

· 病例报告 ·

## Clippers综合征1例报道并文献复习

陶丽媛,唐金荣,武 茜\*

南京医科大学第一附属医院神经内科,江苏 南京 210000

[关键词] Clippers综合征;类固醇激素;炎症;脑桥

[中图分类号] R512.3

[文献标志码] B

[文章编号] 1007-4368(2020)02-283-04

doi:10.7655/NYDXBNS20200229

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)简称Clippers综合征,是一种罕见的可累及大脑多个区域特别是脑干、小脑的中枢神经系统炎症性疾病,它以头颅核磁共振(magnetic resonance imaging, MRI)脑桥“胡椒粉”样斑点状强化和激素反应良好为核心特点。目前,Clippers综合征病因及发病机制仍不清楚,亦缺乏特异性的生物标志物。本文报道本院收治的1例Clippers综合征并文献复习。

### 1 病例资料

患者,男,58岁。因“反复视物成双40 d”入院。患者2018年7月25—26日颅顶受撞击。后陆续发作右眼异物感、视物成双、头晕头痛、牙痛、鼻根部及额中部抽痛、耳鸣、手麻、面部触碰麻木,可自发缓解。视左时实像与虚像间距增大,视右时实像与虚像间距缩小。外院眼科诊断无明显异常。既往体健,吸烟30年,每日20支,饮酒30年,每日200 g。其余无特殊。神志清,视力正常,双侧瞳孔等大等圆,直径约3.0 mm,对光反射灵敏,右视时右眼外展露白7 mm、左眼内收露白4 mm,右视时见双眼粗大水平眼震,左侧嘴角稍低,无构音障碍,软腭上正常,悬雍居中,咽反射对称,双侧转颈、耸肩有力,伸舌居中,无舌肌萎缩及肌纤维颤动。四肢肌力5级,肌张力正常,右下肢腱反射迟钝,两侧巴宾斯基征(+). 额部皮肤触觉右侧较左侧灵敏。轮替试验左上肢稍差,

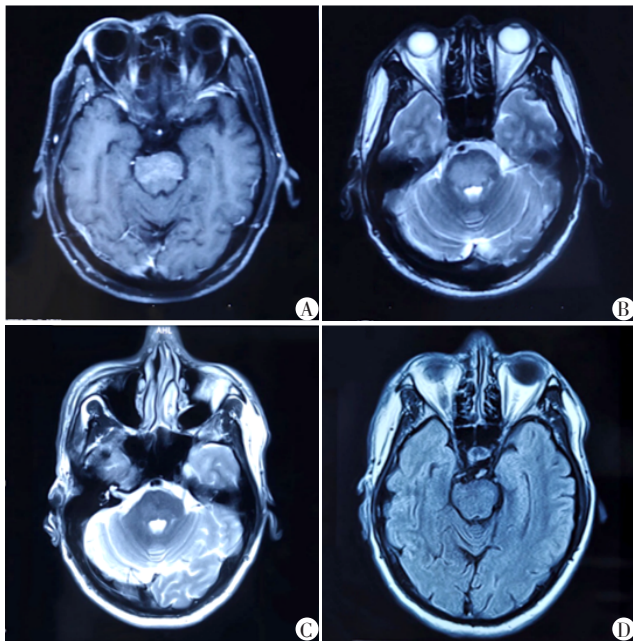
双侧指鼻试验、跟膝胫试验正常。脑膜刺激征(-)。

血尿粪常规、肝肾功能电解质未见明显异常。2018年9月25日脑脊液检测:蛋白定量0.79 g/L,白细胞计数 $1 \times 10^6/L$ ,红细胞计数 $3 \times 10^6/L$ ;次日脑脊液细胞学检查:细胞总数轻度增加,以中性粒细胞为主,尚见小淋巴细胞、少数单核细胞、淋巴样细胞、个别红细胞、吞噬细胞、大量红细胞;输血前8项:乙肝表面抗体、e抗体、核心抗体均为阳性;凝血:D-二聚体0.63 mg/L。2018年9月27日自身抗体检测:抗核抗体阳性,抗核抗体滴度1:320;9月29日血清中枢神经系统脱髓鞘疾病抗体谱及9月30日血液+脑脊液寡克隆带检验:未见异常。外院2018年9月16日头颅MRI示脑桥多发点状高信号病灶(图1),磁敏感加权成像示脑干低信号:含铁血黄素沉积?左侧基底节区腔隙灶;脑内多发斑块状缺血性白质病变(改良Fazekas 2级);鼻窦黏膜轻度增厚(图1)。2018年9月27日头颅MRI示:脑桥内多发结节状强化灶,考虑脑白质脱髓鞘病变可能,视神经脊髓炎?双侧额顶叶及侧脑室旁白质内变性灶,Fazekas 2级(图2)。2019年4月17日头颅MRI示:脑桥内多发结节状强化灶,与前片MRI相比强化范围略缩小,强化程度稍减低。两侧额颞叶皮层多发斑片稍长T2异常信号,较前相仿(图3)。

2018年9月26日起,予甲泼尼龙冲击治疗( $160 \text{ mg} \times 3 \text{ d}$ ),29日改为泼尼松60 mg继续治疗,10月9日出院,嘱醋酸泼尼松片每天1次,每次50 mg。以后每周的日剂量减10 mg直至每日5 mg维持。为对抗激素不良反应,予奥美拉唑、碳酸钙、氯化钾等药物治疗。随访患者2018年10月14日病情明显好转。10月31日,门诊复诊,视物成双、行走不稳、不

[基金项目] 江苏省重大招标项目(BS2006007)

\*通信作者(Corresponding author),E-mail:tomatowq@163.com



A: 朝阳医院2018年9月5日MRI增强T1加权相; B: MRI平扫T2加权相; C: 天坛医院2018年9月16日MRI平扫T2加权相; D: MRI平扫水抑制成像。

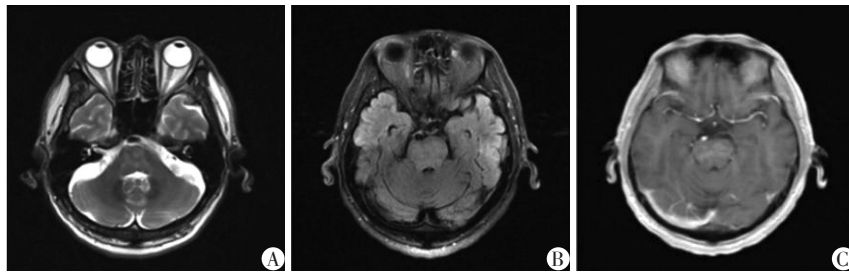
图1 MRI脑桥多发点状高信号病灶

自主流泪及面部感觉异常完全缓解,查体眼球运动正常,右视时未见露白及眼震。2019年4月16日再次复诊,未停用激素并且未再次复发,影像学检查提示病灶有消退趋势。

## 2 讨论

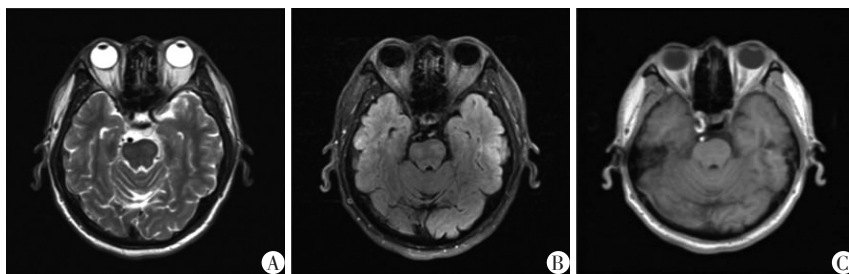
### 2.1 发病机制

关于 Clippers 综合征发病机制, Weng 等<sup>[1]</sup>报道乙肝病毒感染可引起中枢神经系统自身免疫反应。病灶对糖皮质激素敏感,减量或停止治疗后复发。本例患者输血前8项示乙肝病毒一过性感染与该机制相符。Pittock 等<sup>[2]</sup>提出器官特异性自身免疫,靶自身抗原定位于血管周围区域,从而导致血管周围炎症反应。一些患者血清中IgE水平升高,提示发病机制可能与过敏反应有关。Ma 等<sup>[3]</sup>发现一些人类疱疹病毒第四型(epstein-Barr virus, EBV)编码的潜在蛋白,如EBV核抗原(epstein-Barr nuclear antigens, EBNA),与宿主蛋白(如神经元蛋白 *α*-synNucin)具有线性和功能同源性。机体对EBV免疫



本院2018年9月27日, A: T2加权相; B: 水抑制成像; C: 增强扫描。

图2 头颅MRI示脑干多发点状高信号病灶



本院2019年4月17日, A: T2加权相; B: 水抑制成像; C: 增强扫描。

图3 头颅MRI示脑干多发点状高信号病灶,强度较前减弱

的同时可能过度免疫自身同源性蛋白。石中南等<sup>[4]</sup>提到单纯疱疹病毒感染后引起边缘结构强烈的炎症反应,表达抗N-甲基-D-天门冬氨酸受体抗原的部位暴露于免疫系统,破坏中枢神经系统的免疫耐受,引发自身免疫反应。Hou 等<sup>[5]</sup>提出抗结核治疗对 Clippers 综合征是有效的。利福平可以抑制Th17的分化和功能,提示 Clippers 综合征可能是Th17介

导的自身免疫疾病。本例患者抗核抗体阳性,滴度1:320,较为符合该种机制,应当根据患者病情行进一步检测。倘若患者病情的缓解与加重伴随抗核抗体的滴度变化,该方向或许可以成为一个治疗的监测指标。血管病因已经被提议作为 Clippers 综合征的病因, Tobin 等报告<sup>[6]</sup>该例患者出现血管梗死,并且发现大、小血管均有异常。

## 2.2 症状学

### 2.2.1 常见症状

Clippers 综合征的临床症状多变,最主要的特征是小脑和脑干综合征的亚急性发作,Dudsek 等<sup>[7]</sup>报道病变可能会进一步延伸到脊髓、幕上、丘脑、基底节、内囊、胼胝体和脑白质等结构。最常见的症状是共济失调,亦可表现为构音障碍、复视、面部感觉的改变或刺痛、假性延髓感染、头晕、恶心、眼球震颤、感觉缺失、痉挛状态、眼球运动障碍、癫痫和认知功能障碍<sup>[8-10]</sup>。本例患者首发症状为复视及面部的刺痛感。水平眼球运动障碍作为初始表现比较少见,但本例患者查体时即发现其有粗大水平眼震,其症状可能与双侧桥脑内侧纵束及桥脑旁网状结构的受累有关。另外,本例患者的头颅MRI示双侧额顶叶及侧脑室旁白质内变性灶,而弥漫性白质病变可能与Clippers综合征有关,患者表现为记忆障碍、精神错乱和情绪失控,然而此例患者尚未表现这样的症状,故须警惕患者病情发展时的上述变化。

### 2.2.2 罕见症状

Clippers 综合征还表现为中枢神经系统外病变,Syed 等<sup>[11]</sup>发现CD4<sup>+</sup>T细胞炎性增殖累及皮肤以及引发多发肺部及皮肤病变。

## 2.3 影像学

Clippers 综合征患者MRI增强较为均匀,T2加权相和FLAIR相上表现为轻到中度增强。Tobin 等<sup>[6]</sup>发现该病以桥脑和小脑为中心的点状双侧强化,可延伸到大脑的白质和深部脑结构,没有水肿征象。本例患者头颅MRI示脑桥内多发结节状强化灶,符合该病头颅MRI脑血管周围增强病变这一特点。

## 2.4 实验室检查

Hoftberger 等<sup>[12]</sup>学者报道神经病理学检查显示血管周围淋巴细胞浸润主要由CD4<sup>+</sup>T细胞、CD8<sup>+</sup>T细胞、巨噬细胞、小胶质细胞和少量浆细胞组成。并且CD4<sup>+</sup>T细胞的增殖在Clippers综合征中发挥主要作用。本例患者脑脊液细胞学检查符合上述报道。Syed 等<sup>[11]</sup>报道Clippers综合征病变累及皮肤,进行皮肤活检显示海绵状、胞吐、界面改变,真皮组织可见淋巴细胞聚集,通常在血管周围,从稀疏到紧密不等。Joshi 等<sup>[13]</sup>发现Clippers综合征患者经甲泼尼龙冲击治疗后,脑脊液IL-6水平明显升高。

## 2.5 诊断与鉴别诊断

关于Clippers综合征的诊断,曾有报道及总结:  
①脑干相关体征和症状的发展;②脑干、小脑或脊髓MRI呈“胡椒面”样增强,无环强化或肿块效应;

③血管周围淋巴细胞(以巨噬细胞成分变化为主的T细胞)浸润,白质和灰质均可受累,无脱髓鞘或血管炎;④类固醇治疗有明显改善,但随着类固醇剂量的减少,复发可能性很大;⑤脑活检组织病理学确认;⑥排除鉴别诊断<sup>[2,6,8]</sup>。

鉴别诊断对Clippers综合征十分重要。Ohta 等<sup>[14]</sup>报道称Clippers综合征患者在对类固醇治疗有反应后,出现了边缘性脑炎。故诊断时必须谨慎排除中枢神经系统炎症性疾病。有学者认为Clippers综合征可能是中枢神经系统淋巴瘤的先兆,然而不能排除原发性中枢神经系统淋巴瘤(primary central nervous system lymphoma, PCNSL),因为PCNSL患者可能有不典型的放射学表现,并且可能对类固醇反应良好<sup>[5]</sup>。除此之外,鉴别诊断还应包括B细胞淋巴瘤、系统性T细胞淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤、淋巴瘤样肉芽肿病、感染、神经结节病、原发性脑血管炎、Neuro-Behet's病、Sjgren综合征、多发性硬化、中枢神经系统组织细胞增生症、急性播散性脑脊髓炎、双侧脑干脑炎、Bickerstaff脑干脑炎、其他炎症性脱髓鞘性中枢神经系统疾病、脑干肿瘤和副肿瘤、胶质瘤、伴中枢神经系统受累的干燥综合征等<sup>[6]</sup>。

## 2.6 治疗

Clippers 综合征的临床症状呈亚急性、进展性和间歇性,Joshi 等<sup>[13]</sup>认为早期认识和治疗诊治该病可降低发病率和病死率、降低后遗症的严重程度。

### 2.6.1 常规治疗

本例患者采取甲泼尼龙冲击治疗及口服泼尼松减量+维持治疗。Hou 等<sup>[5]</sup>学者称Clippers综合征初期发作和恶化的治疗方法包括大剂量静脉滴注甲泼尼龙(1 g/d×5 d),后长期口服皮质类固醇(>20 mg/d),维持缓解和防止复发,停用导致复发。

### 2.6.2 免疫抑制剂

临床加用免疫抑制剂减少不良反应,延缓病情进展,防止复发<sup>[15]</sup>,甲氨蝶呤和利妥昔单抗很有希望被临床应用。Hou 等<sup>[5]</sup>发现当甲泼尼龙减少到20 mg/d时,硫唑嘌呤(100 mg/d)可被作为皮质激素的保留剂。同时单用硫唑嘌呤可能也是维持缓解的有效方法。

### 2.6.3 来氟米特

用来氟米特控制Clippers综合征具有良好的相对预后<sup>[5]</sup>。来氟米特是用于治疗类风湿关节炎药物的活性代谢物,可逆地抑制了二氢山梨酸脱氢酶,影响嘧啶代谢从而调节T细胞。而T细胞在Clippers综合征的发病机制中起着重要作用。

#### 2.6.4 干扰素 $\beta$ -1a

Dudesek 等<sup>[7]</sup>发现干扰素 $\beta$ -1a(interferon $\beta$ -1a, IFN $\beta$ -1a)可替代免疫抑制剂,降低复发频率,减少神经后遗症,并允许糖皮质激素改为低剂量口服(30 mg/2 d)。IFN $\beta$ -1a属于一大类分泌蛋白,参与防御病毒感染、调节细胞生长和调节免疫反应,可以减少T细胞的增殖和迁移,抑制T细胞介导的免疫反应。

#### 2.6.5 其他

Hou 等<sup>[5]</sup>报道1例成功使用羟基氯喹 200 mg 每日2次诱导和维持缓解4年的病例。该例抗结核治疗后2个月症状改善,18个月完全缓解。Hou 等<sup>[5]</sup>报道左旋多巴联合肉毒素注射治疗 Clippers 综合征伴震颤的患者可能有效。

#### 2.7 转归

Clippers 综合征不经治疗的临床病程应是复发-缓解-复发-残余神经后遗症,病情呈进行性恶化<sup>[8]</sup>。Hou 等<sup>[5]</sup>报道2例认知功能障碍患者随着时间的推移出现小脑和脑桥的脑萎缩,提示该疾病的神经退行性特征。疾病的复发亦可导致炎性血管闭塞、基底节区多发性急性腔隙性梗塞。

目前,对 Clippers 综合征的诊治仍缺乏统一的指南,故仍需要更多有关类固醇保留剂及类固醇激素作用的研究。考虑到多种药物的多重不良反应,临床上患者仍多单用皮质类固醇维持缓解。该病可累及皮肤提示皮肤活检可能是另一个诊断方式,可提供组织病理学证据。治疗前后 IL-6 水平的变化提示脑脊液 IL-6 水平可能成为 Clippers 综合征活动的一种新的生物标志物。疾病的转归是否与治疗方案相关,存在一定的争议。

#### [参考文献]

[1] WENG C F, CHAN D C, CHEN Y F et al. Chronic hepatitis B infection presenting with chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids (CLIPPERS): a case report [J]. J Med Case Rep, 2015, 9: 266

[2] PITTOCK S J, DEBRUYNE J, KRECKE K N, et al. Chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids (CLIPPERS) [J]. Brain, 2010, 133(9): 2626-2634

[3] MA Y, SUN X, LI W, et al. Chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids (CLIPPERS) with intracranial Epstein-Barr virus infection: A case report medicine [J]. Baltimore,

2016, 95(46): e5377

[4] 石中南, 郑 帆. 单纯疱疹病毒脑炎继发抗-N-甲基-D天门冬氨酸受体脑炎1例[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2019, 39(8): 1245-1247

[5] HOU X, WANG X, XIE B, et al. Horizontal eyeball akinesia as an initial manifestation of CLIPPERS: case report and review of literature [J]. Medicine (Baltimore), 2016, 95(34): e4640

[6] TOBIN W O, GUO Y, KRECKE K N, et al. Diagnostic criteria for chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids (CLIPPERS) [J]. Brain, 2017, 140(9): 2415-2425

[7] 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 [J]. Clin Exp Immunol, 2014, 175(3): 385-396

[8] BERKMAN J, FORD C, JOHNSON E, et al. Misdiagnosis: CNS Erdheim-Chester disease mimicking CLIPPERS [J]. Neuroradiol J, 2018, 31(4): 399-402

[9] SYMMONDS M, WATERS P J, KÜKER W, et al. Anti-MOG antibodies with longitudinally extensive transverse myelitis preceded by CLIPPERS [J]. Neurology, 2015, 84(11): 1177-1179

[10] 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 [J]. Mult Scler Relat Disord, 2018, 20: 159-163

[11] SYED N M, AHMAD I N, KHAN A B, et al. CLIPPERS: Cutaneous manifestations [J]. Mult Scler Relat Disord, 2018, 20: 28-29

[12] HOFTBERGER R, LASSMANN H. Immune-mediated disorders [J]. Handb Clin Neurol, 2017, 145: 285-299

[13] JOSHI K, GOLDEN T, GHAZALA S. CLIPPERS: an increasingly recognized chronic inflammatory central nervous system disorder [J]. Am J Med, 2019, 132(2): e35-e36

[14] OHTA Y, GOLDEN T, GHAZALA S, et al. Chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids (CLIPPERS) with limbic encephalitis [J]. Intern Med, 2017, 56(18): 2513-2518

[15] WANG X, HUANG D, HUANG X, et al. Chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids (CLIPPERS): a lymphocytic reactive response of the central nervous system? A case report [J]. J Neuroimmunol, 2017, 305: 68-71

[收稿日期] 2019-06-19