

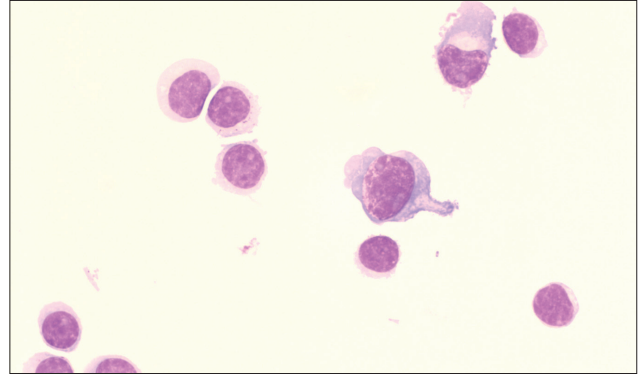
# Uw diagnose?

dr. N. Wlazlo<sup>1</sup>, mr. ing. K. Gussinklo<sup>2</sup> en dr. J.L.M. Jongen<sup>3</sup>

(NED TIJDSCHR HEMATOL 2018;15:92-3)

## CASUS 1

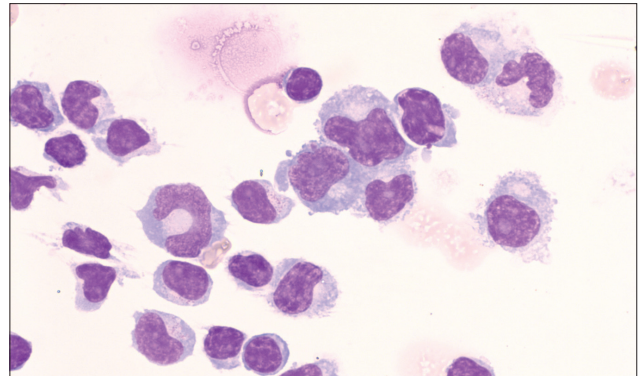
Een 63-jarige man werd verwezen met sinds vijf maanden bestaande vermoeidheid, 13 kg gewichtsverlies, een tremor aan de handen, geringe geheugenstoornissen en af en toe hoofdpijn. Lichamelijk onderzoek, laboratoriumonderzoek, PET-CT, MRI-hersenen en MRI-wervelkolom toonden geen afwijkingen met uitzondering van een fijnslagige rusttremor en verminderde vaardigheid van de handen. Een liquorpunctie liet  $31 \times 10^6/l$  leukocyten en een totaaleiwit van 0,83 g/l zien. De cytologie wordt getoond in *Figuur 1*.



FIGUUR 1. Cytologie casus 1.

## CASUS 2

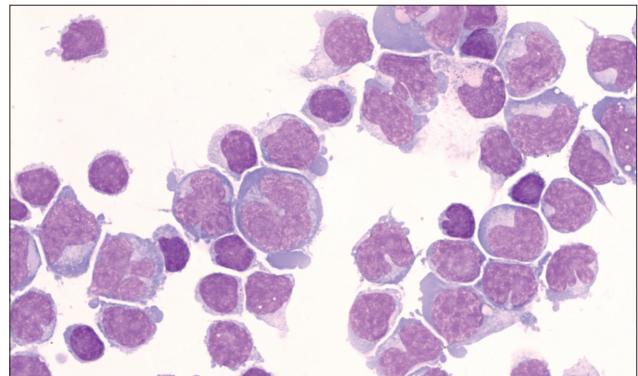
Een 71-jarige vrouw werd verwezen met 6 kg gewichtsverlies, nachtzweeten, hoofdpijn, duizeligheid, loopstoornissen en geheugenstoornissen. Bij lichamelijk onderzoek werd een cachectische dame gezien, die gedesoriënteerd was, telkens dezelfde vragen stelde en niet kon lopen. De MRI-hersenen toonde beiderzijds pathologische aankleuring van de nervus trigeminus en gering verwijde centrale en perifere liquorruimtes. In de liquor werden  $86 \times 10^6/l$  leukocyten en een totaaleiwit van 3,4 g/l gevonden. De cytologie wordt getoond in *Figuur 2*.



FIGUUR 2. Cytologie casus 2.

## CASUS 3

Een 67-jarige man werd verwezen vanwege hoofdpijn, dubbelzien, rugpijn met uitstraling naar het linkerlaterale bovenbeen en 12 kg gewichtsverlies in drie maanden. Bij lichamelijk onderzoek werd een cachectische man gezien, geen afwijkingen aan de inwendige organen maar wel gediscojugeerde oogbewegingen, hypesthesie in het linker L2 dermatoom en aan vingers en tenen, areflexie van de achillespeesreflex en een breed basische gang. Een MRI-hersenen toonde een diffuus afwijkend beenmergsignaal van de schedelbasis en aankleuring van de nervus trigeminus beiderzijds. Een MRI-wervelkolom toonde een diffuus afwijkend beenmergsignaal van de wervels en pathologische aankleuring rondom de conus medullaris en van de cauda equina. De liquor bevatte  $124 \times 10^6/l$  leukocyten en een totaaleiwit van 2,66 g/l. De cytologie wordt getoond in *Figuur 3*.



FIGUUR 3. Cytologie casus 3.

## WAT IS UW DIAGNOSE?

<sup>1</sup>aios hematologie, afdeling Hematologie, <sup>2</sup>wetenschappelijk laboratoriummedewerker, afdeling Hematologie, <sup>3</sup>neuroloog, afdeling Neuro-oncologie, Erasmus MC. Correspondentie graag richten aan dhr. dr. N. Wlazlo, aios hematologie, afdeling Hematologie, intern postadres DHG-350, Erasmus MC, Postbus 5201, 3008 AE Rotterdam, tel.: 010 703 07 31, e-mailadres: n.wlazlo@erasmusmc.nl  
Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

ONTVANGEN 20 SEPTEMBER 2017, GEACCCEPTEERD 27 NOVEMBER 2017.

1. Kukilani T, Treon SP, Manning R, et al. Clinical characteristics and treatment outcome of CNS involvement (Bing-Neel syndrome) in Waldenström's macroglobulinemia. *Blood* 2013;122:5090.
2. Simon L, Ffytich A, Lemal R, et al. Bing-Neel syndrome, a rare complication of Waldenström macroglobulinemia: analysis of 44 cases and review of the literature. *Haematologica* 2015;100:1587-94.
3. Minnema MC, Kimby E, D'Sa S, et al. Guideline for the diagnosis, treatment and response criteria for Bing-Neel syndrome. *Haematologica* 2017;102:43-51.
4. Castillo JJ, D'Sa S, Lunn MP, et al. Central nervous system involvement by Waldenström macroglobulinemia (Bing-Neel syndrome): a multi-institutional retrospective study. *Br J Haematol* 2016;172:709-15.
5. Mason C, Savona S, Rini JN, et al. Ibuprofen penetrates the blood brain barrier and shows efficacy in the therapy of Bing Neel syndrome. *Br J Haematol* 2017;179:339-41.

## REFERENTIES

**Antwoord:** Lokalisatie van lymfoplasmaacytar lymfoom (LPL) in het centraal zenuwstelsel (CZS): Bing-Neel-syndroom.

Bij casus 1 werd een liquor gezien met kleine lymfocyten en daartussen wat middelgrote lymfatische cellen, blauw cyto-plasma, enkele met een nucleolus en enkele met plasmacytoïde kenmerken. Immunofenotyping toonde 19% monoklonale B-cellen (CD19+/CD20+/SmIgkappa+) die ook 4-10% in het beenmerg werden gevonden. In het beenmerg werd de MYD88-L265P-mutatie aangehouden. Er was in het bloed geen M-proteïne aantoonbaar, noch lymfadenopathie. De patiënt werd behandeld met DRC-kuren met regelmatig intrathecaal behandeling met methotrexaat en later cytarabine. Na zes kuren was sprake van een complete remissie.

Casus 2 liet meer een polymorfe lymfocytenpopulatie zien, soms met wat blastaire kenmerken. Immunofenotyping toonde een monoklonale B-celpopulatie van ongeveer 42% van de leukocyten met fenotype CD19+/CD20+/SmIgkappa+. De patiënte was in 2012 behandeld voor een extranodaal marginaalzone-lymfoom. Op het huidige beenmergbiopsie met 50% infiltratie van deels plasmacytoïde uitrijpende kleine B-cellen, het voorkomen van mesocellen en MYD88-L265P-mutatie werd de diagnose herzien naar LPL, nu met CZS-lokalisatie in liquor en leptomeningeal. Er was geen lymfadenopathie en slechts een kleine IgM-kappa/component van < 5 g/l. De patiënte werd initieel behandeld met rituximab, cyclofosfamide, prednison en intrathecale chemotherapie, maar na drie kuren werd geen respons gezien in liquor en beenmerg. Gezien de refractaire ziekte in het CZS werd besloten tot een tweedelijns-systeemtherapie met ibuprofen, met complete remissie tot gevolg.

Bij casus 3 werd ook een polymorfe populatie lymfatische cellen gezien, blauw cytoplasma en soms met nucleoli. Immunofenotyping toonde 56% monoklonale B-cellen (CD19+/CD20+/SmIgkappa+). In het serum werd een monoklonaal IgG-kappa van 31 g/l gemeten en in een beenmergbiopsie was de hematopoïetische verdringing door een monotypische IgG-kappa-positieve LPL-populatie en door een populatie lymfatische cellen met een hogere proliferatie-index. De patiënt was sinds 2005 bekend met een LPL met (minder frequent voorkomend) IgG-kappa-paraproteïne, en positief voor de MYD88-L265P-mutatie. Heden bleek er sprake van een naar diffus geroeide B-cel-lymfoom getransformeerd LPL met lokalisatie in beenmerg, liquor en leptomeningeal. De patiënt werd behandeld met afwisselend R-DHAP en hoge dosis methotrexaat met daarnaast intrathecaal behandeling met methotrexaat en later cytarabine. Na twee kuren zijn de leukocyten in de liquor gedaald naar  $1 \times 10^6$ , en morfologisch en immunologisch niet meer aantoonbaar. Vanwege refractaire LPL in het beenmerg, werd vervolgebehandeling met ibuprofen gestart, waarvan de respons nog moet blijken.

Bovensstaande casus illustreren de diversiteit in kliniek en cytologie waarmee een LPL in het CZS zich kan presenteren. De ziekte kan aspecten van neurologische symptomen geven, met name bij een lokalisatie in de liquor of leptomeningeal, maar kan zich ook presenteren met focale neurologische verschijnselen bij een lokalisatie in het hersenparenchym. Vanwege deze diversiteit duurt het vaak weken tot maanden eer de diagnose wordt gesteld, mede omdat het een zeldzame manifestatie is, maar ook presenteren met focale neurologische verschijnselen bij een lokalisatie in het hersenparenchym. Vanwege deze ziekte kan zijn? Differentiaal diagnostisch kan het onderscheid met reactieve beelden en andere lymfomen in de liquor cytologisch lastig zijn. Voor een bewijzende diagnose wordt een gericht biopsie van een tumoruze lokalisatie noodzakelijk geacht, dan wel bevestigende flowcytometrie, generschikkingsonderzoek of een aantoonbare MYD88-L265P-mutatie.<sup>3</sup> Vanwege de relatieve zeldzaamheid van het Bing-Neel-syndroom is de prognose onduidelijk. Enkele case series beschrijven een mediane overleving van ongeveer 5 tot 10 jaar, maar mogelijk is de prognose met nieuwe middelen zoals ibuprofen, dat aantoonbaar in de liquor komt, zelfs beter.<sup>2,4,5</sup>