

CLIPPERS – haigusjuht ja kirjanduse ülevaade

Teele Tuularu¹

Juhendaja: Alo-Rainer Leheste²

CLIPPERS (*chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids syndrome*) on põletikuline, arvatavalt autoimmuunse geneesiga haigusseisund, millele on iseloomulik eeskätt ajutüve ja -silla piirkonna põletikuline aktiivsus, sageli perivaskulaarse ruumi kontrasteerumisega, ning hea ravivastus glükokortikoidravile. Lähtudes põletikukollete asukohast, on enam esinevad sümptomid kõnnakuataksia, diploopia, düsartria. Lisanduda võivad tinnitus, nüstagmid, paraparees ja iiveldus. Histoloogiliselt esineb valdavalt T-lümfotsüütide põhjustatud perivaskulaarse ruumi põletikuline haaratus nii valge- kui ka hallaines. Diagnoosimise eeldus on, et koos esinevad sobiv radioloogiline, kliiniline (sh ravivastus hormoonravile) ja histoloogiline leid. Tüüpiliselt on haigus kroonilise kuluga, ägenemistega ning sel juhul on vaja pikaajast immuunsupressiivset ravi. CLIPPERSi diagnoosimiseks puuduvad spetsiifilised diagnostilised biomarkerid, mistõttu on selle eristamine teistest sarnastest haigusseisunditest oluliseks väljakutseks. Artiklis on käsitletud CLIPPERSi haigusjuhtu koos kirjanduse ülevaatega.

HAIGUSJUHT

57 aasta vanusel meespatsiendil tekkisid 2020. aasta jaanuaris järk-järgult süvenema hakanud düsartriatüüpi kõnehäire ning vertiigo, mida provotseeris maksimaalselt lateraalsele vaatamine. Kaebused häirisid patsienti igapäevategevustes (autoroolis, tööl), esines tinnitust, eriti vasakus kõrvas ning haige sõnul tekkisid need kaebused suhteliselt järsku. Veebruarist alates eelnimetatud kaebused süvenesid ning lisandus ka tugev kõnnakuataksia.

Esimest korda pöördus patsient nimeetatud probleemidega Viljandi Haigla erakorralise meditsiini osakonda (EMO). Tehti kompuutertomograafiline (KT) uuring, mis oli olulise leiuta, kliiniliselt jäi esmane kahtlus haiguse suhtes ajutüve/väikeaju vermise piirkonnas. Raviks määrati beeta-histiin ning patsiendil soovitati pöörduda kõrvaarsti konsultatsioonile sisekõrva uuringuteks ja perifeerse vestibulopaatia välistamiseks.

Veebruari lõpus pöördus patsient Pärnu Haiglasse kõrva-nina-kurguhaiguste arsti vastuvõtule. Läbivaatusel esines tal halb tasakaal ning ta seisis ja kõndis n-ö laial baasil. Diagnoositi kesknärvisüsteemi häirest põhjustatud vertiigot ning patsient

suunati samal päeval Pärnu Haigla EMOsse valvoneuroloogi konsultatsioonile. Erakorralist hospitaliseerimist vajalikuks ei peetud ning tal soovitati pöörduda elukohajärgse perearsti ja neuroloogi konsultatsioonile.

Kaks päeva hiljem oli patsient Tartus Tamme Erakliinikus neuroloogi vastuvõtul, kus tal kirjeldati horisontaalseid nüstagme, düsartriad ning tasakaaluhäireid. Tekkis vertebrobasilaarsüsteemi infarkti kahtlus. Kokkuleppel Tartu Ülikooli (TÜ) Kliinikumi valvoneuroloogiga suunati patsient samal päeval TÜ Kliinikumi EMOsse, kus tehti uuesti KT-natiivuurung, mis oli võrreldes varasemaga dünaamikata. Patsient hospitaliseeriti valvoneuroloogi korraldusel TÜ Kliinikumi neuroloogia osakonda.

Järgmisel päeval tehti peaju magnetresonantsstomograafia (MRT) natiiv- ja kontrastainega uuring ning angiograafia. MRTs kirjeldati intensiivselt kontrasteeruvaid-laatuvaaid koldeid mõlemal pool väikeajupoolkerade valgeaines, vasakul väikeaju jalakeses, mõlema otsmikusagara valgeaines, *corpus callosum*'i eesmises osas ning külgvatsakeste seintes periventrikulaarselt valgeaines (vt pilt 1). Kollete asetsuse põhjal pakuti diagnoosihüpoteesideks kesknärvisüsteemi perivaskulaarset

Eesti Arst 2021;
100(10):571–576

Saabunud toimetusse:
05.04.2021
Avaldamiseks vastu võetud:
26.08.2021
Avaldatud internetis:
25.10.2021

¹ Tartu Ülikooli meditsiiniteaduste valdkonna arstiteaduse eriala üliõpilane,
² TÜ Kliinikumi närvikliinik

Kirjavahetajaautor:
Teele Tuularu
teele.tuularu@gmail.com

Võtmesõnad:
CLIPPERS,
glükokortikoidravi,
haigusjuht

Eesti Arstiteadusüliõpilaste Seltsi ja ajakirja Eesti Arst artiklikonkursile „Minu esimene publikatsioon“ esitatud töö.

lümfoomi, vaskuliiti, põletikulist laadi muutusi või infektsiooni. Ägedale isheemilisele kahjustusele viitavaid muutusi ei leitud, MRT-angiograafial olid ajuarterid tavapärased. Liikvori tsütogrammis esines lümfotsütaarne pleotsütoos (leukotsüüdid $46 \times 10^6/L$).

Osakonnas hindas patsienti ka logopeed. Kõnehäiret iseloomustas ta lainelisena, tempo oli kohati aeglane, kohati kiirustav. Esines häälikute venitamist, häälendus oli kahjustunud ning eelkõige oli raskusi keeletipuhäälikutega. Neelamishäiret ei sedastatud.

Märtsi keskel tehti patsiendile diagnoosi kinnitamiseks ajubiopsia paremast otsmikusagarast. Biopsia vastuses kirjeldati parenhüümise difuusile kroonilisele põletikule sobivat, valdavalt T-rakulist infiltraati. Perivaskulaarselt paiknevates muhvides esines valdavalt B-lümfotsüüte (CD20-positiivsed). Plasmarakkudes leidis rohkesti immuunglobuliini sünteesile viitavaid Russelli kehakesi, millest suur osa olid IgM-positiivsed. Veresoonte seintes nekrootilisi muutusi ei esinenud. Viirusinfektsioonidele iseloomulikke rakulisi muutusi ei visualiseerunud, mükobakterioloogilised uuringud olid kõik negatiivsed. Põletiku foonil oli tekkinud sekundaarne müeliinkiudude kahjustus. Biopsiamaterjal otsustati saata histoloogiliseks hindamiseks teise arvamuse saamiseks ka Berliini Charité kliinikusse. Peale ajubiopsia võtmist tehti patsiendile pulssravi metüülprednisolooniga annuses 1000 mg üks kord päevas 5 päeva jooksul. Sellega düsartria vähenes ning patsient lubati kodusele ravile.

Mai keskpaigas hospitaliseeriti patsient teist korda haiguse kulu hindamiseks. Selgus, et metüülprednisoloonist oli olnud positiivne toime vaid umbes kaheks nädalaks, mille järel sümptomid taas süvenesid. Patsient kirjeldas, et võrreldes eelnevaga on tal raskem mäluda, neelata, käed on kohmakamad ning vasak kehapool tundub „teistmoodi“.

Objektiivsel läbivaatusel esines väljendunud düsartria, mis oli ajas süvenenud. Külgedele vaadates esines subjektiivselt tugev vertiigo, minimaalsed horisontaalsuunalised nüstagmid, väljendunud kõnnakuataksia ning vasema jala kerge parees. Neelamisuurinul esines kerge orofarüngeaalne düsfaagia. Patsiendi enda sõnul oli tal lõhnatundlikkus vähenenud. Lisaks

kaebas ta, et viimasel ajal esineb varasemast veidi rohkem mäluhäireid.

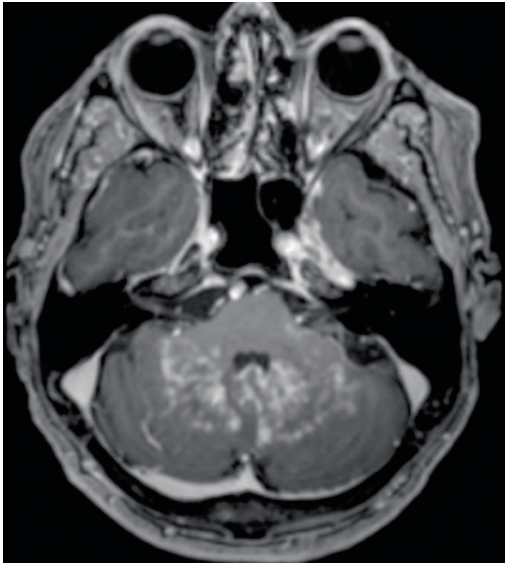
Tehti uus MRT-uuring kontrastainega, leid oli võrreldes eelneva uuringuga oluliste muutusteta. Mõned kolded olid muutunud paari millimeetri võrra väiksemaks, mõned suuremaks. Selgeid uusi kontrasteeruvaid koldeid lisandunud ei olnud.

Mai keskel toimunud suurel visiidil võeti ravi määramisel aluseks CLIPPERS kui üks tõenäolisem diagnoosihüpootees ning koostati raviskeem, lähtudes CLIPPERSit käsitlevatest teadusartiklitest. Otsustati teha taas pulssravi metüülprednisolooniga (1 g üks kord päevas 5 päeva jooksul). Raviskeemi lisati pärast pulssravi lõppemist suukaudne metüülprednisoloon (64 mg üks kord päevas kuu aega), seejärel vähendati annust 8 mg kaupa iga 2 nädala järel.

Juulis toimus kolmas hindamine, selleks ajaks olid patsiendil lisandunud jalgade nõrkus ning paresteesiad parema reie eespinnal. Uued kaebused jalgade suhtes olid tingitud arvatavalt lülisamba nimmeosa muutustest. KT-uuringul esines nii spinaalstenooos kui ka mitme närvijuure võimalikule survele viitav leid, kuid neurokirurg ei pidanud kirurgilist sekkumist selle leiuga põhjendatuks.

Vertiigo oli muutunud oluliselt tagasihoidlikumaks. Nii düsartria kui ka kõnnaku ja kehatüve ataksia olid endiselt olemas, kuid eelneva hindamisega võrreldes selgelt vähenenud. Logopeedilisel hindamisel ilmnes mõõdukas ataktiline düsartria, mis võrreldes 2020. aasta maikuuga oli paranemistendentsiga. Neelamisuuringu põhjal düsfaagiast esile ei tulnud, neelamisfunktsioon oli võrreldes eelmise korraga samuti paranenud. Tehti uus MRT-uuring, mille leid viitas kahjustuse vähenemisele. Koldelised muutused olid suures osas taandunud (vt pilt 2).

Saadi ka histoloogilise materjali uuringu vastus Charité haiglalt, milles kirjeldati vaskuliidi puudumist ning põletikulist, peamiselt T-lümfotsüütidest (CD4 ülekaaluga) koosnevat infiltraati. Kinnitati, et tegemist on demüelinisatsiooni ja aktiivse müelofaagiaga. Viiteid neurodegeneratiivsele haigusele, kesknärvisüsteemi (KNS) kasvajale, lümfoomile, lümfoproliferatiivsele haigusele ja Whipple'i haigusele ei olnud. Diferentsiaaldiagnostiliselt pakuti kõige tõenäolisemaks diagnoosiks CLIPPERSit ning kõike eelnevalt kokku võttes pandi patsiendile juulis CLIPPERSi diagnoos.



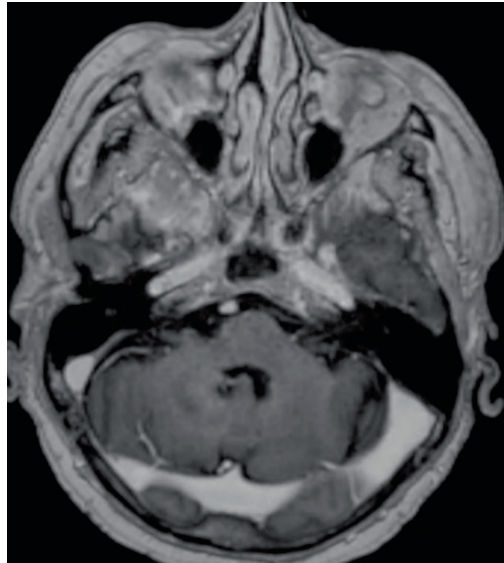
Pilt 1. Magnetresonantstomograafilise uuringu T1-kaalutud kujutis kontrastainega veebruaris 2020.

Raviks määrati metüülprednisoloon vähenevas annuses, ning kui oli jõutud annuseni 16 mg, lisati raviskeemi ka metotreksaat eesmärgiga jätkata sellega edaspidi monoterapiaplane. Septembris tehti uus hindamine ning selleks ajaks olid patsiendi kaebused vähenemistendentsiga.

KIRJANDUSE ÜLEVADE

CLIPPERSi diagnoos on küllaltki uudne, selle mõiste võtsid esimest korda kasutusele 2010. aastal avaldatud teadusartiklis USA Mayo Kliiniku (Sean J. Pittock'i eestvedamisel) ja Belgia Ghenti Ülikooli haigla neuroloogid. Nad olid jälginud 8 patsienti ajavahemikul 1999–2009 ning kirjeldasid neil ajutüve ja -silla piirkonnas MRT-uuringul visualiseeruvaid sümptomaatilisi põletikulisi fookuseid, mis allusid ravile glükokortikosteroideid (GKS). Patsientide keskmine jälgimisperiood oli 22 kuud, mille jooksul tehti laboratoorseid uuringuid vereseerumist ja liikvorist ning radioloogilisi ja histoloogilisi uuringuid, et leida põletiku algpõhjust. Uuritavate keskmine vanus haigestumisel oli 45,5 aastat, noorim patsient oli 16 ja vanim 86 aasta vanune.

Haiguse avaldumisel kirjeldati juhtiva sümptomina diploopiat, mida esines 7 patsiendil 8-st. Haiguse süvenedes lisandus kõigil patsientidel ataksia, 7-l düsartria, lisaks tundlikkuse häired näol ja jäsemetel, iiveldus, pearinglus, tinnitus, nüstagmid, paraparees, düsfaagia, põiehäired. 4



Pilt 2. Magnetresonantstomograafilise uuringu T1-kaalutud kujutis kontrastainega juulis 2020.

patsiendil 8-st võeti diagnoosi kinnitamiseks ajast biopaat, milles esines T-rakulist infiltraati ajutüve valgeaines, peamiselt perivaskulaarselt. Liikvorianalüüsis oli ühel patsiendil mõõdukas pleotsütoos ning 4-l suurenenud valgusisaldus. 7 patsiendile määrati raviks metüülprednisoloon veenisisesi, seejärel esines kõigil patsientidel sümptomite vähenemine (1).

Pittocki ja kaasautorite uuring sai aluseks edasistele CLIPPERSiga patsientide kirjeldustele. Sellest alates on seni kirjeldatud haigusjuhtude umbkaudne arv umbes 80, kirjeldatud patsientide keskmine vanus haigestumisel on olnud 50 aastat ning meessoost patsiente on esinenud võrreldes naistega rohkem: suhe 3 : 1 (2, 3). CLIPPERSi kliiniline pilt on varieeruv ning haiguse kulgu enamasti ägenemiste ja remissioonidega. Sümptomid tulenevad kollete paiknemisest peamiselt ajutüves ja väikeajus (4).

Histopatoloogilised muutused

CLIPPERSi täpne patogenees on suures osas veel selgusetu, kuid võttes arvesse histoloogiliselt valdavalt T-rakulist haaratust ja kliinilis-radioloogilist ravivastust immuunsupresseerivale ravile, peetakse CLIPPERSit immuunvahendatud ebaselge etioloogiaga põletikuliseks protsessiks (1). Haiguse põletikulist tekkepõhjust kinnitab CD4-positiivsete T-rakkude esinemine ning allumine immuunravile. Arvestades väikeste intraaktsiaalsete veenide paikne-

mist KNSis, võib sündroomi etioloogia ning põhiliselt ajutüve struktuuride haaratus olla seotud ka vaskuliidiga, kuid histoloogiliselt see enamikul juhtudest kinnitust ei leia (4).

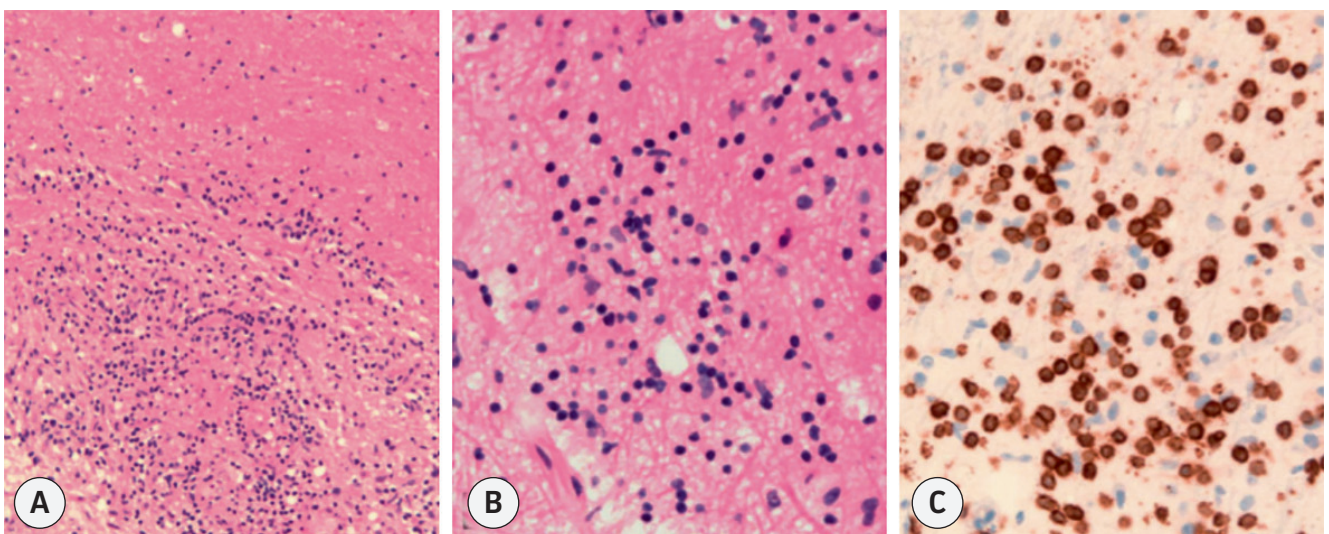
Põletikuprotsessis mängivad olulist rolli T-lümfotsüüdid, mille hulgas domineerivad eelkõige CD4-rakud. Seega võib T-rakkude vahendatud immuunvastus välisele antigeenidele või väliskeskkonna allergeenidele patogeneesi selgitada ning see immuunvastus on tõenäolisem kui immuunvastus intratsellulaarsetele patogeenidele. Immuunvastust algatavad välised vallandajad ei ole teada või on ebaselged. On spekulatsioonid, et vallandavateks teguriteks võivad olla ka erinevad allergeenid või vaksineerimine. Allergeenide puhul võib olla tõusnud immuunglobuliin E (IgE) tase. Patogeneesi hüpoteesid põhinevad suuresti oletustel ja spekulatsioonidel (5, 6). Ühtegi neuraalset autoantikeha markerit CLIPPERSi puhul veel leitud ei ole. Kuna konkreetset biomarkerit siiani leitud ei ole, käsitletakse CLIPPERSit praegu pigem sündroomi kui iseseisva haigusena (4).

Patogeneesis osalevate biomarkerite leidmise eesmärgil viidi läbi uuring, kus tuvastati liikvoris ELISA-meetodi (ensüümikaudne immunosorptsioonimeetod) abil 207 erinevat proteiini, mis eristasid CLIPPERSit Alzheimeri tõvest. Kõige sagedasemad eristavad proteiinid olid komplemendi kaskaadis

osalejad, immuunglobuliinid ning maatriksi proteiinid. Rohkem kui 10 erineva komplemendi valgu esinemine liikvoris viitab komplemendi aktiveerumise rolli olulisusele. Komplemendi aktivatsiooni ajukoos kinnitasid immuunhistokeemilised analüüsid. Immuunhistokeemiline uuring ajukoest kinnitas perivaskulaarset komplemendi aktivatsiooni, milles osalesid C3bc, C3d ning C5b-9 komplemendi kompleksid, lisaks oli IgG kogunenud veresoonte seintesse (7).

Diagnoosimine

Ametlikult kinnitatud CLIPPERSi diagnostilisi kriteeriumeid praegu veel ei ole, kasutusel on varsematel haigusjuhtudel põhinevad väljapakutud kriteeriumid (8). Kuna spetsiifilisi biomarkereid ei ole, põhineb diagnoos kliinilisel, radioloogilisel ja histoloogilisel leiul ning parema alternatiivse diagnoosihüpoteesi puudumisel (1). Patsiente tuleb põhjalikult uurida, et välistada diagnoosiga sarnanevate haigusseisundite esinemine (5, 6). Nende kriteeriumite alusel saab CLIPPERSit omakorda jagada kindlaks (*definite*) ja tõenäoliseks (*probable*) vormiks. Tõelise CLIPPERSi puhul on patsiendil täidetud nii kliinilised, radioloogilised kui ka histopatoloogilised kriteeriumid, tõenäolise vormi puhul aga radioloogilised ja kliinilised kriteeriumid, kuid spetsiifilist neuropatoloogilist leidu ei ole (8, 9).



Pilt 3. Bioptaadis visualiseeruv histopatoloogiline leid (hematoksüliin-eosiinvärving). Pilt A on suurendusega 100 korda, B suurendusega 200 korda. Perivaskulaarne ja parenhümaalne, peamiselt lümfotsüütide moodustuv infiltraat valgeaines. Pilt C on suurendusega 400 korda. Infiltraat on moodustunud peamiselt CD3-positiivsetest T-lümfotsüütidest (1).

Piltidiagnostika ja neuropatoloogiline uuring

Peaaju MRT-uuring on CLIPPERSi diagnoosi täpsustamise kuldstandard. Visualiseeruvad põletikukolded peavad vastama järgmistele kriteeriumitele: gadoliiniumiga kontrasteeruvad homogeensed kolded väikeaju ja ajusilla piirkonnas diameetriga alla 3 mm, massiefekti puudumine ja ravivastus glükokortikoidhormoonidele.

Diagnoosi kinnitamiseks on oluline võtta biopstaat peaajust. Histopatoloogilised diagnoosikriteeriumid on perivaskulaarne ja parenhümaalne lümfohistiotsüütiline infiltraat, mis võib haarata nii valge- kui ka hallainet, infiltraadis domineerivad T-rakud (CD4 > CD8), demüelinisatsiooni puudumine ning alternatiivsele diagnoosile viitava leiu puudumine (vt pilt 3).

Uuringutes on kirjeldatud muutusi ka CLIPPERSi patsientide liikvorianalüüsides (möödukas pleotsütoos, kõrgenenud valgutase, oligoklonaalsed vöödid), kuid statistiliselt ei olnud nendes parameetrites olulist erinevust võrreldes patsientidega, kel ei olnud CLIPPERSit ($p \geq 0,4$) (8–10).

Diagnostiliselt olulised võimalused esitatud haigusjuhu kontekstis

Eelnevalt kirjeldatud haigusjuhu korral olid diagnoosi püstitamisel olulised järgmised aspektid:

- 1) peaaju MRT-uuringul ilmnenu kontrasteeruvad-laatuva kolded ning nende jälgimine ja hindamine dünaamikas;
- 2) liikvori tsütogrammis esinenud möödukas lümfotsütaarne pleotsütoos (leukotsüüdid $46 \times 10^6/L$);
- 3) peaaju biopstaadis visualiseerunud peamiselt T-lümfotsüütidest koosnev põletikuline infiltraat väikeste veresoonte vahetus läheduses.

Oluline on rõhutada teisi diagnoose välistada aidanud ajubiopstaadi leidu ning biopsia vajalikkust selle haiguse puhul. Samuti on oluline diagnostiliste kriteeriumite vastavuse kontrollimine mitte ainult ägenemiste ajal, vaid ka tavavisiitide käigus.

Diferentsiaaldiagnoos

CLIPPERSi eristamine sellega sarnanevatest haigusseisunditest on diagnostiliselt oluline. Peamisteks diferentsiaaldiagnoosideks on põletikulised KNSi haigused: teised autoimmuunsed entsefaliidid, KNSi vaskuliidid (*primary angiitis of the CNS*, *PACNS*), põle-

tikulised demüeliniseerivad KNSi haigused (sh hulgiskleroos), neurosarkoidoos, KNSi haaratusega Sjögreni sündroom. Lisaks erinevad KNSi infektsioonid, paraneoplastilised sündroomid, KNSi lümfoomid, glioomid ning lümfomatoidne granulomaatoos. Diferentsiaaldiagnooside välistamisel on oluline roll biopsial (5, 6).

Ravi

Täpseid ravijuhiseid CLIPPERSi diagnoosiga patsientidele ei ole ning ravisoovitused on koostatud, lähtudes varasematest haigusjuhtude kirjeldustest. CLIPPERSit iseloomustab hea ravivastus kortikosteroidravile. Enne ravi alustamist tuleks välistada võimalikud CLIPPERSiga sarnanevad haigusseisundid, mis samuti alluvad steroidravile.

Diagnoosi püstitamisel ning vastunäidustuste puudumisel tuleks alustada esimesel võimalusel pulssravi lühiajalise suures annuses metüülprednisolooniga veenisisesel manustamisega (nt 500 mg või 1 g 3 kuni 5 päeva jooksul), millele järgneb suukaudse prednisolooni manustamine koos annuse järkjärgulise vähendamisega. Suukaudse prednisoloonraviga alustatakse annuses 1 mg/kg päevas 4–8 nädalaks, mille järel vähendatakse annust aeglaselt (10 mg iga kahe nädala järel kuni annuseni 20 mg päevas, seejärel 4 nädalat kuni annuseni 10 mg päevas, viimaks 1 mg iga 4 nädala järel kuni annuseni 5 mg päevas). Ravi positiivne toime saabub enamasti 2 nädalat pärast ravi alustamist.

Kui prednisolooni annust on vähendatud 5 mg-ni päevas, tuleks enne kortikosteroidravi lõpetamist adrenaalse puudulikkuse vältimiseks analüüsida vere kortisoolisisaldust. Et vältida steroidist põhjustatud osteoporoosi teket, soovitatakse profülaktilist bisfosfonaadi, kaltsiumi ja D-vitamiini manustamist. Täpsemaid ravijuhiseid kortikosteroidravi kuuri pikkuse kohta ei ole, ravivastuse hindamiseks tuleks patsientidele teha regulaarselt peaaju MRT-uuring (näiteks iga 3 kuu tagant). Pikemat aega ravita jäänud patsiendid ei pruugi kliiniliselt täielikult taastuda, oluline on kohene ravi.

Enamikul patsientidest peaks gadoliiniumiga kontrasteeruvate kollete kadumist MRT-l märgata olema paar nädalat pärast kortikosteroidravi algust. Tähelepanu tuleks pöörata ka pikaaegse kortikosteroidravi kõrvaltoimete tekkimisele (suhkurtõbi, kõrgenenud vererõhk, hüperlipideemia,

kaalu tõus, osteoporoos jt), vajaduse korral tuleks kaaluda steroide säästvate immuun-supresseerivate ravimite kasutamist. Arvestades riski-kasu suhet, on vastunäidustuste puudumise korral eelistatud ravimivalikuks suukaudne metotreksaat, teise valiku ravimitena tsüklofosfamiid, hüdroksüklorokviin või asatiopriin (4).

KOKKUVÕTE

CLIPPERSi sündroomi patogenees püsib veel suures osas selgusetu ning seni on kirjeldatud vähe patsiente. Kasutusel olevad diagnostilised kriteeriumid on abiks patsientide hindamisel, kuid pole veel kliiniliselt täielikult usaldusväärsed, sest haiguse kliiniline pilt on mitmepalgeline. Spetsiifilist biomarkerit haiguse hindamiseks ei ole, kuid neuropatoloogilise leiu abil on võimalik CLIPPERSit eristada teistest temaga sarnastest haigusseisunditest. Ulatuslik perivaskulaarselt paiknev T-rakuline põletik, MRT-uuringul ilmnevad põletikukolded ning hea ravivastus glükokortikoidravile viitavad haiguse arvatavale autoimmuunsele päritolule. Esimese kahe aasta jooksul on oluline patsienti jälgida ning hinnata, kas haigusjuht vastab diagnoosi kriteeriumitele iga haiguse ägenemise korral. Atüüpiliste kliiniliste või radioloogiliste leidude korral, ägenemiste esinemisel steroidravi ajal ja steroidresistentsuse tekkel on oluline kaaluda ka muu diagnoosi võimalust.

SUMMARY

CLIPPERS syndrome: a case report and a review

Teele Tuularu¹
Supervisor: Alo-Rainer Lehest²

Chronic Lymphocytic Inflammation with Pontine Perivascular Enhancement Responsive to Steroids syndrome (CLIPPERS) is a newly described CNS inflammatory disorder involving predominantly the midbrain and

the cerebellum, which is generally described by mild clinical symptoms related to brainstem involvement. Since its introduction in 2010, about 80 cases have been reported throughout the world. The CLIPPERS pathogenesis is largely unknown, being histologically characterized by nonspecific T-cell lymphocytic perivascular infiltration of co-existent white and grey matter. The most recent diagnostic criteria were proposed in 2017; as there is currently no biomarker available, a strict clinical, radiological and pathological definition is necessary. However, the diagnosis still remains challenging. MRI findings and neuropathological biopsy findings help distinguish CLIPPERS from non-CLIPPERS. Response to steroids is common, patients are initially treated with a high dose 5-day course of daily intravenous methyl prednisone, followed by prolonged treatment of oral prednisone daily. Prolonged immunotherapy is typically required for best outcomes.

KIRJANDUS / REFERENCES

1. Pittock SJ, Debruyne J, Krecke KN, et al. Chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids (CLIPPERS). *Brain J Neurol* 2010;133:2626–34.
2. Taieb G, Allou T, Labauge P. Therapeutic Approaches in CLIPPERS. *Curr Treat Options Neurol* 2017;19:17.
3. Taieb G, Mulero P, Psimaras D in cooperation with the French CLIPPERS group, et al. CLIPPERS and its mimics: evaluation of new criteria for the diagnosis of CLIPPERS. *Neurol Neurosurg Psychiatr* 2019;90:1027–38.
4. Zaleski NL, Tobin WO. CLIPPERS. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2017;17:65.
5. 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;175:385–96.
6. Blaabjerg M, Ruprecht K, Sinnecker T, et al. Widespread inflammation in CLIPPERS syndrome indicated by autopsy and ultra-high-field 7T MRI. *Neurol - Neuroimmunol Neuroinflammation* 2016;3:e226.
7. Blaabjerg M, Hemdrup AL, Drici L, et al. Omics-based approach reveals complement-mediated inflammation in chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids (CLIPPERS). *Front Immunol* 2018;9:741.
8. Tobin WO, Guo Y, Krecke KN, et al. Diagnostic criteria for chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids (CLIPPERS). *Brain J Neurol* 2017;140:2415–25.
9. Li Z, Jiang Z, Ouyang S, Li Y, Yang H. CLIPPERS, a syndrome of lymphohistiocytic disorders. *Mult Scler Relat Disord* 2020;42:102063.
10. Taieb G, Kaphan E, Duflos C, et al. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis Gene Mutations in Adult Patients Presenting With CLIPPERS-Like Syndrome. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2021;8:e970.

¹ student, Faculty of Medicine, University of Tartu, Estonia,

² Neurology Clinic, Tartu University Hospital, Tartu, Estonia

Correspondence to:
 Teele Tuularu
 teele.tuularu@gmail.com

Keywords:
 CLIPPERS, case report,
 steroid-therapy