

2 例类固醇激素反应性慢性淋巴细胞性炎性反应伴脑桥周围血管异常强化症(CLIPPERS) 并文献复习

黄琳^{1,2}, 沙瑞娟¹, 葛剑青¹, 余传勇¹

摘要: 目的 探讨类固醇激素反应性慢性淋巴细胞性炎性反应伴脑桥周围血管异常强化症(Chronic Lymphocytic Inflammation with Pontine Perivascular Enhancement Responsive to Steroids, CLIPPERS) 临床表现、影像及诊疗经过, 以提高对该病的认识。方法 回顾性分析 2 例 CLIPPERS 综合症的临床表现、影像及诊疗经过。结果 1 例头颅 MRI 示脑干、基底节区、小脑等部位多发长 T₁、稍长 T₂ 病灶, DWI 为稍高或等信号; 1 例头颅 MRI 示脑干、两侧小脑半球片状长 T₁、稍长 T₂ 信号, DWI 右侧病灶低信号, 左侧稍高信号, 两例增强扫描提示病灶呈典型的“胡椒粉”样点状及曲线状强化, 头颅 MRA 或头颈部 CTA 检查均无异常。2 例患者初次使用类固醇激素治疗后症状及影像学均明显好转, 1 例后长期口服激素维持仍然有病情复发, 第二次使用激素冲击后, 长期口服激素及免疫抑制剂维持治疗, 第三次复诊住院, 仅口服硫唑嘌呤, 目前症状及影像学明显好转, 另外 1 例出院 1 月后因肺部感染去世。结论 CLIPPERS 综合征在 MRI 上有典型部位和影像学表现, 使用激素治疗有效也提示 CLIPPERS 综合征可能。CLIPPERS 综合征可能是一种异质性病因的综合征, 而不是一种独立的疾病。

关键词: CLIPPERS; 激素; 头颅 MRI; 曲线状强化

中图分类号: R743

文献标识码: A

Analysis of Chronic Lymphocytic Inflammation with Pontine Perivascular Enhancement Responsive to Steroids (CLIPPERS) in 2 Cases and literatures review HUANG Lin, SHA Ruijuan, GE Jianqing et al. (Department of Neurology, Nanjing Brain Hospital, Nanjing 210029, China)

Abstract: **Objective** To investigate chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids (CLIPPERS) clinical diagnosis, the imaging manifestations and the course of treatment to raise the awareness of the disease. **Methods** To retrospectively analyse clinical diagnosis, the imaging manifestations and the course of treatment of 2 patients with CLIPPERS. **Results** One patient's Brain MRI having long T₁ and slightly longer T₂ signal, not significantly high signal in the DWI, in the brain stem, basal ganglia and cerebellar hemisphere. Another patient had long T₁ and slightly longer T₂ signal, not significantly high signal in the DWI, in the brain stem and cerebellar hemisphere. Two patients' brain MRI with gadolinium foci of enhancement with a curvilinear pattern highly. Theirs' magnetic resonance vascular examination were normal. Theirs' symptoms and imagings had improving significantly after glucocorticosteroid shocking treatment. One patient relapsed with long-term oral prednisone after the second glucocorticosteroid shocking, with long-term oral prednisone and glucocorticosteroids, he had obviously improvement. So far, the patient only uses oral azathioprine, he is well. Another patient died of pneumonia for a week after leaving hospital. **Conclusion** CLIPPERS syndrome has obviously imaging findings on MRI and having to get better after glucocorticosteroid treating, prompting CLIPPERS syndrome may be a syndrome of heterogeneous etiology, not an independent disease.

Key words: CLIPPERS; Glucocorticosteroid; Brain MRI; Enhancement with a curvilinear pattern highly

类固醇激素反应性慢性淋巴细胞性炎症伴脑桥

血管周围强化症(chronic lymphocytic inflammation with Pontine perivascular enhancement responsive to steroids, CLIPPERS) 是一种比较罕见的以类固醇激素治疗、淋巴细胞浸润为主的中枢神经系统慢性炎性疾病^[1]。CLIPPERS 综合征磁共振图像展现一定特点, 尤其 T₁ 增强示脑干、小脑、基底节区、脊髓等部位有明显的均匀斑点、小片状强化(“胡椒粉”改变), 临床可表现为假性球麻痹、复视、肢体无力、小脑性共济失调等。本文通过对南京脑科医院 2 例 CLIPPERS 综合征患者的临床特征、影像学特点、治疗及随访结果进行回顾性分析, 以期增进同行对 CLIPPERS 综合征的认识。

1 临床资料

1.1 病例资料 搜集南京脑科医院 2017 年 10 月至 2021 年 4 月 2 例诊断为 CLIPPERS 综合征患者, 最初发病时间为 2017 年 6 月至 2017 年 9 月, 出现症状至明确诊断时间为 2 y, 1 例男性, 1 例女性, 起病年龄在 48~68 岁, 平均年龄 58 岁。1 例发病前因结核性腹膜炎并发肠梗阻, 切除小肠 60 cm, 术后肠内及肠外营养支持充分; 1 例无诱因。临床

收稿日期: 2021-11-15; 修订日期: 2022-02-16

作者单位: (1. 南京医科大学附属脑科医院神经内科, 江苏 南京 210029; 2. 安徽医科大学第一附属医院, 安徽 合肥 230022)

通讯作者: 余传勇, E-mail: ycy08@hotmail.com

表现为假性球麻痹 2 例,肢体无力 2 例,步态性共济失调 1 例,肢体麻木 1 例,认知功能减退 1 例(见表 1)。

1.2 辅助检查

1.2.1 血液学及脑脊液检测 2 例均行血液(免疫、自身抗体、抗心磷脂抗体、TORCH、系统性小血管炎指标、甲状腺功能、甲状腺抗体、维生素组合、结核感染 T 细胞检测、肿瘤标志物、传染病组合等)及脑脊液检测,包括血及脑脊液中中枢神经系统脱髓鞘疾病检测、中枢神经病原体抗体 21 项检测、自身免疫性脑炎抗体、副肿瘤综合征相关抗体、ADA。1 例脑脊液潘氏试验弱阳性,蛋白 0.7 g/l,其 ESR 53 mm/h,CRP 158.64 mg/l。2 例 T 细胞检测 CD4/CD8 高于正常范围,提示免疫力低下,余未见明显异常指标。

1.2.2 影像学

(1) 病变范围:脑干受累 2 例,脑桥及丘脑同时

受累 1 例,基底节区受累 1 例,双侧小脑受累 2 例。

(2) 信号、强化方式及其他表现:病灶区 T₁WI 呈低信号,T₂WI 呈稍高信号,DWI 低、等或稍高信号,增强扫描均为典型的“胡椒粉”样点状及曲线状强化(见图 1、图 3)。1 例头颅 MRA、1 例头颈部 CTA 正常。

(3) 治疗后对比:类固醇激素甲强龙冲击处理后 2 例症状及影像学明显好转(治疗前见图 1、图 3,治疗后见图 2、图 4);1 例激素冲击后长期口服强的松,复发后再次住院激素冲击处理,后使用激素联合免疫抑制剂长期口服维持,目前仅口服硫唑嘌呤,目前症状及影像学明显好转。1 例初次使用激素治疗后症状及影像学明显改善,出院 1 m 后因肺部感染去世。

(4) 其他:1 例既往有结核性腹膜炎患者,外院行 PET-CT 未见异常。

表 1 2 例患者临床资料

	例 1	例 2
性别	女	男
起病年龄	48 岁	68 岁
诱因	无	无
病程时间	2 y	3 y 余
入住我院次数	1 次	3 次
临床症状	双下肢无力、言语不清、饮水呛咳、反应迟钝	右侧肢体无力、麻木、言语含糊、共济失调、记忆力下降
头颅 MRI + 增强	中脑、脑桥及延髓前缘、两侧小脑半球病变	脑干、基底节区及两侧小脑病变
脑脊液检测	潘氏试验弱阳性,蛋白 0.7 g/L	潘氏试验阴性,蛋白正常
T 细胞亚群检测	CD4/CD8 略高于正常水平	CD4/CD8 略高于正常水平
治疗方案	激素冲击后逐渐减量至小剂量长期维持	第一次:激素冲击并逐渐减量至小剂量长期维持; 第二次:激素冲击并逐渐减量至小剂量联合硫唑嘌呤长期维持 第三次:硫唑嘌呤长期口服
疗效随访	使用激素后症状明显改善, 出院 1 m 后因肺炎去世	使用激素症状明显改善, 目前长期免疫抑制剂症状及影像学明显改善

2 讨论

CLIPPERS 综合征首次在 2010 年被报道^[2],目前国内外有约 60 余例病例,亚洲除中国外仅日本有数例。CLIPPERS 发病年龄分布较广,年龄分布在 13~86 岁^[1],其中以 30~60 岁多见,女性多于男性,本文 2 例患者均在疾病好发年龄段。

pittock 等^[2]提出 clippers 综合征影像学可累及脑桥、小脑、脊髓、基底节区、大脑白质内,且病灶在 DWI 不存在弥散受限。越来越多病例报道发现本病累及部位超过上述范围,例如 Chris 等^[3]报道了 1 例累及皮质且出现癫痫的 clippers 综合征,Saigal 等^[4]发现 CLIPPERS 综合征在 DWI 部分可为高信号。国

内崔丽英教授等^[5]提出扩大范围的 clippers 综合征,文中概括了 CLIPPERS 向下可累及颈胸髓,向上可累及基底节区、丘脑、侧脑室、胼胝体、皮质下、皮质等部位。本文 1 例病例的病灶位于中脑、脑桥及延髓前缘、两侧小脑半球,DWI 部分病灶呈现部分略高信号,另外 1 例病灶位于脑干、基底节区及两侧小脑。

2017 年 Tobin 等^[6]提出的诊断标准从临床表现、MRI、神经病理学三方面分为确诊的和可能的 CLIPPERS,由于脑组织活检是一种有创性操作,在临床诊断实践中不为众多患者接受,Tobin 的诊断标准不适合临床使用。pittock 等^[2]提出仅在无法与其

他疾病鉴别时才考虑行脑组织活检,因此,强调了诊断 CLIPPERS 需要结合病史、查体及辅助检查排除其他疾病的重要性。很多疾病的临床特征及影像学表现与 CLIPPERS 综合征的表现类似,例如颅内硬脑膜动静脉瘘^[7]、原发性中枢神经系统血管炎、自身免疫胶质纤维酸性蛋白星形细胞病、中枢神经系统脱髓鞘疾病(如多发性硬化、视神经脊髓炎、MOG 相关脑脊髓膜炎及同心圆性硬化等)、Bickerstaff 脑干脑炎、脑干肿瘤、副肿瘤综合征、胶质瘤、中枢神经系统淋巴瘤样肉芽肿、中枢神经系统血管炎、系统性免疫疾病如白塞氏病、干燥综合征等,我们称以上类似表现的疾病为 mimics。Taieb 等^[8]的研究总结了不支持 CLIPPERS 的警示征象,也可为排除其他疾病提供新的线索。本文 2 例病例头颅 MRA、头颈部 CTA、血 ANCA 未见异常,血、脑脊液中中枢神经系统脱髓鞘相关检测、副肿瘤综合征抗体、中枢神经系统 21 种病原体、自身免疫性脑炎抗体阴性,PET-CT、血肿瘤标志物、传染病组合正常,使用激素或联合免疫抑制剂后症状及影像学明显改善,可资鉴别以上疾病。与 PITTOCK^[2]的研究结果一致,本文脑脊液结果中 1 例患者蛋白轻度增高,另外 1 例患者蛋白正常。

我们将 CLIPPERS 综合征诊断标准在原有的基础上进行进一步的概括,主要包括以下几方面:(1) 亚急性或者渐进性地出现小脑及脑干受损症状(如构音障碍、共济失调、复视、面部异常感觉等);(2) MRI 平扫上显示特定部位(脑干、小脑及四脑室周围等)斑片状异常信号影,增强出现特征性表现“胡椒粉样”(弥漫斑点状、不规则线样)强化灶,病灶也可向下累及颈胸髓,向上累及基底节区、丘脑、侧脑室、胼胝体、皮质下、皮质等部位;(3) 对类固醇激素治疗十分敏感;(4) 脑病理组织活检示血管周围有明显的淋巴细胞炎症浸润(仅在无法与其他疾病鉴别时才考虑行脑组织活检);(5) 临床上充分排除其他疾病。结合这一标准 2 例病例均可诊断为 CLIPPERS。

目前 CLIPPERS 病因及发病机制并不明确,被广泛认可的是本病可能由免疫或炎症介导发生。支持依据有:(1) 糖皮质激素对 CLIPPERS 综合征有效。在治疗过程中激素减量或过早停用容易症状复发,本文 1 例治疗过程中呈激素依赖性,激素使用后症状及影像学改善,激素停用后症状加重,后长期口服小剂量激素联合口服免疫抑制剂,症状明显改善,后改为单独口服免疫抑制剂,至今未再发作。(2) 组织病理学示血管周围淋巴细胞浸润,主要为 CD3⁺T 和 CD4⁺T 淋巴细胞,可合并有 CD68⁺细胞浸润,神经轴索的损伤^[9],也提示细胞免疫可能介导发病。

本文 2 例患者拒绝脑组织活检。(3) 2 例患者 CD4/CD8 高,提示免疫力低下,其中 1 例患者血沉、CRP 高于正常范围,肿瘤、PET-CT 及 ANCA、自身抗体等风湿性疾病指标正常,提示免疫失衡是可能的发病机制。(4) MéLé 等^[10]报道 1 例 CLIPPERS 患者口服利福平、异烟肼后症状改善,可能就是与利福平抑制 NF- κ B 途径,从而促进 CD4⁺T- $\alpha\beta$ 细胞的 6 个亚群之一的 Th17 分化促进疾病的恢复。这也提示 CLIPPERS 可能为的 TH17 介导的自身免疫性疾病。另外 Boon 等^[11]认为羟化氯喹可以缓解 CLIPPERS 综合征的症状,而羟化氯喹治疗风湿类疾病的机制主要是通过调控 micro RNA590 来影响 TH17 的分化和 IL-17 的分泌。这也为我们在治疗本病除使用激素及神经科常用的免疫抑制剂硫唑嘌呤、甲氨蝶呤、环磷酰胺外提供了新的方向。由此可见,CLIPPERS 综合征的发病机制很大可能由 CD4⁺T 细胞介导参与。如 CLIPPERS 免疫、炎症介质损伤小的微血管可引起脑梗死、颅内微出血,DWI 病灶呈现弥散抑制可得到解释。

本文对进一步了解 CLIPPERS 综合征的诊断标准、发病机制、治疗方法有一定的意义,但也有报道干燥综合征合并有 CLIPPERS^[12],一部分 CLIPPERS 综合征若干年后演变成淋巴瘤^[13]、干燥综合征等,这些也提示 CLIPPERS 综合征可能是一种异质性病因的综合征,而不是一种独立的疾病。

[参考文献]

- [1] Dudesek A. 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 [J]. Clin Exp Immunol, 2014, 175(3): 385-396.
- [2] Pittock SJ, Debruyne J, Krecke KN, et al. Chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids (CLIPPERS) [J]. Brain, 2010, 133(9): 2626-2634.
- [3] Chris L, Rahul P, Robin H. An extended chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids phenotype [J]. BMJ Case Rep, 2014; 2014: 204117.
- [4] Saigal G, Quencer R. Acute lacunar infarcts in CLIPPERS: Is the chronic infiltrative lymphocytic perivascular disease process to blame [J]. J Neuroradiology, 2013, 26(6): 629-635.
- [5] 樊静,戴毅,崔丽英,等. 扩大范围的类固醇激素反应性慢性淋巴细胞性炎症伴脑桥血管周围强化症一例 [J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2018, 25(6): 457-459.
- [6] Tobin WO, Guo Y, Krecke KN, et al. Diagnostic criteria for chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids (CLIPPERS) [J]. Brain, 2017, 140(9): 2415-2425.
- [7] Wallach A, Kister I. Clinical Reasoning: A 63-year-old man with gastroenteritis progressing to stupor and quadriplegia [J]. Neurology,

2020 94(10) : e1107-e1111.

- [8] Taieb G ,Mulero P ,Psimaras D ,et al. CLIPPERS and its mimics: evaluation of new criteria for the diagnosis of CLIPPERS [J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2019 90(9) : 1027-1038.
- [9] Simon NG ,Parratt JD ,Barnett MH ,et al. Expanding the clinical radiological and neuropathological phenotype of chronic lymphocytic inflammation With pontine perivascular enhancement responsive to steroids(CLIPPERS) [J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2012 83(1) : 15-22.
- [10] MeLé N ,Guiraud V ,Labauge P ,et al. Effective antituberculous therapy in a patient with CLIPPERS: New insights into CLIPPERS pathogenesis [J]. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm 2014 24 1(1) : e6.

- [11] Boon L ,Marc A ,David W ,et al. CLIPPERS: Induction and maintenance of remission using hydroxychloroquine [J]. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm 2015 2(1) : e56.
- [12] 刘海林 ,刘 超 ,任向阳 ,等. 原发性干燥综合征合并类固醇激素反应性慢性淋巴细胞性炎症伴脑桥血管周围强化综合征一例 [J]. 中华神经科杂志 2017 50(4) : 301-303.
- [13] Limousin N ,Praline J ,Motica O ,et al. Brain biopsy is required in steroid-resistant patients with chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids (CLIPPERS) [J]. J Neurooncol 2012 107(1) : 223-224.

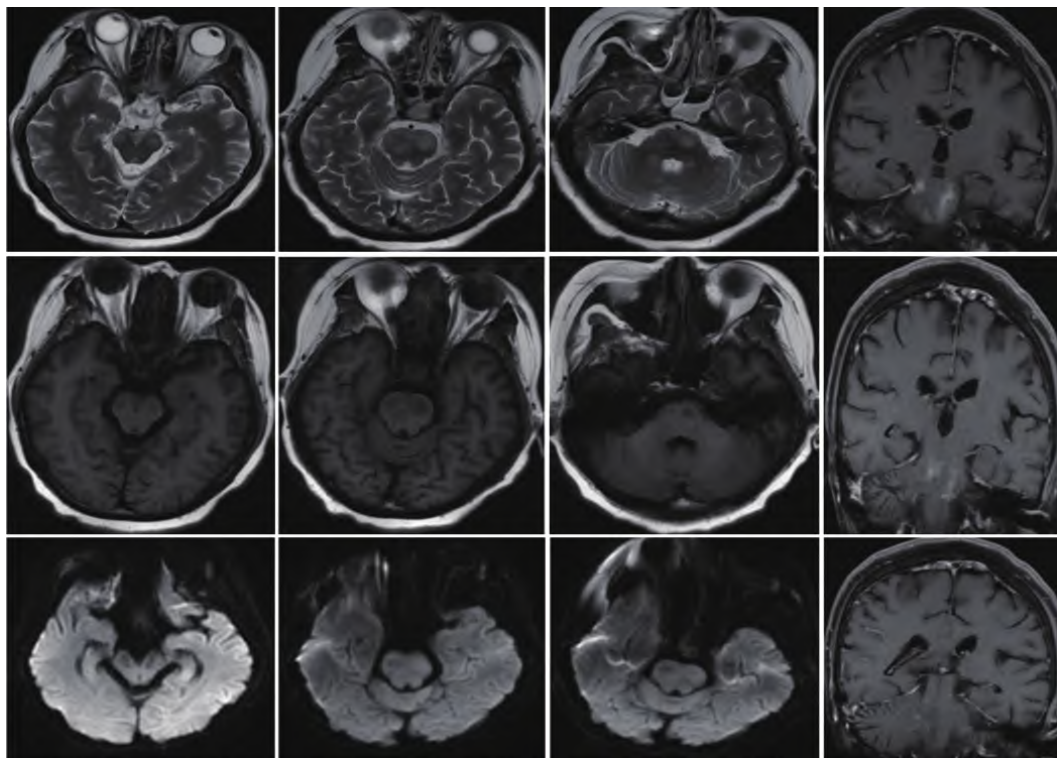


图1 病例1 激素治疗前头颅 MRI 平扫 + 增强

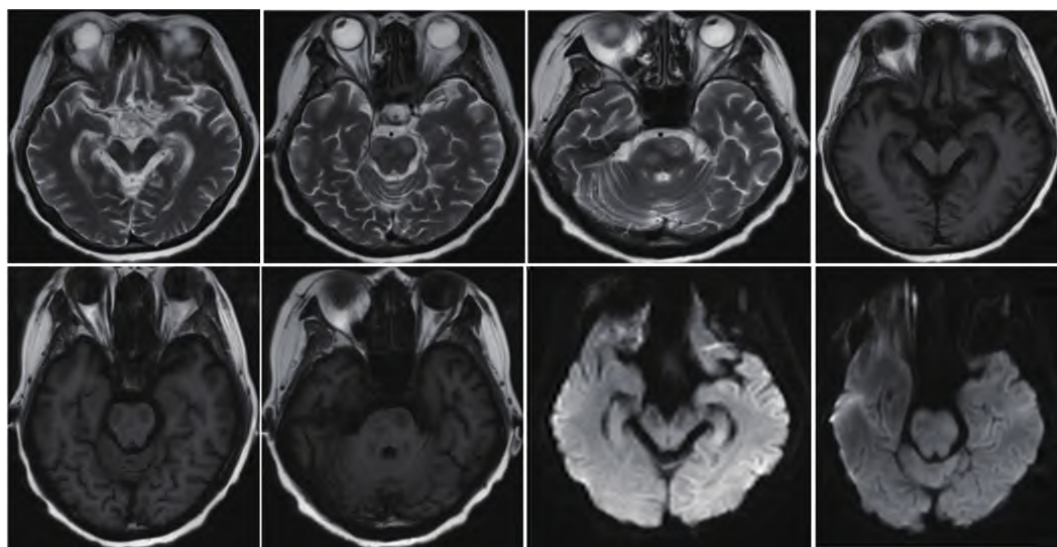


图2 病例1 激素治疗后头颅 MRI 平扫

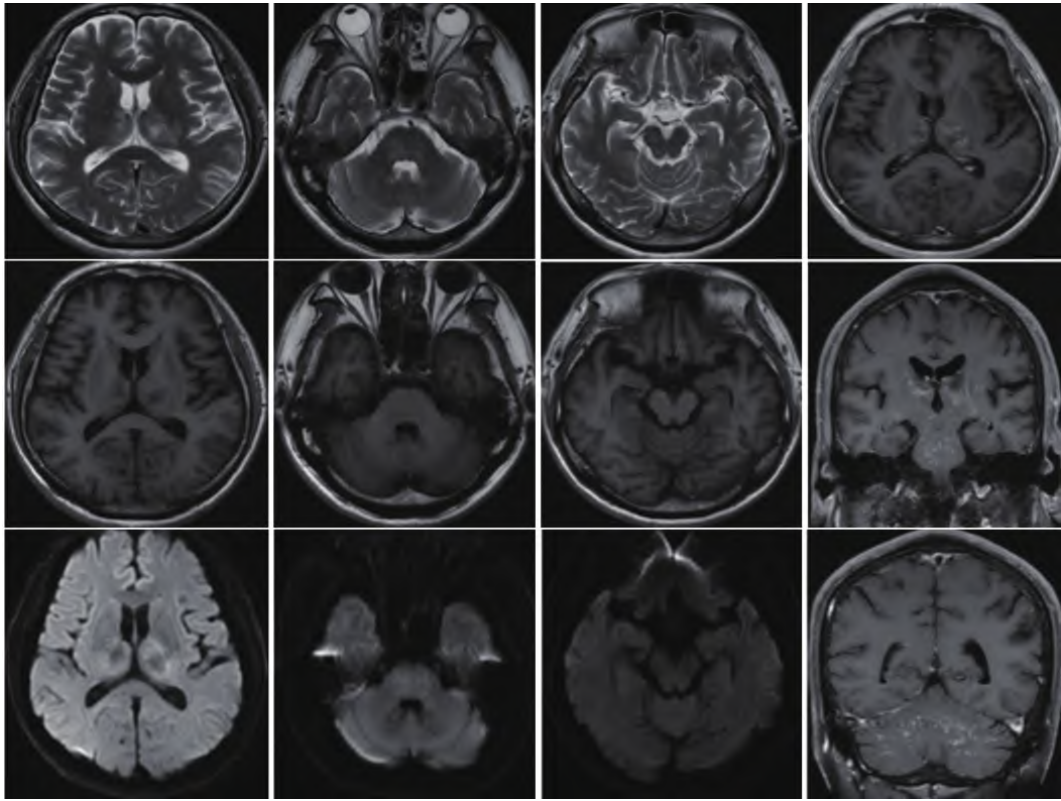


图 3 病例 2 激素治疗前头颅 MRI 平扫 + 增强(T₁ 增强)

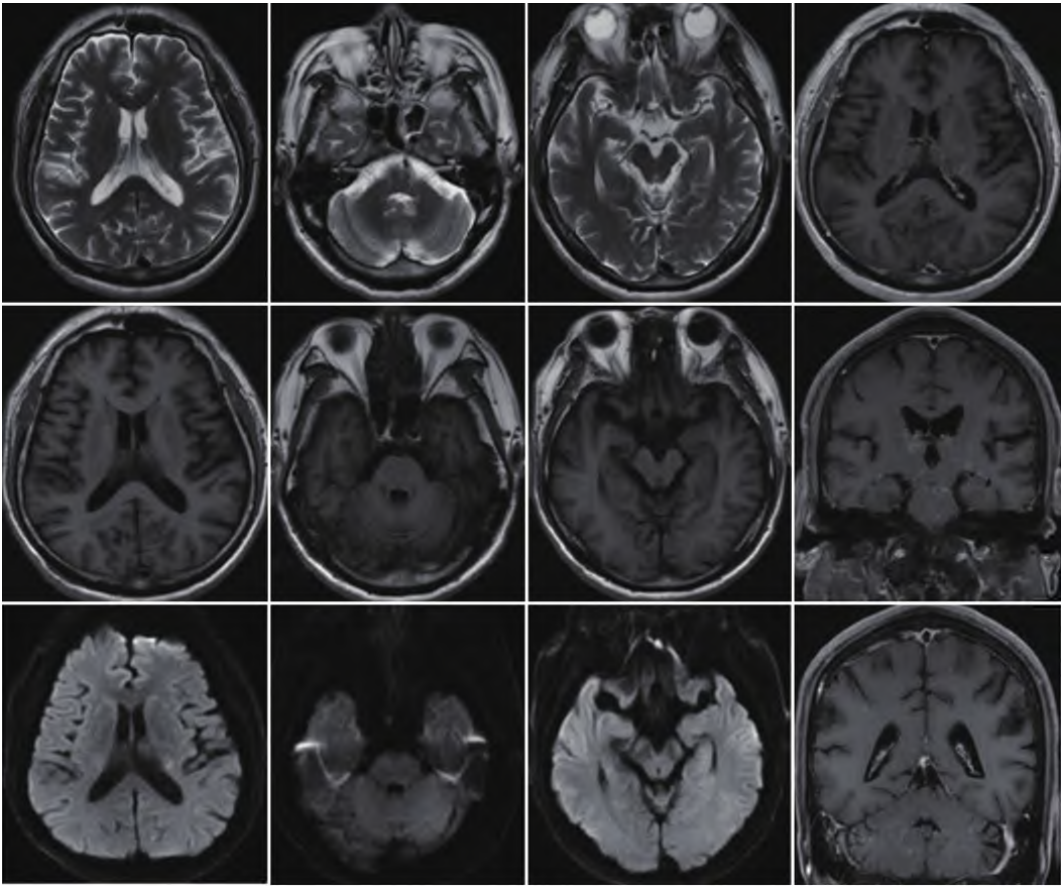


图 4 病例 2 激素治疗后头颅 MRI 平扫 + 增强(T₁ 增强)