

Aspectos de neuro-imagem de CLIPPERS- *Chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids* - e um relato de caso em paciente brasileiro

Bárbara Reis Krammer¹

Suelen Mandelli Mota ¹

Ivana Trindade Sá Brito ¹

Eduardo Drews Amorim ¹

Luiza Amaral de Castro ^{2 3}

Rosane Brondani ²

Marino Muxfeldt Bianchin ^{1 2}

1Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, B.R.A.I.N. (Basic Research and Advanced Investigations in Neurology), Porto Alegre RS, Brasil;

2 Hospital de Clínicas de Porto Alegre, RS, Brasil, Divisão de Neurologia

3 Pós doutoranda, PPGCM/UFRGS, Centro de Pesquisas Experimentais - Hospital de Clínicas de Porto Alegre - Porto Alegre RS, Brasil;

Abstract:

A condição CLIPPERS (acrônimo de *Chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids*) foi descrita pela primeira vez em 2010, sendo um diagnóstico neurológico relativamente recente. Há um caso de CLIPPERS descritos no Brasil até o presente momento.

CLIPPERS é um diagnóstico de exclusão, com necessidade de investigação laboratorial, evidência histológica da condição e, principalmente, achados radiológicos sugestivos. Nos estudos de ressonância magnética, CLIPPERS manifesta-se como um padrão de lesões com impregnação nodular ou pontilhado por gadolínio na ponte, com comprometimento variável da substância branca cerebelar.

Aqui descrevemos um caso de um paciente jovem, previamente saudável, que teve como primeira manifestação da condição um episódio convulsivo - aspecto clínico descrito em apenas um caso de CLIPPERS até o momento.

A relevância de CLIPPERS deve ser reconhecida por ser este um importante diagnóstico diferencial de processos pontinos suspeitos de tumores, esclerose múltipla e outras doenças desmielinizantes, e, ao que nossa observação demonstra, primeiro episódio convulsivo em adulto sem história de trauma ou infecção recente. A descrição dessa condição e de seus aspectos radiológicos só foi possível com os avanços de neuro-imagem, visto que exames como tomografia computadorizada, prévios à tecnologia de ressonância magnética, não são capazes de detectar tal condição.

Introdução

A condição CLIPPERS (acrônimo de *Chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids*) foi descrita pela primeira vez em 2010 por Pittock et al. usando achados clínicos e radiológicos combinados de 6 pacientes americanos e 2 europeus [1]. O objetivo deste artigo é apresentar um novo diagnóstico para clínicos e neurologistas que não estão familiarizados com esse transtorno, apresentar uma breve revisão bibliográfica sobre o diagnóstico e o tratamento CLIPPERS, bem como salientar a importância dos avanços tecnológicos em neuro-imagem para a recente caracterização dessa doença. Até o presente momento, cerca de 60 casos foram descritos na literatura [2], sendo apenas um caso destes em paciente brasileiro [3].

O curso clínico da CLIPPERS é marcado por episódios recorrentes de inflamação do tecido nervoso, com períodos de remissão, não sendo descritas formas progressivas. Há relatos de pacientes entre as idades de 13-86 anos com esta condição, com idade média de 50 anos e predominância masculina aparente de 3:1 [2, 4]. Os pacientes apresentam manifestações clínicas como parestesias faciais, diplopia, ataxia de marcha, disgeusia e mielopatia [1,5]. Nos estudos de ressonância magnética, CLIPPERS manifesta-se como um padrão de lesões com impregnação nodular ou pontilhada por gadolínio na ponte, com comprometimento variável da substância branca cerebelar [1,5]. A biópsia cerebral é relevante para a investigação, especialmente para descartar outras doenças e tumores granulomatosos [6]. Os estudos anatomopatológicos mostram um infiltrado perivascular linfocítico predominantemente do tipo T com extensão parenquimatosa, seguido de graus variáveis de gliose reativa [1,5]. A análise do líquido cefalorraquidiano pode mostrar uma elevação moderada da proteína, pleocitose e bandas oligoclonais [1].

CLIPPERS é um diagnóstico de exclusão, com necessidade de investigação laboratorial, evidência histológica da condição e, principalmente, achados radiológicos sugestivos [1,5]. O tratamento é baseado em corticosteróides - com uma resposta clínica rápida descrita. A recorrência da doença é comum com a retirada da terapia com corticosteróides [4,5]. Com o tratamento, a resolução de lesões na imagem pode ocorrer simultaneamente com a melhora clínica [1]. No entanto, doença de longo prazo ou não tratada, pode estar associada a danos permanentes no cérebro, cerebelo e medula espinhal (manifestada como sinais de atrofia do SNC na ressonância magnética), implicando dano neuronal irreversível [5]. A patogênese da doença não é completamente compreendida e pode envolver mecanismos auto-imunes. Não há protocolos de tratamento para CLIPPERS disponíveis, mas parece que o tratamento imunossupressor precoce e vigoroso (corticosteróides em combinação com vários agentes

imunossupressores) [1,7] com imunossupressão de manutenção contínua resulta em melhores resultados funcionais a longo prazo. [2,5].

Relato de caso:

Um paciente do sexo masculino, de 26 anos, previamente saudável, apresentou um episódio convulsivo tipo tônico-clônico generalizado, sem história prévia de epilepsia ou história recente de injúria cerebral, bem como história de quadro infeccioso clara. Outras manifestações envolviam diplopia, com piora na recente e ao exame neurológico, paresia de VI par neurocraniano à esquerda, ataxia apendicular em todos os membros e sinal de Babinski à direita.

Na investigação, uma ressonância magnética mostrou uma lesão occipital direita com impregnação por gadolínio. Uma segunda ressonância magnética mostrou progressão da lesão occipital, envolvimento da porção central da ponte e hipersinal em T2, FLAIR, com hipossinal em T1 e impregnação por gadolínio periférico. A espectroscopia não mostrou anormalidades. Exames laboratoriais, bem como análise do líquido céfalo-raquidiano não apresentavam alterações.

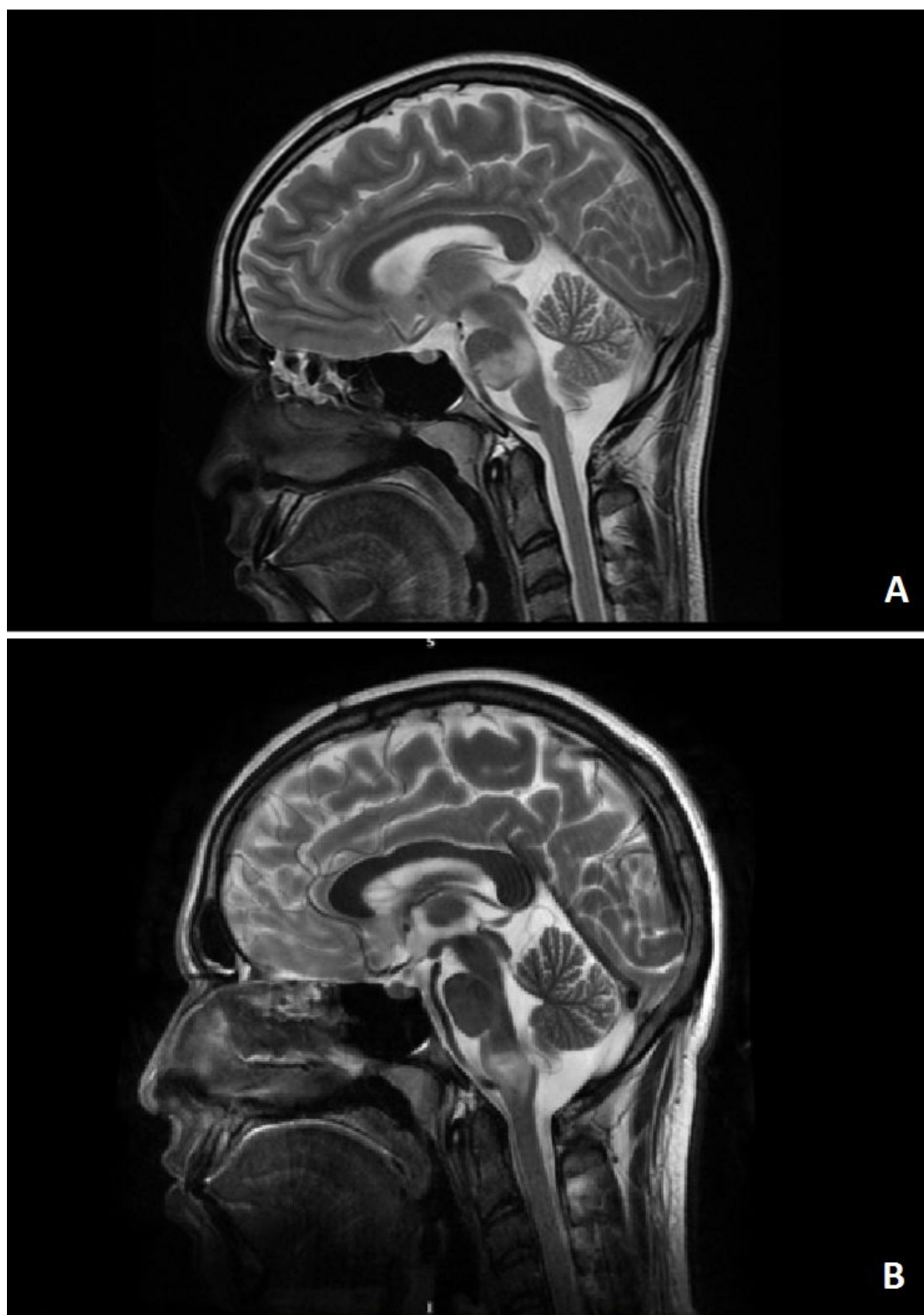
Optou-se por um curso empírico de aciclovir, suspeitando-se de etiologia viral do quadro, porém houve progressão das manifestações clínicas e das lesões em neuro-imagem.

Após intensa pesquisa de diagnósticos diferenciais frente aos achados de neuro-imagem, dos quais destacou-se CLIPPERS, procedeu-se com tratamento através de pulsoterapia de metilprednisolona, o que resultou em melhora clínica dramática com invasão de lesões em uma RM de controle.

O paciente apresentou numerosas recaídas no seguimento, com novas lesões sendo tratadas com sucesso com imunossupressão.

Imagens

Figura 1.



A. CLIPPERS com acometimento pontino e típica impregnação por gadolínio descrita na condição. Ressonância Magnética, sequência T2, 26/02/2014

- B. CLIPPERS com acometimento bulbar. Lesão de aspecto semelhante em ressonância magnética posterior. Note que a lesão pontina desapareceu com o tratamento antes do aparecimento dessa nova lesão. Ressonância Magnética, sequência T2, 20/10/2016

Discussão:

O raciocínio clínico necessário para esse diagnóstico foi de certa forma, reverso. O usual é que o exame de imagem contribua com a confirmação de diagnósticos já suspeitos, nesse caso, o padrão de imagem é que guiou a busca por um diagnóstico que compreendesse as manifestações clínicas observadas.

O paciente se apresentou com manifestações patológicas de diversas topografias do Sistema Nervoso, dificultando um diagnóstico que explicasse os diversos sinais e sintomas do paciente. A partir dos exames de neuro-imagem, houve significativa redução do leque de diagnósticos diferenciais, o que trouxe à tona a possibilidade de um diagnóstico raro e pouco conhecido pelos neurologistas.

A relevância da condição CLIPPERS deve ser reconhecida por ser um importante diagnóstico diferencial de esclerose múltipla, outras doenças desmielinizantes e processos pontinos suspeitos de neoplasia. [1,6] Em nossa pesquisa, encontramos apenas um artigo descrevendo com convulsões na evolução clínica[8], o que torna o caso aqui descrito uma contribuição para a literatura científica a respeito de uma patologia descrita apenas em 2010.

O papel da ressonância magnética no diagnóstico de CLIPPERS

A ressonância magnética (RM) usa campos magnéticos, ondas de rádio e gradientes de campo para gerar as imagens analisadas pela medicina. O ajuste desses e outros parâmetros relacionados pode produzir imagens focadas em diferentes tecidos com diferentes proporções de água ou teor de gordura. Há diversas sequências resultantes desse ajuste de parâmetros gerando diversas sequências de RM clinicamente úteis.. Cada uma das sequências é capaz de definir características específicas do tecido. [9]

A descrição dessa condição e de seus aspectos radiológicos só foi possível com os avanços de neuro-imagem, visto que exames como tomografia computadorizada, prévios à tecnologia de ressonância magnética, não são capazes de detectar tal condição.

Conclusão

A relevância de CLIPPERS deve ser reconhecida por ser este um importante diagnóstico diferencial de processos pontinos suspeitos de tumores, esclerose múltipla e outras doenças

desmielinizantes. Os neurologistas e radiologistas devem estar atentos a este novo diagnóstico diferencial

1. Pittock SJ et al. Chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids (CLIPPERS). *Brain*. 2010; 133(9):2626-2634. doi: 10.1093/brain/awq164.
2. Taieb G et al. Therapeutic Approaches in CLIPPERS. *Curr Treat Options Neurol* (2017) 19:17 DOI 10.1007/s11940-017-0455-4
3. Marinho PB et al. CLIPPERS syndrome: Case report in a Brazilian patient with a long term disease evolution. *Mult Scler Relat Disord*. 2015 Jul;4(4):311-4. doi: 10.1016/j.msard.2015.05.004.
4. Taieb G et al. Long-term Outcomes of CLIPPERS (Chronic Lymphocytic Inflammation With Pontine Perivascular Enhancement Responsive to Steroids) in a Consecutive Series of 12 Patients. *Arch Neurol*. 2012;69(7):847-855. doi:10.1001/archneurol.2012.122
5. Simon NG et al. Expanding the clinical, radiological and neuropathological phenotype of chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids (CLIPPERS). *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012;83:15e22. doi:10.1136/jnnp-2011-301054
6. Ezmaeilzadeh M et al. CLIPPERS syndrome: an entity to be faced in neurosurgery. *World Neurosurg*. 2015 Dec;84(6):2077.e1-3. doi: 10.1016/j.wneu.2015.07.057.
7. Buttmann M et al. Atypical chronic lymphocytic inflammation with pontocerebellar perivascular enhancement responsive to steroids (CLIPPERS), primary angiitis of the CNS mimicking CLIPPERS or overlap syndrome? A case report. *J Neurol Sci* 2013;324:183–186. doi: 10.3340/jkns.2015.58.5.487
8. Lane C et al. An extended chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids phenotype. *BMJ Case Rep*. 2014 Jun 25;2014 doi: 10.1136/bcr-2014-204117
9. Kollack-Walker S et al. The Role of Neuroimaging in the Assessment of the Cognitively Impaired Elderly. *Neurol Clin*. 2017 May;35(2):231-262. doi: 10.1016/j.ncl.2017.01.010.