

皮质受累 CLIPPERS 综合征一例

沈发秀 笄宇威 陈海

【关键词】 CLIPPERS 综合征(非 *MeSH* 词); 大脑皮质; 病例报告

【Key words】 CLIPPERS syndrome (not in *MeSH*); Cerebral cortex; Case reports

CLIPPERS syndrome with cerebral cortex lesions: one case report

SHEN Fa-xiu, DA Yu-wei, CHEN Hai

Department of Neurology, Xuanwu Hospital, Capital Medical University, Beijing 100053, China

Corresponding author: DA Yu-wei (Email: dayuwei100@hotmail.com)

This study was supported by National Key Research and Development Program Precision Medicine Research Key Special Project of China (No. 2017YFC0907705).

Conflicts of interest: none declared

患者 男性, 17 岁。主因头晕头痛伴四肢乏力 2 个月, 于 2012 年 6 月 20 日入院。患者于 2 个月前无明显诱因出现头晕头痛伴四肢乏力, 自诉站立、行走不稳, 易跌倒, 症状持续加重, 偶有饮水呛咳、言语不利, 无肢体麻木或疼痛症状。曾于村卫生室就诊, 予布洛芬(具体剂量不详)口服, 因症状渐进性加重至我院就诊, 以“颅内病变待查?”收入院。患者自发病以来, 精神一般, 睡眠欠佳, 大小便正常, 体重未见明显减轻。个人史、既往史、家族史无特殊。体格检查: 体温 36.2 °C, 心率 70 次/min, 自主呼吸 18 次/min, 血压 106/70 mm Hg (1 mm Hg = 0.133 kPa)。心、肺、腹部检查无明显异常。神经系统检查: 神志清楚, 言语流利; 眼球向右移动可见持续性眼震, 咽反射减弱, 其余脑神经检查无异常。双上肢肌力 5 级、双下肢 4 级, 四肢肌张力增高, 以右下肢显著; 四肢腱反射活跃, 髌阵挛、踝阵挛阳性; 双侧 Hoffmann 征、Babinski 征阳性, 双侧指鼻试验、跟-膝-胫试验欠稳准, 深浅感觉正常。实验室检查各项指标均未见明显异常。影像学检查: 入院后头部 MRI 可见脑桥、中脑、双侧小脑、左侧额顶叶皮

质多发斑片状或点状异常强化信号(图 1)。综合临床表现与影像学特点, 明确诊断为激素反应性慢性炎症性淋巴细胞性脑桥血管周围强化(CLIPPERS)综合征。经静脉滴注甲泼尼龙 500 mg/d × 5 d, 后序贯口服醋酸泼尼松(规格: 5 mg) 80 mg/d × 7 d, 入院 10 d 后头部 MRI 检查斑点状强化灶基本消失(图 2)。患者共住院 12 d, 出院时头晕头痛症状消失, 右下肢肌力 4 级, 其余肢体肌力均达 5 级, 四肢肌张力稍高, 其余体征较入院时无明显改善。出院后继续口服醋酸泼尼松 80 mg/d × 7 d、60 mg/d × 7 d, 减至 40 mg/d 时复诊, 症状与体征较出院时大致相同, 嘱其继续口服醋酸泼尼松 40 mg/d × 60 d, 未再复诊, 且逐渐自行减药, 于 2013 年 3 月停药。停药后 3 个月复发, 其症状与首次发作相似, 2013 年 6 月 24 日再次入院, 仍予以甲泼尼龙 500 mg/d 静脉滴注, 连续冲击治疗 7 d 后头晕头痛症状消失、乏力基本缓解, 共住院 8 d。出院后继续规律序贯口服醋酸泼尼松 80 mg/d × 7 d、60 mg/d × 7 d、40 mg/d × 7 d, 未再复诊, 并自行减至 20 mg/d, 维持 4 年余至 2017 年 8 月自行停药。2 个月后再发入院, 体格检查: 神志清楚, 构音障碍, 言语不清, 记忆力、计算力、执行力均减退, 反应迟钝; 神经系统检查与前两次入院大致相同。头部 MRI 显示大脑皮质、双侧海马不同程度萎缩, 双侧颞角增宽, 脑桥及小脑多发斑点状强化病灶(图 3)。治疗方案改为甲泼尼龙 1 g/d 静脉滴注, 冲击治疗 5 d 后症状与体征改善, 共住院 8 d。出

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2019.04.013

基金项目: 国家重点研发计划精准医学研究重点专项项目(项目编号: 2017YFC0907705)

作者单位: 100053 北京, 首都医科大学宣武医院神经内科

通讯作者: 笄宇威, Email: dayuwei100@hotmail.com

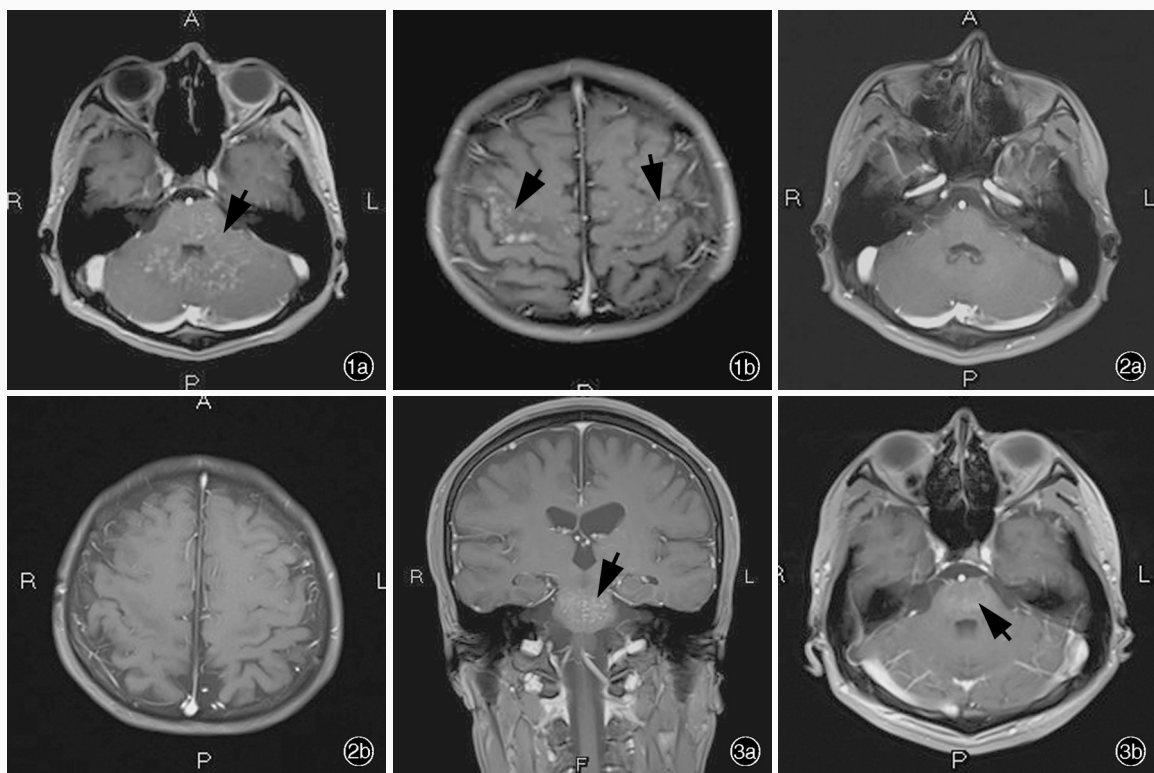


图1 头部横断面增强T₁WI所见(2012年6月21日) 1a 脑桥、双侧小脑多发斑片状或点状高信号(箭头所示) 1b 额顶叶皮质多发斑点状高信号(箭头所示) **图2** 激素冲击治疗后头部横断面增强T₁WI所见(2012年6月30日) 2a 脑桥、双侧小脑多发斑片状及点状高信号基本消失 2b 额顶叶皮质多发斑点状高信号基本消失 **图3** 头部MRI增强扫描所见(2017年10月23日) 3a 冠状位增强T₁WI可见大脑皮质、双侧海马不同程度萎缩,双侧颞角增宽,脑桥多发斑点状高信号(箭头所示) 3b 横断面增强T₁WI显示脑桥及小脑片状及斑点状高信号(箭头所示)

Figure 1 Head axial contrast-enhanced T₁WI (June 21, 2012) findings Multiple patchy or spot-like high-intensity signals in pons and bilateral cerebellum could be seen (arrow indicates, Panel 1a). Multiple spot-like high-intensity signals in frontal parietal cortex could be seen (arrows indicate, Panel 1b). **Figure 2** Head axial contrast-enhanced T₁WI (June 30, 2012) findings after hormone therapy Multiple patchy or spot-like high-intensity signals in pons and bilateral cerebellum apparently disappeared (Panel 2a). Multiple spot-like high-intensity signals in frontal parietal cortex apparently disappeared (Panel 2b). **Figure 3** Head contrast-enhanced MRI (October 23, 2017) findings Coronal contrast-enhanced T₁WI showed atrophy of cerebral cortex and bilateral hippocampus, widening of bilateral temporal horns, multiple spot-like lesions in pons (arrow indicates, Panel 3a). Axial contrast-enhanced T₁WI showed multiple patchy and spot-like high-intensity signals in pons and bilateral cerebellum (arrow indicates, Panel 3b).

院时四肢肌力正常,构音障碍明显好转,其余体征未见明显改善。出院后仍规律序贯口服醋酸泼尼松 60 mg/d × 7 d、40 mg/d × 7 d,至 20 mg/d 维持治疗 2 个月,电话随访并嘱其药量减至 15 mg/d 长期规律服用,随访至今未复发。

讨 论

Pittock 等^[1]于 2010 年首次报告一种可治性的、以脑干受累为主的、具有特征性影像学改变的中枢神经系统炎症性病变,并首次将其命名为 CLIPPERS 综合征。该病至今共报道约 60 例,临床表现存在异质性,多为亚急性发病,可伴有特征性共济失调、构音障碍、复视、面部感觉异常等脑干、小脑及脑神经受累症状与体征,亦可出现认知功能

障碍、锥体束及脊髓损伤等症状。其影像学特点为 MRI 可见脑桥呈“胡椒粉”样斑点状强化病灶。关于该病的临床诊断需满足以下几点:(1)呈亚急性渐进性的脑干、小脑受损症状,如共济失调、构音障碍、复视、面部感觉异常等。(2)头部 MRI 可见累及脑干、小脑的典型的“胡椒粉”样斑点状、线状强化病灶。(3)对糖皮质激素治疗反应敏感。(4)脑组织活检可见血管周围明显的 T 淋巴细胞浸润性炎症反应。(5)排除其他可能的疾病^[2]。值得注意的是,脑组织活检并非诊断 CLIPPERS 综合征的必要条件,考虑到 CLIPPERS 综合征病灶主要位于脑干,Pittock 等^[1]建议可以通过无创性检查和最低程度的有创性检查对患者病情进行综合评估,进而尝试作出明确诊断。

该例患者为青少年男性,呈亚急性发病,临床主要表现为头晕头痛,肢体乏力,体格检查有明显的锥体束征及小脑体征,糖皮质激素冲击治疗后临床症状显著缓解,MRI亦提示病灶较治疗前明显减少,临床特点高度相符。在完善相关检查排除其他疾病如多发性硬化(MS)、临床孤立综合征(CIS)、中枢神经系统淋巴瘤(CNSL)、神经结节病等疾病后明确诊断为 CLIPPERS 综合征。与既往报道的典型病例不同的是,该例患者未出现面部麻木等感觉异常,发病时 MRI 即可见额顶叶皮质斑点状强化病灶,病程中逐渐出现认知功能下降及大脑皮质萎缩征象。

虽然 CLIPPERS 综合征是以脑桥受累为主,但是对既往影像学及病例报告的回顾分析表明,最典型的病变部位并非固定于脑桥^[1,3-6],亦可延伸至邻近结构,如小脑、中脑、基底节、胼胝体、脊髓或皮质。但发病即伴皮质受累的病例较为少见,近期 Okune 等^[7]报告 1 例以癫痫发作为首发症状的皮质受累的 CLIPPERS 综合征病例,国内尚无文献报道,我们报告的该例患者发病即伴额顶叶皮质局灶性斑点状强化病灶,经甲泼尼龙冲击治疗后病灶数目明显减少,提示 CLIPPERS 综合征可以解释该病变。既往报道在长期随访中发现,即使头部 MRI 病灶消失,部分患者仍会出现不可逆性小脑、中脑萎缩,甚至全面性脑萎缩^[5,8]。Veerapandiyan 等^[9]曾报告 1 例 10 岁女性患儿 6 年的随访结果,发现随着 CLIPPERS 综合征的复发,大脑皮质可受累,且临床表现逐渐加重。值得注意的是,脑组织活检除特征性血管周围炎性浸润外,也证实存在轴索损害^[5]。在该例患者长达 6 年的随访中,头部 MRI 可见大脑皮质呈渐进性萎缩,可能与慢性进行性轴索损害有关,也可以解释临床表现的逐渐出现以及加重的认知功能障碍。

糖皮质激素或其他免疫抑制剂对 CLIPPERS 综合征均有效,若糖皮质激素较早减量则极易复发。随着激素剂量的递减,患者症状可能会逐渐加重,因此可能需要长期服用激素或加用其他免疫抑制剂。既往文献报道,糖皮质激素联合利妥昔单抗、甲氨蝶呤、环磷酰胺、羟化氯奎等免疫抑制剂^[6,10-13]可有效缓解临床症状,改善影像学特征。虽然该例患者多次复发,但对糖皮质激素治疗依然敏感,由于采用单一剂量的糖皮质激素治疗即能改善其症状,且长期规律服用小剂量激素后不再发作,故未

启用其他免疫抑制剂治疗。

虽然糖皮质激素治疗 CLIPPERS 综合征的疗效肯定,但目前尚缺乏大样本随机对照临床研究,对于激素依赖性 CLIPPERS 综合征患者延长糖皮质激素和免疫抑制剂治疗能否预防复发,尚待长期随访研究证实;延长激素使用时间尚无可参考的统一标准,而且对于免疫抑制剂的选择、服药时间和剂量等均需进一步探讨。神经科医师应了解该病多样的临床表现和影像学特点,做出正确诊断,以便及早治疗,以期获得理想的疗效,改善患者预后。

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] Pittock SJ, Debruyne J, Krecke KN, Giannini C, van den Aemele J, De Herdt V, McKeon A, Fealey RD, Weinschenker BG, Aksamit AJ, Krueger BR, Shuster EA, Keegan BM. Chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids (CLIPPERS) [J]. *Brain*, 2010, 133:2626-2634.
- [2] Wang JT, Sui SH, Dong LH, Xin H, Zheng JP, Liu Q, Wang SS. CLIPPERS syndrome: a case report and literature review [J]. *Zhongguo Shen Jing Jing Shen Ji Bing Za Zhi*, 2016, 42: 121-123.[王金涛, 隋世华, 董丽华, 辛华, 郑加平, 刘庆, 王珊珊. CLIPPERS 综合征 1 例报告并文献复习[J]. *中国神经精神疾病杂志*, 2016, 42:121-123.]
- [3] Duprez TP, Sindic CJ. Contrast-enhanced magnetic resonance imaging and perfusion-weighted imaging for monitoring features in severe CLIPPERS[J]. *Brain*, 2011, 134(Pt 8):E184.
- [4] Hillesheim PB, Parker JR, Parker JC Jr, Escott E, Berger JR. Chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids following influenza vaccination[J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2012, 136:681-685.
- [5] Simon NG, Parratt JD, Barnett MH, Buckland ME, Gupta R, Hayes MW, Masters LT, Reddel SW. 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, 83:15-22.
- [6] Kastrup O, van de Nes J, Gasser T, Keyvani K. Three cases of CLIPPERS: a serial clinical, laboratory and MRI follow-up study [J]. *J Neurol*, 2011, 258:2140-2146.
- [7] Okune S, Ishii K, Ouchi S, Sakakura K, Matsuda M, Tamaoka A. 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.
- [8] Taieb G, Duflos C, Renard D, Audoin B, Kaphan E, Pelletier J, Limousin N, Tranchant C, Kremer S, de Sèze J, Lefaucheur R, Maltête D, Brassat D, Clanet M, Desbordes P, Thouvenot E, Magy L, Vincent T, Faillie JL, de Champfleury N, Castelnovo G, Eimer S, Branger DF, Uro-Coste E, Labauge P. Long-term outcomes of CLIPPERS (chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids) in a consecutive series of 12 patients [J]. *Arch Neurol*, 2012, 69:847-855.
- [9] Veerapandiyan A, Chaudhari A, Deo P, Ming X. Chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids (CLIPPERS): a pediatric

- case report with six year follow-up[J]. Mult Scler Relat Disord, 2017, 17:95-98.
- [10] Cipriani VP, Arndt N, Pytel P, Reder AT, Javed A. Effective treatment of CLIPPERS with long-term use of rituximab[J]. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm, 2018, 5:E448.
- [11] Tan BL, Agzarian M, Schultz DW. CLIPPERS: induction and maintenance of remission using hydroxychloroquine[J]. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm, 2015, 2:E56.
- [12] Mélé N, Guiraud V, Labauge P, Oppenheim C, Mas JL, Taieb G. Effective antituberculous therapy in a patient with CLIPPERS: new insights into CLIPPERS pathogenesis [J]. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm, 2014, 1:E6.
- [13] Gabilondo I, Saiz A, Graus F, Villoslada P. Response to immunotherapy in CLIPPERS syndrome [J]. J Neurol, 2011, 258:2090-2092.

(收稿日期:2019-03-01)

第六届中国痴呆与认知障碍学术会议通知

由中华医学会和中华医学会神经病学分会主办、中华医学会神经病学分会痴呆与认知障碍学组承办的第六届中国痴呆与认知障碍学术会议拟定于2019年5月10-12日在北京市召开。

本次会议重点内容包括轻度认知损害早期识别方法,不同痴呆亚型神经心理学特点与最新研究进展,认知功能障碍神经影像学最新研究进展,认知功能障碍性疾病最新临床诊断与治疗指南解读,神经变性病痴呆的病因及病理研究进展,痴呆病例分析及讨论,痴呆患者情绪及精神行为学症状的治疗与管理,痴呆患者认知功能筛查与评价方法,痴呆遗传学研究进展,痴呆诊断外周标志物研究进展,痴呆患者康复与护理策略、痴呆临床资料的数据统计与分析等。

1. 征文内容 痴呆与认知功能障碍相关诊断与治疗、预防、康复、护理、新技术与新方法等的临床与基础研究。

2. 征文要求 尚未在国内外公开发表的论文摘要1份,字数800~1000字,请按照背景与目的、材料与方法、结果、结论格式书写,并于文题下注明作者姓名(注明第一作者或通讯作者)、工作单位、地址、邮政编码、联系方式 and Email 地址。要求内容科学性强、重点突出、数据可靠、结论恰当、文字通顺精炼。

3. 投稿方式 会议仅接受网络投稿,请登录会议官方网站 www.cmancn.org.cn,在线注册并投稿。

4. 联系方式 北京市东城区东四西大街42号226室中华医学会学术会务部。邮政编码:100710。联系人:张悦。联系电话:(010)85158559。传真:(010)65123754。Email:zhangyue@cma.org.cn。详情请登录会议官方网址 <http://www.cmancn.org.cn>。

中华医学会第七届全国小儿神经外科学术会议通知

由中华医学会、中华医学会神经外科学分会小儿神经外科学组主办的中华医学会第七届全国小儿神经外科学术会议拟定于2019年6月21-23日在广东省广州市召开。

1. 征文内容 小儿神经外科疾病,如先天性畸形、外伤、肿瘤、脑血管病等的诊断、治疗及护理。

2. 征文要求 尚未在国内外公开发表的论文摘要1份,字数800字左右,请按照背景与目的、材料与方法、结果、结论格式书写,并于文题下注明作者姓名(注明第一作者或通讯作者)、工作单位、地址、邮政编码、联系方式 and Email 地址。要求内容科学性强、重点突出、数据可靠、结论恰当、文字通顺精炼。

3. 投稿方式 会议仅接受网络投稿,请登录会议官方网站 www.cnsmeeting.com,在线注册并投稿。

4. 联系方式 北京市东城区东四西大街42号226室中华医学会学术会务部。邮政编码:100710。联系人:吕春雨。联系电话:18612976547。Email:cnsmeeting@126.com。详情请登录会议官方网址 <http://www.cnsmeeting.com>。