

Het syndroom van Bing-Neel bij de ziekte van Waldenström

Waldenström's macroglobulinemia and Bing-Neel syndrome

drs. E.M.T. Dieleman¹, drs. F. Oldenburger¹, dr. B.J. Biemond² en dr. L.J.A. Stalpers¹

Samenvatting

De ziekte van Waldenström wordt gekenmerkt door een kwaadaardige woekering van B-lymfocyten met een ongeremde productie van een monokonaal IgM-immuunglobuline. Neurologische complicaties komen frequent voor en worden meestal veroorzaakt door polyneuropathie of hyperviscositeit van het bloed als gevolg van een hoge concentratie IgM. Een zeer zeldzame complicatie is het syndroom van Bing-Neel, waarbij lymfoplasmocytair cellen in het centrale zenuwstelsel infiltreren. We beschrijven een casus betreffende een 56-jarige vrouw met de ziekte van Waldenström en het syndroom van Bing-Neel.

(*Ned Tijdschr Oncol* 2014;11:196-201)

Summary

Waldenström's macroglobulinemia is the result of a clonal proliferation of B-cell lymphocytes that produce monoclonal IgM-immunoglobulin. Neurological complications occur frequently and are usually caused by polyneuropathy or hyperviscosity of the blood due to high concentrations of IgM. Central nervous system infiltration by lymphoplasmocytoid cells (Bing-Neel syndrome) is very rare. We report a case of a 56-year-old woman with Waldenström's macroglobulinemia and Bing-Neel syndrome.

Inleiding

De ziekte van Waldenström is een kwaadaardige ziekte van het beenmerg met een meestal indolent beloop.¹ De ziekte wordt gekenmerkt door woekering van lymfoplasmocytoïde (LMP) B-lymfocyten met een ongeremde productie van een monokonaal IgM-immuunglobuline. De klachten en symptomen bij de ziekte van Waldenström bestaan uit anemie en soms trombopenie door verdringing van normale beenmergcellen. Neurologische symptomen komen vaak voor bij de ziekte van Waldenström, meestal in de vorm van polyneuropathie door IgM-antistoffen gericht tegen in myeline gelegen antigenen, zoals het 'myelin-associated glycoprotein' (MAG), of ten gevolge van hyperviscositeit van het bloed door een hoge concentratie IgM. Het syndroom van Bing-Neel is een zeldzame neurologische complicatie bij patiënten met de ziekte van Waldenström en wordt veroorzaakt door infiltratie van maligne LMP-cellen in het centrale zenuwstelsel.

Wij bespreken de ziektegeschiedenis van een vrouw met het syndroom van Bing-Neel. Daarna gaan we in op de literatuur over de etiologie, diagnostiek en behandeling van het syndroom van Bing-Neel en belichten daarbij de waarde van radiotherapie als consolidatiebehandeling of als palliatie van symptomatische lokalisaties.

Casus

Bij een 56-jarige vrouw werd in 2003 naar aanleiding van ernstige vermoeidheid de ziekte van Waldenström vastgesteld met hyperglobulinemie van het type IgM-kappa (IgM: 6,01 g/l; hemoglobine: 6,7 mmol/l; trombocyten: $188 \times 10^9/l$). Zij had geen klinische tekenen van een hyperviscositeitssyndroom en geen neurologische uitvalsverschijnselen.

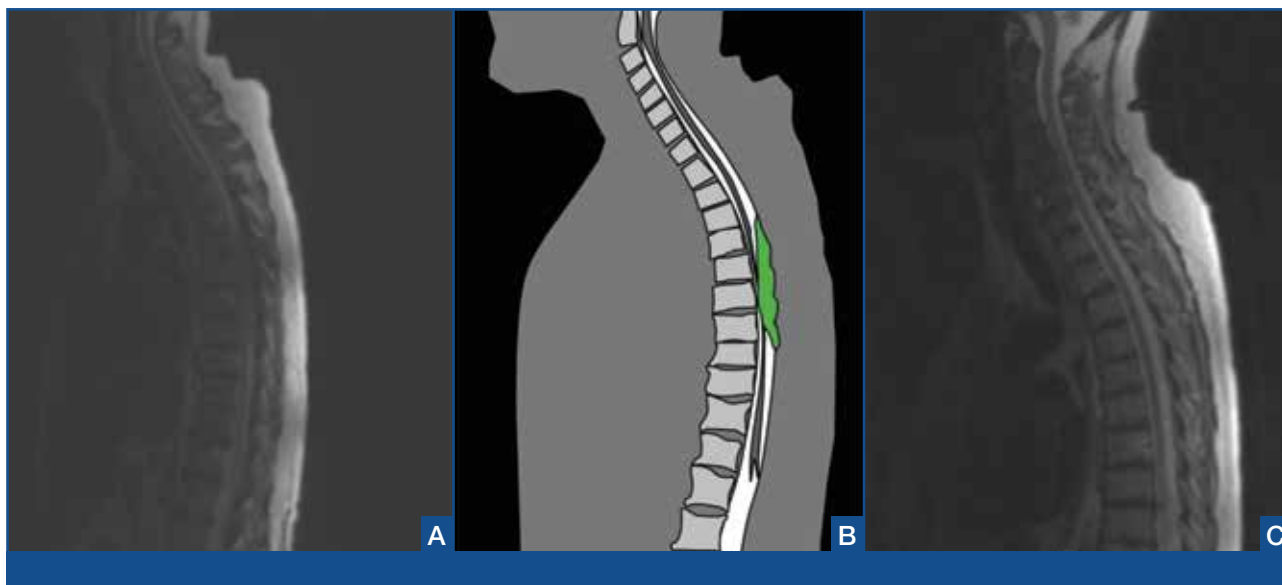
Er werd gestart met chloorambucil (Leukeran[®]) met een lichte daling van het IgM als gevolg. De vermoeidheid nam echter niet af. Een jaar na de diagnose kreeg de

¹radiotherapeut, afdeling Radiotherapie, ²hematoloog, afdeling Hematologie, Academisch Medisch Centrum. Correspondentie graag richten aan mw. drs. E.M.T. Dieleman, radiotherapeut, afdeling Radiotherapie, Academisch Medisch Centrum, Meibergdreef 9, 1105 AZ Amsterdam, tel: 020 566 42 31, e-mailadres: e.m.dieleman@amc.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Trefwoorden: chemotherapie, radiotherapie, syndroom van Bing-Neel, ziekte van Waldenström

Keywords: Bing-Neel syndrome, chemotherapy, morbus Waldenström, radiotherapy



Figuur 1. MRI van de thoracale wervelkolom voor radiotherapie (A) en erna (B). De epidurale tumor op het niveau van Th4 t/m Th9 is volledig in regressie gegaan, maar ter hoogte van C1 werd een nieuwe tumorlokalisatie gezien.

patiënte anemie en werd gestart met fludarabine. Na deze behandeling met chemotherapie verbeterde de anemie onvoldoende en nam de vermoeidheid niet af. Hierop kreeg zij CVP-kuren (cyclofosfamide, vincristine en prednison), gecompliceerd door langdurige beenmergdepressie met neutropene koorts. Zij bleef afhankelijk van bloedtransfusies. Hierop werd gestart met monotherapie rituximab, een antilichaam tegen het CD20-antigeen op B-lymfocyten. Dit leidde tot een verbetering van haar conditie, een daling van het IgM (laagste waarde 1,54 g/l) en een stijging van het hemoglobinegehalte.

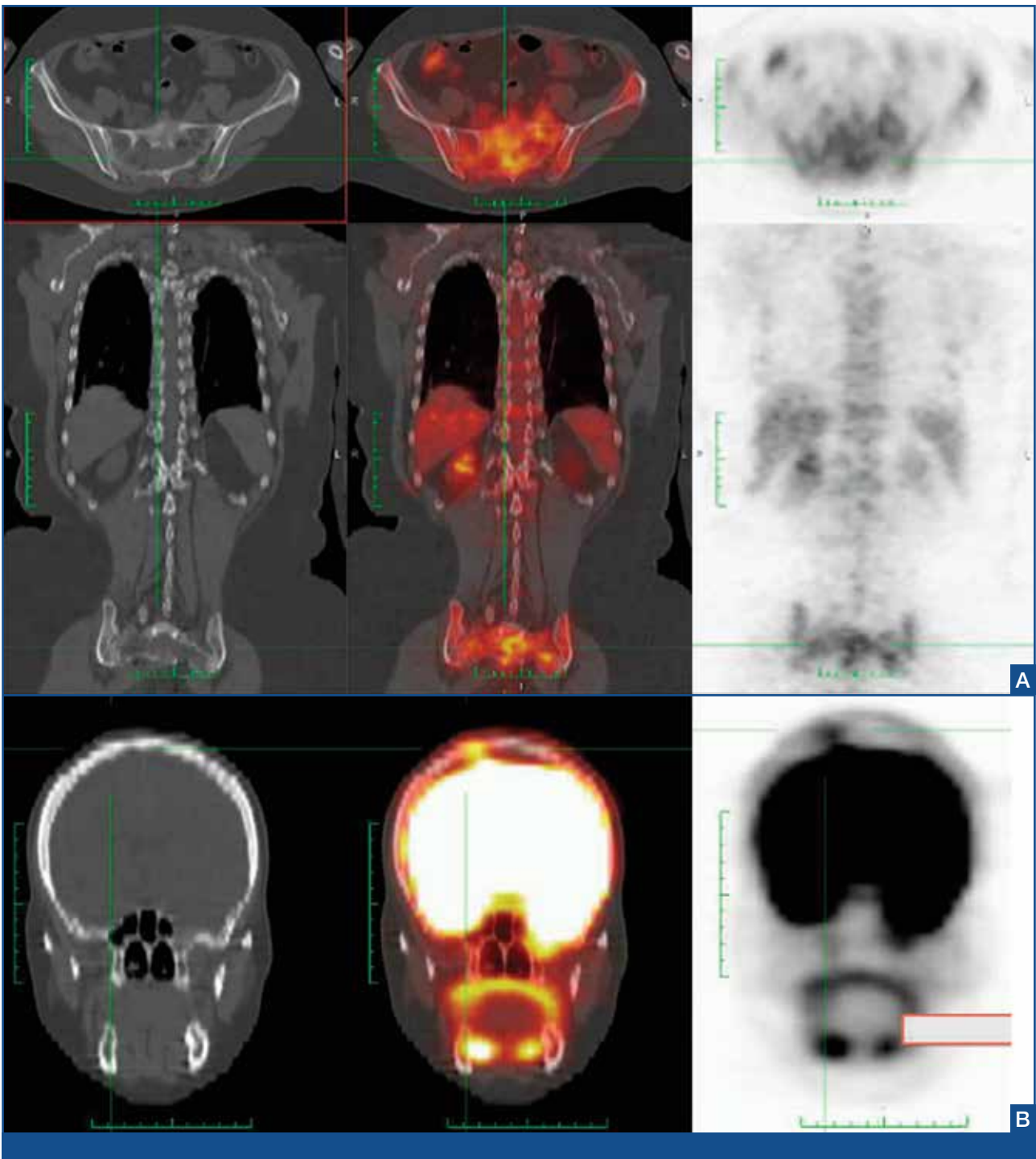
Vier jaar na diagnose presenteerde de patiënte zich met uitstralende hevige rugpijn laag thoracaal, waardoor zij niet kon liggen en niet diep kon doorzuchten, en waarvoor zelfs pijnstilling via een epiduraalkatheter nodig was. Een CT-scan liet geen spinale afwijkingen zien. Het IgM was inmiddels gestegen naar 3,72 g/l. Kort nadat de epidurale analgesie was gestaakt en vervangen door oraal gabapentine, presenteerde de patiënte zich met rugpijn, krachtsverlies aan beide benen en een retentieblaas. Een spoed-MRI liet een forse compressie van het ruggenmerg zien, door een epidurale massa van wervelniveau Th4 t/m Th9 verdacht voor een lokalisatie van de ziekte van Waldenström (zie *Figuur 1*).

Nog dezelfde dag werd zij eenmalig palliatief bestraald met 6 Gy op de wervels Th3 t/m Th10, gecombineerd met kortdurend een hoge dosis dexamethason. Neurologische verbetering trad binnen enkele dagen op. Stageringsonderzoek met een CT-thorax/abdomen, botbiopsie en beenmergaspiraats liet verder geen nieuwe lokalisaties van de ziekte van Waldenström zien. Besloten werd om het thoracale gebied aanvullend curatief te bestralen

met 30 Gy in 15 fracties.

Tijdens deze bestralingen ontwikkelde zij een zwelling op het behaarde hoofd. Met een PET-CT-scan werd een pathologische stapeling van fluorine-18-fluorodeoxyglucose (^{18}F FDG) hoog in de schedel gezien en een haard in het sacrum (zie *Figuur 2*). Een MRI van de hersenen toonde aan beide zijden van de falx cerebri uitgebreide pathologische verbredingen van de dura mater en extracranieële verbreding van het periost (zie *Figuur 3*, pagina 199). Er zijn meerdere liquorpuncties verricht, helaas zonder diagnose. Een weefselbiopt van de falx cerebri toonde lokalisatie van een lymfoïd infiltraat passend bij de ziekte van Waldenström (syndroom van Bing-Neel). Een MRI van de wervelkolom kort na de radiotherapie toonde volledige regressie van de bestraalde epidurale thoracale tumor. Helaas werd er een kleine nieuwe laesie rechts op het wervelniveau C1 gezien ter plaatse van de medulla oblongata/cervicale myelum.

De patiënte werd aanvullend systemisch behandeld met R-CHOP-MTX-kuren die, wegens langdurige neutropenie gecompliceerd door een pneumonie zonder aantoonbare verwekker, werden omgezet naar R-CVP-MTX, ondersteund met erythropoëtine en G-CSF. Hierop werd een goede remissie bereikt. Door de vele bloedtransfusies ontwikkelde de patiënte een forse ijzerstapeling waarvoor zij deferasirox (Exjade[®]) kreeg. Na herstel van haar beenmergfunctie werd zij behandeld met aderlatingen. Twee jaar later, 6 jaar na diagnose, kreeg zij toenemende last van duizeligheid. Op een CT van de hersenen werd een nieuwe tumor gezien links tegen de frontale falx cerebri (zie *Figuur 4*, pagina 200).

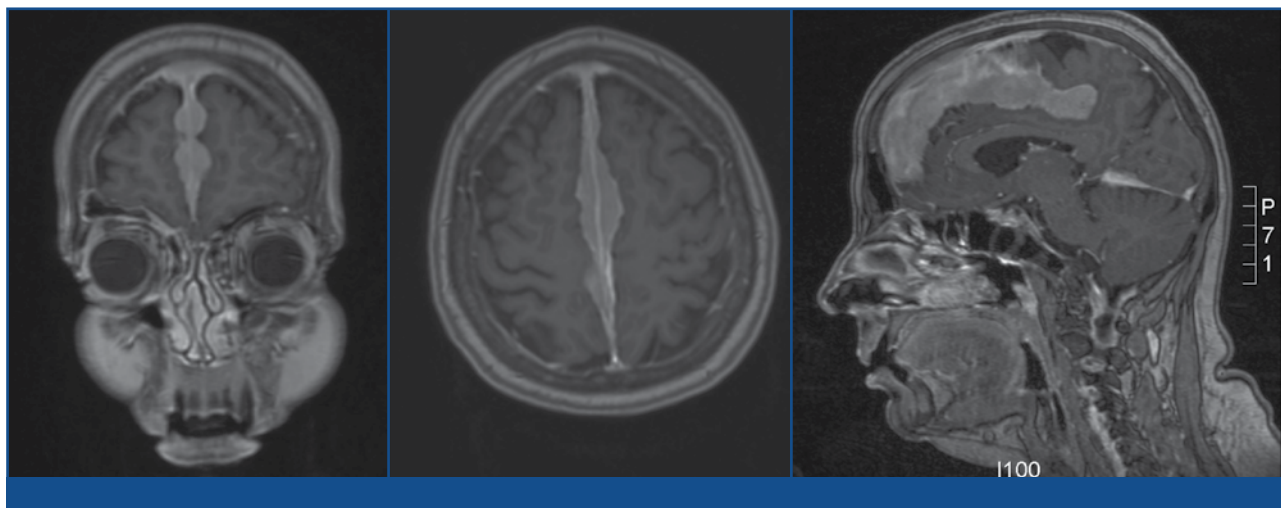


Figuur 2. Op een PET-scan wordt een pathologische stapeling van FDG zichtbaar in het sacrum (A) en hoog in schedel (B).

Gezien de uitgebreide afwijking en de eerdere toxiciteit van de chemotherapie werd in eerste instantie besloten om de patiënte een lage dosis bestraling te geven op de hersenen van 4 Gy in 2 fracties. Hierop trad onvoldoende verbetering op en werd het bestralingsgebied verkleind tot de parafalcine afwijking met een totale dosis van 30 Gy in fracties van 2 Gy. Een herhaling van een MRI van de hersenen 4 maanden na radiotherapie liet een duidelijke afname van de parafalcine massa zien. Enkele maanden daarna presenteerde de patiënte zich

met pijn als gevolg van een massa sacraal met ingroei in de foramina van S1 en S2, waarop zij lokale radiotherapie kreeg bestaande uit 10 fracties van 3 Gy met een goed palliatief effect.

Acht jaar na diagnose voelde zij een zwelling in de bovenkaak rechts. Een cytologische punctie bevestigde een nieuwe lokalisatie van de ziekte van Waldenström. Vier kuren rituximab gaven geen verbetering. Een palliatieve dosis radiotherapie van 20 Gy in 5 fracties van 4 Gy verminderde de pijn en gaf 80% reductie van de zwelling



Figuur 3. Een MRI van de hersenen toont aan beide zijden van de falx cerebri uitgebreide pathologische verbredingen van de dura mater en een extracranieële verbreding van het periost.

in de bovenkaak. Gezien de uitgebreide lymfadenopathie, progressieve anemie en oplopend IgM werd besloten tot monotherapie met bortezomib. Hierop daalde het IgM sterk, herstelde de anemie en verbeterde de algehele conditie. Helaas moest de bortezomib na 3 cycli worden gestaakt in verband met toenemende neuropathie. Een EMG toonde aanwijzingen voor een sensomotorische axonale polyneuropathie met opvallende denervatie in de musculus tibialis anterior links, passend bij neuropathie door bortezomib.

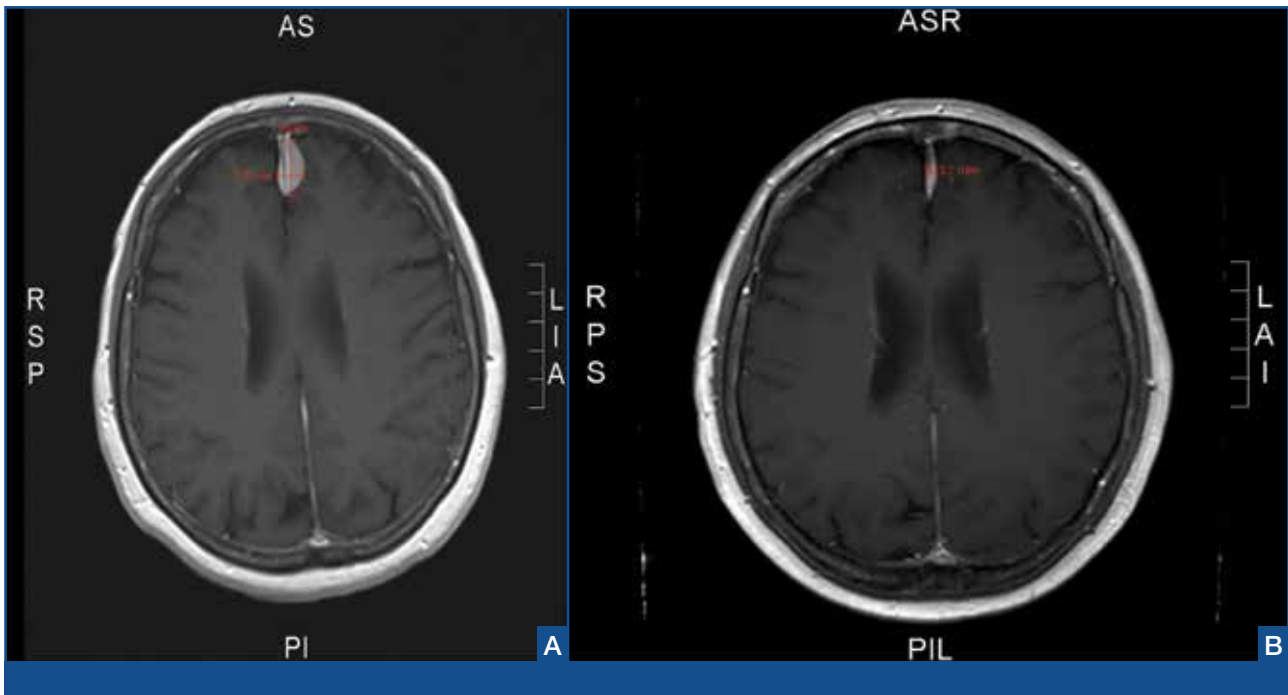
Negen jaar na diagnose kreeg de patiënte dubbelbeelden (diplopie) bij het kijken naar links. Een MRI van het brein liet een pathologische verdikking van de dura rondom beide hemisferen zien, met rechts van de falx cerebri een 3 cm grote tumor met uitbreiding door het schedelbot tot vlak onder de huid. De bulk van de tumor lag net buiten het eerder bestraalde gebied. Apart daarvan was er pathologische verdikking rond de sinus cavernosus links met uitbreiding tot de apex van de linker orbita. De dubbelbeelden verdwenen door een hoge dosis dexamethason. De respons werd geconsolideerd met bestraling van de hersenen: 15 Gy in 5 fracties van 3 Gy.

Een maand later kreeg de patiënte last van nachtzweten, malaise en koorts. Een PET-CT-scan toonde uitgebreide lymfadenopathie. Biopten van de tumor in de linkerarm toonde proliferatie van kleine lymfocyten met deels plasmacytoïde differentiatie (IgM/kappa) passend bij het eerder gediagnosticeerde lymfoplasmacellulaire lymfoom. Zij kreeg palliatieve radiotherapie van 20 Gy in 5 fracties van 4 Gy op lymfoomlokalisaties in de linkeroksel, linkerbovenarm, rechterlies en prevertebraal lumbaal in de buik met een goede respons. Na 5 maanden koorts en 20 kg gewichtsverlies waren er geen actieve levensverlengende mogelijkheden. Wegens de sterke behandel-

wens van de patiënte werd zij geïncludeerd in een fase 1B-studie naar de veiligheid van de PI3-kinaseremmer GS-9820. De patiënte toonde geen respons op dit middel en overleed ongeveer 4 maanden na het starten van GS-9820 door ziekteprogressie onder abtinerend beleid, 10 jaar na de diagnose van de ziekte van Waldenström.

Bespreking

Neurologische complicaties komen vaak voor bij de ziekte van Waldenström. Het hyperviscositeitsyndroom, dat zich bij 15% van de patiënten voordoet, kan leiden tot neurologische complicaties. Ongeveer 20% van de patiënten met de ziekte van Waldenström presenteren zich met neuropathie. Meestal is er sprake van een distale, symmetrische en langzaam progressieve sensomotorische perifere neuropathie die wordt veroorzaakt door IgM-antistoffen tegen MAG of ganglioside M1 (GM1). Dit veroorzaakt parasthesieën en motorische zwakte, waarbij de benen vaker zijn aangedaan dan de armen. Daarnaast kunnen neurologische symptomen ontstaan door amyloïdafzetting. Tumorinfiltratie in het centrale zenuwstelsel is een zeldzame complicatie. In 1944 beschreef Waldenström het naar hem vernoemde syndroom van 'essentiële' hyperglobulinemie zonder de typische kenmerken van de ziekte van Kahler.¹ In 1936 beschreven de Deense internist Jens Bing en psychiater Axel von Neel 2 patiënten met een combinatie van woeking van plasmacellen in het beenmerg (myelomatosis), hyperglobulinemie en infiltratie van plasmacellen en lymfocyten in het centrale zenuwstelsel.² Zij dachten dat het neurologische syndroom werd veroorzaakt door een infectie van het brein, gezien de uitgebreide infiltratie door lymfocyten en - bij één van de patiënten - gecombineerd met bacteriën. Het jaar daarop rapporteerden zij nog een derde geval,



Figuur 4. Op een CT van de hersenen werd een nieuwe tumor gezien links tegen de frontale falx cerebri (A) en de afname van de laesie na bestraling (B).

met opnieuw uitgebreide lymfoïde infiltratie in het centrale zenuwstelsel, overigens zonder tekenen van een bacteriële infectie.³ Achteraf nemen we aan dat het bij alle 3 patiënten ging om lokalisatie van de ziekte van Waldenström in de hersenen.

Logothetis et al. (1960) maakten bij het syndroom van Bing-Neel onderscheid tussen een tumoreuze intraparenchymale vorm en een diffuse infiltratieve vorm.⁴

Bij de tumoreuze vorm zijn de unifocale of multifocale laesies meestal gelokaliseerd in de diepe subcorticale hemisferische gebieden die klinisch gepaard gaan met psychische verschijnselen, zoals verwardheid, geheugenverlies, desoriëntatie, neurologische uitval en coma. Bij de diffuse vorm domineert de cerebrale lymfoïde infiltratie in de pons, de medulla, de periventriculaire witte stof en in de leptomeningeale ruimten. Deze afwijkingen presenteren zich meestal als een neoplastische meningitis. Bij de patiënte was sprake van recidiverende gelokaliseerde tumoren in het centrale zenuwstelsel.

Diagnose

Bij een klinische verdenking op een lokalisatie in het centrale zenuwstelsel (CZS) van de ziekte van Waldenström is, naast liquoronderzoek, een MRI van de cranio-spinale as de volgende diagnostische stap. Bij CZS-infiltratie nemen de laesies contrast op, kunnen verdikte meningen worden gezien en kunnen de laesies worden onderscheiden die het hersenparenchym en cauda equina infiltreren.⁵ Kim en Suh (2009) beschreven een patiënt

met de diffuse vorm van het syndroom van Bing-Neel waarbij gebruik werd gemaakt van MRI met 'diffusion weighted imaging' (DWI).⁵ Hoewel MRI geen vervanging is voor histologisch onderzoek, kan met MRI-DWI tumorinfiltratie en secundair vasogeen oedeem goed worden onderscheiden. Bij een CZS-lokalisatie die goed en veilig te bioteren is, heeft histologische bevestiging de voorkeur. Cytologisch onderzoek van de liquor cerebrospinalis kan daarbij aanvullende waarde hebben.

Therapie

Systemische chemotherapie bij lokalisatie van lymfoproliferatieve ziekte in het centrale zenuwstelsel wordt beperkt door de bloed-hersenbarrière. In de meeste gevallen wordt dan gekozen voor chemotherapie in combinatie met hoge dosis methotrexaat, dat een goede penetratie in het centrale zenuwstelsel kent. Carmustine, intraveneus gegeven, liet verbetering zien van de klachten.^{6,7} Verschillende soorten chemotherapie zijn gebruikt. Helaas kan er geen klinische studie worden opgezet in verband met de zeldzaamheid van het syndroom van Bing-Neel. Een alternatief is lokale radiotherapie. Net als de meeste lymfoproliferatieve aandoeningen zijn lymfoomlokalisaties bij de ziekte van Waldenström gevoelig voor radiotherapie en is 30 tot 40 Gy een curatieve dosis. De beperking van radiotherapie bij hematologische maligniteiten is dat radiotherapie een lokale behandeling is, terwijl de meeste hematologische ziekten systemische aandoeningen zijn.⁸ Radiotherapie kan curatief zijn bij

Aanwijzingen voor de praktijk

1. Neurologische klachten bij de ziekte van Waldenström kunnen wijzen op het zeldzame syndroom van Bing-Neel.
2. Diagnostische work-up: liquorpunctie, MRI craniospinale as en biopsie van verdachte lokalisaties in het centrale zenuwstelsel.
3. Radiotherapie kan curatief zijn voor tumoreuze lokalisaties in het centrale zenuwstelsel. In een vergevorderd stadium van de ziekte kan palliatieve radiotherapie worden gegeven, eventueel zelfs bij herhaling.

beperkte indolente hematologische maligniteiten (in casu indolent lymfoomstadium I/II). Daarnaast moet met de patiënt het risico op hersenschade met cognitieverlies worden besproken, zeker na herhaalde bestralingen. Dit risico is niet te onderscheiden van de schade door de onderliggende hersentumor, de neurochirurgische ingreep en de bijkomende medicatie, in het bijzonder cytostatica en anti-epileptica.⁹⁻¹¹ Bij deze patiënte gaf radiotherapie een snelle lokale tumorcontrole en klachtenverlichting, maar kon het systemische uitbreiding helaas niet tegenhouden.

Conclusie

Het syndroom van Bing-Neel is een zeldzame neurologische complicatie bij de ziekte van Waldenström. De diagnostische work-up bij een verdenking op een CZS-lokalisatie van de ziekte van Waldenström omvat naast een liquorpunctie - in het bijzonder gericht op aantal LMP-cellen en nadere typering daarvan - een MRI van de craniospinale as, eventueel met gebruik van MRI-DWI en een biopsie van verdachte CZS-lokalisaties. Voor de behandeling van het syndroom van Bing-Neel met diffuse infiltratie met lymfoplasmocytair cellen in het centrale zenuwstelsel is cytostatische behandeling geïndiceerd. Voor tumoreuze lokalisaties in het centrale zenuwstelsel, waarin chemotherapie meestal lastig doordringt, is radiotherapie een rationeel onderdeel van een curatieve behandeling (bijvoorbeeld 30 Gy in 15 fracties van 2 Gy). Ook in een verder gevorderd stadium is radiotherapie effectief als een palliatieve behandeling van symptomatische lokalisaties in het centrale zenuwstelsel en kan het eventueel worden herhaald. Indien re-irradiatie wordt overwogen, adviseren wij 5 fracties van 4 Gy.

Referenties

1. Waldenström J. Incipient myelomatosis or 'essential' hyperglobulinemia with fibrinogenopenia - a new syndrome? *Acta Med Scand* 1944;117:216-47.
2. Bing J, Von Neel A. Two cases of hyperglobulinaemia with affection of the central nervous system on a toxi-infectious basis. *Acta Med Scand* 1936;88:492-506.
3. Bing J, Fog M, Von Neel A. Reports of a third case of hyperglobulinemia with affection of the central nervous system on a toxi-infectious basis. *Acta Med Scand* 1937;91:409-27.
4. Logothetis J, Silverstein P, Coe J. Neurologic aspects of Waldenström's macroglobulinemia: report of a case. *Arch Neurol* 1960;3:564-73.
5. Kim HJ, Suh S. Brain magnetic resonance to diagnose Bing-Neel syndrome. *J Korean Neurosurg Soc* 2009;46:588-91.
6. Torrey JJ, Katakarr SB. Treatable meningeal involvement in Waldenström's macroglobulinemia. *Ann Intern Med* 1984;101:345-7.
7. Neau JP, Guilhot F, Dumas P, et al. Central neurologic forms of Waldenström's disease Bing-Neel syndrome. 3 cases. *Rev Neurol* 1991;147:56-60.
8. Malkani RG, Tallman M, Gottardi-Littell N, et al. Bing-Neel syndrome: an illustrative case and a comprehensive review of the published literature. *J Neurooncol* 2010;96:301-12.
9. Taphoorn MJ, Klein M. Cognitive deficits in adult patients with brain tumours. *Lancet Neurol* 2004;3:159-68.
10. Dijkstra M, Van Nieuwenhuizen D, Stalpers LJ, et al. Late neurocognitive sequelae in patients with WHO grade I meningioma. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80:910-5.
11. Waagemans ML, Van Nieuwenhuizen D, Dijkstra M, et al. Long-term impact of cognitive deficits and epilepsy on quality of life in patients with low-grade meningiomas. *Neurosurgery* 2011;69:72-8; discussion 78-9.

Ontvangen 17 maart 2014, geaccepteerd 2 juni 2014.