

Przewlekłe limfocytarne zapalenie mostu i mózdzku (CLIPPERS) — opis przypadku

Paulina Papier¹, Marta Waliszewska-Prosół¹, Joanna Bładowska²,
Anna Pokryszko-Dragan¹, Sławomir Budrewicz¹

¹Katedra i Klinika Neurologii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu

²Zakład Radiologii Ogólnej, Zabiegowej i Neuroradiologii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu

STRESZCZENIE

Zespół przewlekłego limfocytarne zapalenia mostu i mózdzku (CLIPPERS, *chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids*) jest bardzo rzadkim schorzeniem zapalnym ośrodkowego układu nerwowego o nieustalonej etiologii. Schorzenie to charakteryzuje się podostrym przebiegiem, różnorodnym obrazem klinicznym w wyniku zajęcia pnia mózgu, nerwów czaszkowych i/lub mózdzku oraz bardzo dobrą odpowiedzią na leczenie glikokortykosteroidami. Autorzy przedstawili przypadek kobiety w wieku 34 lat, u której na podstawie obrazu klinicznego oraz badań pomocniczych rozpoznano zespół CLIPPERS.

Polski Przegląd Neurologiczny 2018; 14 (3): 178–182

Słowa kluczowe: CLIPPERS, zapalenie pnia mózgu, zapalenie naczyń mózgowych, *vasculitis*

Wprowadzenie

Zespół przewlekłego limfocytarne zapalenia mostu i mózdzku (CLIPPERS, *chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids*) jest bardzo rzadkim schorzeniem zapalnym ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Etiologii zespołu jednoznacznie nie ustalono. W 2010 roku Pittock i wsp. [1] po

raz pierwszy opisali 8 pacjentów z klinicznym i radiologicznym obrazem zapalenia, głównie w zakresie mostu, odpowiadającego na leczenie immunosupresyjne. Autorzy uznali, że jest to odrębna postać ograniczonego zapalenia OUN i nazwali ją CLIPPERS [1]. Od tego czasu odnotowano na świecie około 50 przypadków tego schorzenia, a w ostatnich latach ze względu na większą dostępność nowoczesnych badań neuroobrazowych rozpoznawanie tego zespołu jest łatwiejsze [2].

Opis przypadku

Kobietę w wieku 34 lat przyjęto do Kliniki Neurologii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu w kwietniu 2018 roku z powodu zaburzeń równowagi oraz nieukładowych zawrotów głowy z towarzyszącymi wymiotami, utrzymujących się od kilkunastu miesięcy. W wykonanym ambulatoryjnie kilka tygodni przed przyjęciem badaniu rezonansu magnetycznego głowy (MRI, *magnetic resonance imaging*) opisano niespecyficzne, drobne, rozsiane zmiany budzące podejrzenie zapalenia naczyń mózgowych (*vasculitis*) o nieznannej etiologii. Pacjentka była wówczas hospitalizowana na oddziale reumatologii, gdzie w leczeniu zastosowano metyloprodinizolon we wlewach dożylnych w dawce dobowej 1 g przez kolejne 5 dni, uzyskując zmniejszenie zgłaszanych dolegliwości. W licznych badaniach wirusologicznych, bakteriologicznych oraz immunologicznych, w tym przeciwciał w kierunku chorób tkanki łącznej, nie wykazano wówczas odchyień od normy; nie stwierdzono także podstaw do rozpoznania choroby układowej tkanki łącznej. Ponadto w wy-

Adres do korespondencji:

lek. Paulina Papier
Katedra i Klinika Neurologii, Uniwersytet Medyczny w Wrocławiu
ul. Borowska 213, 50-556 Wrocław
e-mail: paulina.papier@gmail.com
Polski Przegląd Neurologiczny 2018; 14 (3): 178–182
Wydawca: VM Media sp. z o.o. VM Group sp.k.
Copyright © 2018 Via Medica

wiadzie wykazano autoimmunizacyjne zapalenie tarczycy typu *Hashimoto*, wrzodziejące zapalenie jelita grubego oraz łuszczycowe zapalenie stawów.

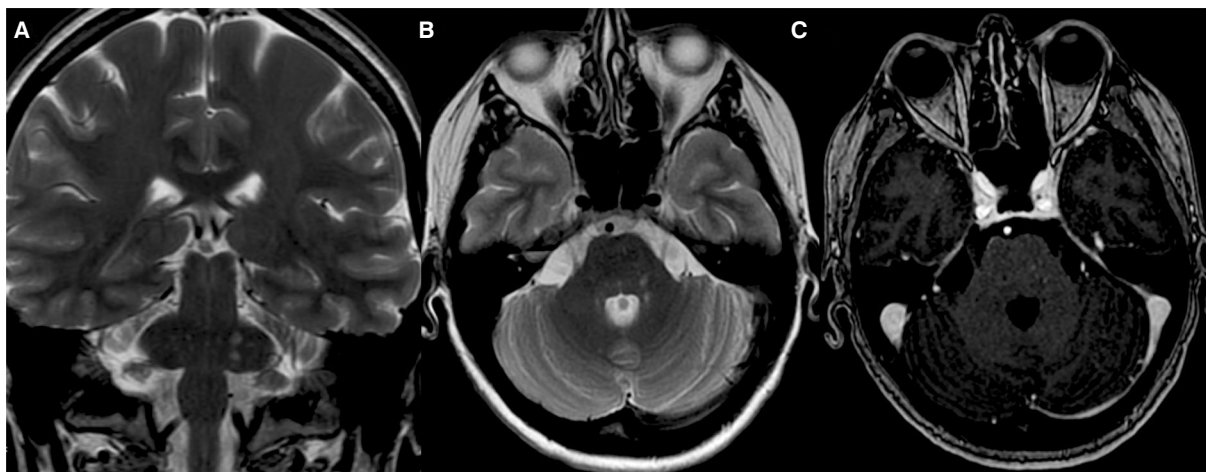
Przy przyjęciu do kliniki w badaniu przedmiotowym stwierdzono: wyczerpujący się drobnofalisty oczopląs poziomy przy patrzeniu na boki, nieznaczny wytrzeszcz gałek ocznych, nieco słabszą siłę mięśni prostowników przedramienia, zwawsze odruchy głębokie w lewej kończynie górnej i prawej kończynie dolnej, niepewność w próbach zbornościowych we wszystkich kończynach z przewagą po stronie lewej, niepewny chód na szerszej podstawie, poza tym bez innych objawów ogniskowego uszkodzenia układu nerwowego. W badaniu MRI głowy, wykonanym w Zakładzie Radiologii Ogólnej, Zabiegowej i Neuroradiologii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu, stwierdzono obecność bardzo drobnych ognisk hiperintensywnych w obrazach T2-zależnych w rdzeniu przedłużonym oraz w moście z towarzyszącym punktowym i liniowym wzmocnieniem kontrastowym szerzącym się głównie wzdłuż przestrzeni okołonaczyniowych (ryc. 1). Dodatkowo wzmocnienie kontrastowe obejmowało oponę mięką mostu, śródmózgowia oraz nerwy czaszkowe, głównie obustronnie nerwy V. W badaniach laboratoryjnych stwierdzono: obniżone stężenie hormonu tyreotropowego trzeciej generacji (TSH, *thyroid-stimulating hormone*) z wysokim stężeniem wolnej tyroksyny (fT-4, *free thyroxine*), łagodną niedokrwistość (z obniżonym stężeniem witaminy B12). Markery układowych chorób tkanki łącznej (przeciwciała przeciwjądrowe [ANA,

antinuclear antibodies], przeciw cytoplazmie neutrofilów [ANCA, *anti-neutrophil cytoplasmic antibodies*] — typu cytoplazmatycznego [cANCA], typu okołojądrowego [pANCA], dsDNA [*double strand deoxyribonucleic acid*], przeciwko glikoproteinie oligodendrocytów mieliny [MOG, *myelin oligodendrocytes glycoprotein*], przeciwkardiolipinowe, przeciw beta₂-glikoproteinie, antykoagulant toczniowy, czynnik reumatoidalny [RF, *rheumatoid factor*], składowe dopełniacza C3 i C4) oraz przeciwciała przeciwko bakteriom (*Treponema pallidum*, *Borrelia burgdorferi*) i wirusom (opryszczki pospolitej [HSV, *herpes simplex virus*], enterowirusom, ludzkiemu wirusowi nabytego niedoboru odporności [HIV, *human immunodeficiency virus*], zapalenia wątroby typu B [HBV, *hepatitis B virus*] i C [HCV, *hepatitis C virus*]) były ujemne. Wykazano podwyższone miano przeciwciał przeciwtarczycowych: przeciw tyreoglobulinie (anty-TG) równe 560 j.m./ml, przeciw peroksydazie tarczycowej (anty-TPO) powyżej 1000 j.m./ml i przeciwciał DSF-70 (*lens epithelium-derived growth factor p75*–LEDGF-p75). W badaniach ogólnym i cytologicznym płynu mózgowo-rdzeniowego (CSF, *cerebrospinal fluid*) nie stwierdzono nieprawidłowości, a posiew CSF był jałowy. Nie wykazano obecności prązków oligoklonalnych.

W trakcie hospitalizacji ponownie zastosowano 5 wlewów metyloprodniolonu z następczą steroidoterapią doustną. Po konsultacji endokrynologicznej zmodyfikowano leczenie hormonalne tarczycy, uzyskując stan eutyreozy. U pacjentki



Rycina 1A–C. Badanie rezonansu magnetycznego, obrazy T2-zależne w projekcji czołowej (A) i osiowej (B) oraz obraz T1-zależny po podaniu środka kontrastowego (C). W moście oraz w konarach środkowych mózdzku są widoczne rozsiane, różnej wielkości ogniska hiperintensywne w obrazach T2-zależnych, które ulegają wzmocnieniu kontrastowemu (C)



Rycina 2A–C. Kontrolne badanie rezonansu magnetycznego po 3 miesiącach, obrazy T2-zależne w projekcji czołowej (A) i osiowej (B) oraz obraz T1-zależny po podaniu środka kontrastowego (C). Znaczna regresja zmian zapalnych, widoczne są pojedyncze drobne ogniska w móście, które ulegają dyskretnemu punktowemu wzmocnieniu po podaniu kontrastu (C)

zaobserwowano praktycznie całkowite ustąpienie wcześniej zgłaszanych dolegliwości, nie obserwowano progresji deficytu neurologicznego. W kontrolnym badaniu MRI głowy wykonanym po 3 miesiącach uwidoczono znaczną regresję zmian zapalnych w obrazach T2, przy jednoczesnym pojawieniu się bardzo dyskretnych punkcikowatych ognisk wzmocnienia kontrastowego w móście (ryc. 2).

U pacjentki na podstawie obrazu klinicznego, wyników badań pomocniczych, w szczególności bardzo charakterystycznego obrazu badania MRI oraz dobrej odpowiedzi na steroidoterapię, rozpoznano zespół CLIPPERS. W diagnostyce różnicowej uwzględniono inne schorzenia autoimmunologiczne i układowe mogące być przyczyną obserwowanych objawów.

Omówienie

Od 2010 roku, kiedy po raz pierwszy opisano zespół CLIPPERS, charakterystyczne cechy MRI tego schorzenia zwróciły uwagę wielu klinicystów, neuroradiologów i patologów, co skutkowało coraz większą liczbą doniesień — głównie były to opisy pojedynczych lub serii przypadków. Z danych epidemiologicznych prezentowanych dotychczas przypadków wynika, że CLIPPERS nieznacznie częściej występuje u mężczyzn, a pierwsze objawy opisywano między 16. a 86. rokiem życia (średni wiek to 52 lata) [3]. Patogeneza zespołu jest nadal słabo poznana i niejasna. Dotychczasowe nieliczne badania wykazują: dominujący udział limfocytów T z przewagą komórek CD4, okołonaczyniowe zmiany zapalne

w uszkodzonych komórkach nerwowych, kliniczno-radiologiczną odpowiedź na terapię immunosupresyjną i brak wyraźnych dowodów na inne przyczyny choroby, co sugeruje, że CLIPPERS jest procesem zapalnym najprawdopodobniej na tle autoimmunologicznym [1, 3]. Intrygującą i jeszcze niewyjaśnioną cechą tego zespołu jest szczególna predylekacja do lokalizowania się zmian zapalnych jedynie w obrębie pnia mózgu. Najpewniej ma to związek z większą podatnością pnia mózgu na reakcje immunologiczne, czego przykładem są: paranowotworowe zapalenia pnia mózgu, zapalenie mózgu Bickerstaffa czy neurologiczna manifestacja choroby Behçeta [3, 4]. Mechanizm patogenetyczny powstawania okołonaczyniowych ognisk ulegających wzmocnieniu kontrastowemu nie jest jasny. Biopsje tych zmian wykazywały przeważającą infiltrację komórkami T wykazującymi dodatnią ekspresję CD3+ i CD4+, a także w mniejszym stopniu — histiocytami CD68+, makrofagami, neutrofilami czy eozynofilami [5–7]. Z patogenезą zespołu wiązano także komórki B, o których znaczeniu miałyby świadczyć dobra odpowiedź na terapię przeciwciałami anti-CD20 (rytuksymab) oraz efektywność deplecji komórek B w leczeniu schorzenia związanego z występowaniem przeciwciał [6, 8].

Zespół CLIPPERS charakteryzuje się podostrym przebiegiem z okresami zaostrzeń i remisji i prezentuje niezwykle różną symptomatologię objawów związaną z zajęciem pnia mózgu, nerwów czaszkowych i/lub mózdzku [3, 9]. Najczęstszymi manifestacjami choroby są ataksja chodu, dyzar-

Tabela 1. Kryteria diagnostyczne zespołu CLIPPERS (na podstawie [11])

Kryteria	
1. Kliniczne	<p>Podostra dysfunkcja mostowo-mózdkowa z lub bez innych objawów uszkodzenia OUN, takich jak zaburzenia poznawcze czy mielopatia</p> <p>Objawy uszkodzenia OUN odpowiadające na steroidoterapię</p> <p>Brak uszkodzenia obwodowego układu nerwowego</p> <p>Brak innej przyczyny objawów klinicznych</p>
2. Radiologiczne (MRI)	<p>Jednorodne punktowe ogniska wzmocnienia kontrastowego bez cech wzmocnienia obrączkowatego, bez efektu masy, dominujące w moście i mózdku, o średnicy 3–5 mm</p> <p>Znacząca regresja patologicznego wzmocnienia kontrastowego po zastosowaniu terapii steroidowej</p> <p>Jednorodne ogniska hiperintensywne w obrazach T2-zależnych, przy czym obszar zajmowany przez ogniska hiperintensywne w T2 jest zbliżony do obszaru wykazującego cechy patologicznego wzmocnienia</p> <p>Ogniska hiperintensywne w zakresie rdzenia kręgowego w obrazach T2-zależnych oraz cechy wzmocnienia kontrastowego, podobne jak ogniska w mózgowiu</p>
3. Neuropatologiczne	<p>Gęsty limfocytarny naciek zapalny, głównie okołonaczyniowy i z zajęciem parenchymy (istota biała i szara)</p> <p>Naciek z przeważającym udziałem limfocytów T (CD4 > CD8) i zróżnicowaną składową makrofagów</p> <p>Brak utraty mieliny lub ogniskowej wtórnej utraty mieliny</p> <p>Brak innej przyczyny zmian patologicznych</p>

OUN — ośrodkowy układ nerwowy; MRI (*magnetic resonance imaging*) — rezonans magnetyczny

tria, podwójne widzenie i zaburzenia gałkorucho-
we. Rzadziej są to zaburzenia czucia w obrębie
twarzy, porażenie nerwu twarzowego czy objawy
związane z uszkodzeniem dróg piramidowych
w obrębie rdzenia kręgowego [9, 10].

Trudności diagnostyczne wynikające ze złożonej symptomatologii, obrazu radiologicznego, niejasnego podłoża oraz braku markerów tego schorzenia przyczyniły się do stworzenia przez Tobina i wsp. [11] w 2017 roku kryteriów rozpoznania zespołu CLIPPERS (tab. 1). Charakterystyczny obraz kliniczny i radiologiczny bez wyniku badania neuropatologicznego pozwala jedynie na możliwe rozpoznanie. Do ustalenia pewnego rozpoznania konieczny jest wynik badania neuropatologicznego, jednak lokalizacja zmian w obrębie pnia mózgu istotnie ogranicza wykonywanie biopsji [11].

W badaniach laboratoryjnych najczęściej nie stwierdza się odchyień od normy. Badanie SCF jest prawidłowe, w kilku przypadkach obserwowano nieznacznie podwyższone stężenie białka i/lub nieznaczną pleocytozę [3]. Dodatkowo u niektórych pacjentów wykazano jedynie przejściową i niestałą obecność prązków oligoklonalnych w płynie mózgowo-rdzeniowym [1, 12, 13].

Zespół CLIPPERS ma bardzo szerokie spektrum diagnostyki różnicowej, które przedstawiono w tabeli 2. Przez lata retrospektywne analizy różnych grup pacjentów, również z początkowo

niesklasyfikowanymi postępującymi schorzeniami neurologicznymi, przyczyniły się do zdiagnozowania tego zespołu [3, 5]. Z kolei u niektórych chorych z podejrzeniem zespołu CLIPPERS kilkuletnia obserwacja przyczyniła się do ustalenia innych rozpoznań, takich jak: procesy rozrostowe OUN, w tym glejaki i chłoniaki, granulomatoza limfocytarna OUN, stwardnienie rozsiane czy schorzenia z obecnością przeciwciał anti-MOG [13–16]. Nie wiadomo, jaka jest częstość współwystępowania zespołu CLIPPERS z innymi schorzeniami autoimmunizacyjnymi.

Ze względu na niewielką liczbę przypadków dotychczas nie ustalono jednolitego postępowania terapeutycznego. Zespół CLIPPERS — jak już sama nazwa wskazuje — charakteryzuje się dobrą odpowiedzią na leczenie glikokortykosteroidami i taki powinien być pierwszy wybór terapeutyczny. W okresie zaostrzeń stosuje się metyloprednizolon w minimum 5 wlewach dożylnych po 1 g. W leczeniu podtrzymującym zaleca się stosowanie prednizonu w dawce nie mniejszej niż 20 mg/dobę [17]. W kilku opisanych przypadkach po całkowitym odstawieniu prednizonu skuteczność wykazywały jedynie metotreksat i rytuksymab [5, 10]. Nie przeprowadzono obserwacji dotyczących skuteczności innych leków immunosupresyjnych w leczeniu tego zespołu, w tym stosowania plazmaferez czy podawania dożylnie immunoglobulin [3].

Tabela 2. Diagnostyka różnicowa zespołu CLIPPERS (na podstawie [3])

Etiologia choroby	Choroba
Zapalna	Autoimmunologiczne zapalenia mózgu seropozytywne i seronegatywne: anty-NMDA, anty-GABA _B , anty-AMPA, anty-GAD Pierwotne i wtórne choroby zapalne naczyń mózgowych (<i>vasculitis</i>): PACNS, ziarniniakowatość Wegenera, choroba Churga-Straussa, zapalenia naczyń w przebiegu infekcji, nowotworów, chorób układowych tkani łącznej Zapalenie mózgu Bickerstaffa Choroby zapalno-demielinizacyjne OUN: stwardnienie rozsiane, ADEM <i>Neuromyelitis optica</i> (NMO), spektrum NMO Neurosarkoidoza Zespół Sjögrena z zajęciem OUN Toczeń rumieniowaty układowy z zajęciem OUN
Infekcyjna	Pierwotne choroby infekcyjne OUN
Paranowotworowa	Paranowotworowe zapalenie mózgu i rdzenia kręgowego
Nowotworowa	Histiocytoza Langerhansa Choroba Erdheim-Chester Chłoniaki Glejaki Histiocytoza złośliwa z zajęciem OUN

OUN — ośrodkowy układ nerwowy; anty-NMDA (*anti-N-methyl-D-aspartate*) — przeciwciała przeciw kwasowi N-metylo-D-asparaginowemu; anty-GABA_B (*anti-gamma aminobutyric acid type B*) — przeciwciała przeciw kwasowi gammaaminomasłowemu typu B; anty-AMPA (*anti-adenosine monophosphate acid*) — przeciwciała przeciw kwasowi monofosforanu adenozy; anty-GAD (*anti-glutamic acid decarboxylase*) — przeciwciała przeciw dekarboksylazie kwasu glutaminowego; PACNS (*primary angiitis of the central nervous system*) — pierwotne zapalenie naczyń ośrodkowego układu nerwowego; ADEM (*acute disseminated encephalomyelitis*) — ostre rozsiane zapalenie mózgu i rdzenia

PIŚMIENNICTWO

- Tobin WO, Guo Y, Krecke KN, et al. Chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids (CLIPPERS). *Brain*. 2010; 133(9): 2626–2634, doi: [10.1093/brain/awq164](https://doi.org/10.1093/brain/awq164), indexed in Pubmed: [20639547](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20639547/).
- Bładowska J, Waliszewska-Prośół M, Rojek A, et al. Chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids syndrome: diagnostic challenge of the brainstem inflammation. *Eur Neurol*. 2017; 77(1–2): 103–104, doi: [10.1159/000455010](https://doi.org/10.1159/000455010), indexed in Pubmed: [27997920](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27997920/).
- Dudsek 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(3): 385–396, doi: [10.1111/cei.12204](https://doi.org/10.1111/cei.12204), indexed in Pubmed: [24028073](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24028073/).
- Ito M, Kuwabara S, Odaka M, et al. Bickerstaff's brainstem encephalitis and Fisher syndrome form a continuous spectrum. *J. Neurol*. 2008; 255(5): 674–682, doi: [10.1007/s00415-008-0775-0](https://doi.org/10.1007/s00415-008-0775-0).
- Taieb G, Duflos C, Renard D, 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](https://doi.org/10.1001/archneurol.2012.122), indexed in Pubmed: [22777259](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22777259/).
- Kern-Jespersen BM, Lindelof M, Illes Z, et al. CLIPPERS among patients diagnosed with non-specific CNS neuroinflammatory diseases. *J Neurol Sci*. 2014; 343(1–2): 224–227, doi: [10.1016/j.jns.2014.06.002](https://doi.org/10.1016/j.jns.2014.06.002), indexed in Pubmed: [24954086](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24954086/).
- 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 Neuroimmunol*. 2017; 305: 68–71, doi: [10.1016/j.jneuroim.2017.01.014](https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2017.01.014), indexed in Pubmed: [28284348](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28284348/).
- Symmonds M, Waters PJ, Küker W, et al. Anti-MOG antibodies with longitudinally extensive transverse myelitis preceded by CLIPPERS. *Neurology*. 2015; 84(11): 1177–1179, doi: [10.1212/WNL.0000000000001370](https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001370), indexed in Pubmed: [25681455](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25681455/).
- 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 Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012; 83(1): 15–22, doi: [10.1136/jnnp-2011-301054](https://doi.org/10.1136/jnnp-2011-301054), indexed in Pubmed: [22056964](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22056964/).
- List J, Lesemann A, Wiener E, et al. A new case of chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids. *Brain*. 2011; 134(8): e185, doi: [10.1093/brain/awr035](https://doi.org/10.1093/brain/awr035), indexed in Pubmed: [21389007](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21389007/).
- Tobin W, Guo Y, Krecke K, et al. Diagnostic criteria for chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids (CLIPPERS). *Brain*. 2017; 140(9): 2415–2425, doi: [10.1093/brain/awx200](https://doi.org/10.1093/brain/awx200).
- Buttmann M, Metz I, Brecht I, 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(1–2): 183–186, doi: [10.1016/j.jns.2012.10.017](https://doi.org/10.1016/j.jns.2012.10.017), indexed in Pubmed: [23149266](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23149266/).
- Nakamura R, Ueno Y, Ando J, et al. Clinical and radiological CLIPPERS features after complete remission of peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified. *J Neurol Sci*. 2016; 364: 6–8, doi: [10.1016/j.jns.2016.02.057](https://doi.org/10.1016/j.jns.2016.02.057), indexed in Pubmed: [27084205](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27084205/).
- Jones JL, Dean AF, Antoun N, et al. Radiologically compatible CLIPPERS may conceal a number of pathologies. *Brain*. 2011; 134(8): e187, doi: [10.1093/brain/awr134](https://doi.org/10.1093/brain/awr134), indexed in Pubmed: [21653537](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21653537/).
- 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 Neurooncol*. 2012; 107(1): 223–224, doi: [10.1007/s11060-011-0724-0](https://doi.org/10.1007/s11060-011-0724-0), indexed in Pubmed: [21968945](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21968945/).
- De Graaff HJ, Wattjes MP, Rozemuller-Kwakkel AJ, et al. Fatal B-cell lymphoma following chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids. *JAMA Neurol*. 2013; 70(7): 915–918, doi: [10.1001/jamaneuro.2013.2016](https://doi.org/10.1001/jamaneuro.2013.2016), indexed in Pubmed: [23649857](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23649857/).
- Gabilondo I, Saiz A, Graus F, et al. Response to immunotherapy in CLIPPERS syndrome. *J Neurol*. 2011; 258(11): 2090–2092, doi: [10.1007/s00415-011-6068-z](https://doi.org/10.1007/s00415-011-6068-z), indexed in Pubmed: [21553269](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21553269/).