Zhiping J, Song O et al.: CLIPPERS, a syndrome of lymphohistiocytic disorders. *Mult Scler Relat Disord* 2020; 42: 102063.