

Síndrome de Bing-Neel como debut de una macroglobulinemia de Waldenström asociada a infiltración orbitaria*

Bing-Neel syndrome as an initial sign of Waldenström macroglobulinaemia associated with orbital infiltration

Sr. Editor:

La afectación del SNC en el linfoma linfoplasmocítico o macroglobulinemia de Waldenström (MW) se denomina síndrome de Bing-Neel (SBN). Existen muy pocos casos descritos en la literatura en los que la afectación central por la MW constituya la forma de inicio y de diagnóstico de la misma. Mucho más atípica que una afectación del SNC por la MW en la afectación conjunta orbitaria y central¹.

Se presenta un caso de una afectación del SNC por un linfoma linfoplasmocítico (MW) en forma de meningitis crónica, precediendo varios años al diagnóstico del mismo, con posterior aparición de infiltración orbitaria.

Varón de 76 años, con antecedentes personales de FA crónica, depresión y hernia de disco lumbar. Realiza seguimiento en otro centro desde hacía 3 años por meningitis crónica, de origen no filiado. Presenta una clínica progresiva de dificultad en la articulación y emisión del lenguaje, con torpeza manipulativa con el miembro superior derecho y para la marcha por debilidad en el miembro inferior izquierdo. Asocia crisis parciales motoras secundariamente generalizadas. La exploración muestra un lenguaje muy disártrico, a veces ininteligible, con déficits nominativos importantes, muy poco fluente, con comprensión intacta, paresia en EEDD de 4-5 con exaltación de reflejos y Babinski derecho. Se realiza una RM cerebral (fig. 1) con gadolinio, mostrando un realce difuso de las leptomeninges y duramadre a lo largo de la convexidad fronto-parietal izquierda, así como una alteración de señal en la médula ósea de hueso parietal izquierdo, ala mayor del esfenoides y base de apófisis pterigoides. Se procede a descartar enfermedades infecciosas o granulomatosas (Wegener, tuberculosis, neurosarcoïdosis) que justificasen la afectación meníngea mediante estudio inmunológico (anticuerpo antinuclear, anticuerpos citoplasmáticos antineutrófilos, anti-ADN, VSG, factor reumatoide, anti-SS-A, anti-SS-B, anti-Scl, anti-Jo, anticentrómero), VSG, serología luética y Borrelia, ECA, Mantoux, radiología tórax, que fue negativo. En el proteinograma se detecta una IgM de 2.429 mg/dl con un pico monoclonal de IgM kappa. Biopsia de mo: espacio intratrabecular hipercelular, con células de las 3 series donde se aprecian acúmulos mal delimitados de células de pequeño tamaño con escaso o nulo citoplasma que también aparecen de forma intersticial. Citología: plasmocitosis y linfocitosis madura sin blastos. Estudio inmunohistoquímico: CD20, BCL2, Kappa: positivo.

CD10, CD43, CD23 y Lambda negativo. CD5 aisladas células positivas. CD38: ligera plasmocitosis. Compatible con síndrome linfoproliferativo de bajo grado con inmunofenotipo compatible con MW. Una tomografía computarizada toraco-abdomino-pélvica descartó afectación en estas localizaciones. Punción lumbar: células 2, glucosa 72, proteínas 176. Análisis de Ig en el LCR: elevación de IgM: 22,9 mg/gl (VR < 0,2). Citología negativa. Cultivo para hongos y micobacterias, negativo. Inmunofenotipo de células del LCR inespecífico. Electromiografía: compatible con una polineuropatía desmielinizante sensitivo-motora que afecta a las 4 extremidades.

Fue tratado con rituximab y Leukeran®, apareciendo 6 meses después una tumoración en el ojo izquierdo junto con empeoramiento de su focalidad neurológica, repitiendo la RM (fig. 2), donde se ve una afectación de hemimandíbula izquierda, hemiesfenoides y calota craneal con componente de partes blandas epicranial, infiltrando músculo temporal, dura y leptomeninges, con efecto masa sobre el parénquima. Asocia invasión intraorbitaria y de la glándula lacrimal, extensión preseptal y del párpado superior. Biopsia palpebral compatible con infiltración de linfoma linfoplasmocítico IgM kappa (fig. 3). Se trató con quimioterapia tipo R-CHOP y, posteriormente, con metotrexato y fludaravina. Tras varios ciclos, se consiguió una mejoría clínica y radiológica, especialmente de la afectación orbitaria (desapareciendo la propotosis), siendo más discreta la mejoría de la infiltración cerebral.

En 1937, Bing y Neel describen un síndrome con anemia y disfunción neurológica asociado a incremento de las inmunoglobulinas séricas y en el LCR². Ocho años más tarde, Waldenström describió el primer caso de macroglobulinemia asociada a síntomas constitucionales, anemia, trombocitopenia e infiltración de la médula ósea por linfocitos y células linfoplasmocíticas³. Las manifestaciones en el SNC de una MW se denomina síndrome de Bing-Neel^{4,5}. Fintelmann et al.⁶ revisan 50 casos de SBN proponiendo su división en 2 categorías: *a)* en los que la afectación del SNC estaría causada por la infiltración de las células linfoplasmocítoides en el parénquima cerebral, dura, meninges o LCR, y *b)* cuando existen síntomas neurológicos con LCR < 5 células, indicando que los síntomas podrían justificarse por el depósito de IgM. En ambos grupos, la afectación neurológica se desarrolla tras el diagnóstico de la macroglobulinemia, tan solo 2 casos coinciden temporalmente con el diagnóstico. Arias et al.⁷ describen un caso de demencia rápidamente progresiva, también coincidente con el diagnóstico de MW. Hemos encontrado un único caso en la literatura⁸ en el que un paciente de 54 años que desarrolla un SBN en forma de síndrome de la cauda equina a lo largo de 3 años, que precedieron al diagnóstico de la MW. Nuestro paciente desarrolla las manifestaciones neurológicas de forma insidiosa y como único síntoma durante 3 años, llegando al diagnóstico de MW al replantear un estudio etiológico de la meningitis crónica que presentaba. En este punto, podría haber sido clasificados en un grupo B de Fintelmann, dado que no había evidencia en LCR de células linfoplasmocíticas y no se realizó biopsia.

La afectación orbitaria en la MW es también rara, siendo las complicaciones oculares más frecuentes las derivadas del síndrome de hiperviscosidad secundario al incremento

* Este trabajo ha sido presentado como póster en la LXIV Reunión anual de Neurología 2012.

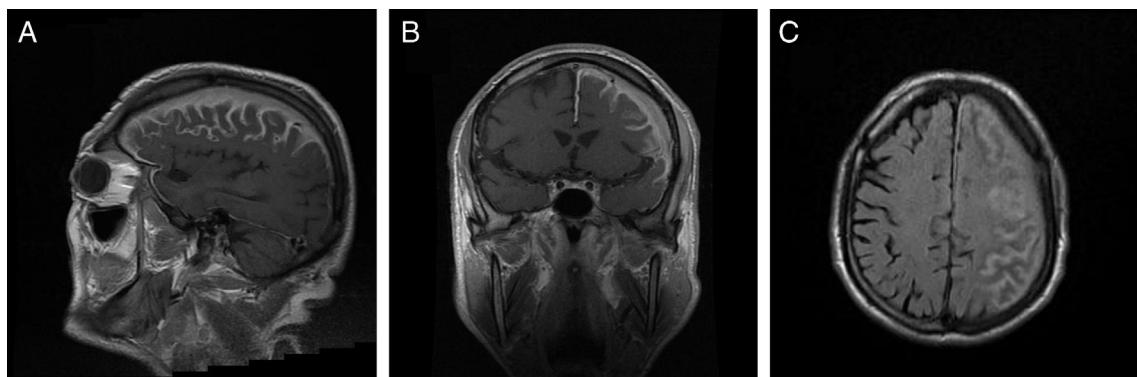


Figura 1 RM cerebral. A y B) Imágenes coronal y sagital T1 con gadolinio. Ocupación de los surcos corticales frontoparietales izquierdos, espacio aracnoideo y espacio subdural izquierdo. C) Secuencia FLAIR axial. Ocupación de los surcos corticales frontoparietales izquierdos, espacio aracnoideo y espacio subdural izquierdo.

sérico de IgM, produciendo síndromes vasooclusivos, como hemorragias retinianas o edema óptico¹. Se han descrito casos aislados de tumores en la órbita, párpado, conjuntiva bulbar y glándula lacrimal⁹. Mucho más rara es la coexistencia de estas 2 localizaciones en la MW, cerebral y orbitaria. Stacy et al.¹ describen un caso inverso al nuestro: la afectación orbitaria precediendo a la afectación de meninges, cauda equina y LCR. Estos autores expanden el espectro del grupo A del SBN, incluyendo la afectación orbitaria dentro de esta categoría. En nuestro caso, la confirmación histopatológica de células de la MW en la órbita con continuidad

de dicha infiltración intracraneal, cambiarían el grupo en el que incluimos a nuestro paciente, pasando al A. Todo ello iría a favor de la teoría de Fintelmann⁶, donde los pacientes del grupo B representarían un estadio previo del grupo A, en los que el depósito perivascular y parenquimatoso de IgM llevará a la rotura de la barrera hematoencefálica y a la posterior invasión por las células linfoplasmocitarias. No hay consenso actual en cuanto al tratamiento del SBN. Se han intentado varios esquemas terapéuticos con resultados variados: quimioterapia intravenosa e intratecal e irradiación cerebral^{10,11}. En nuestro caso, varios ciclos

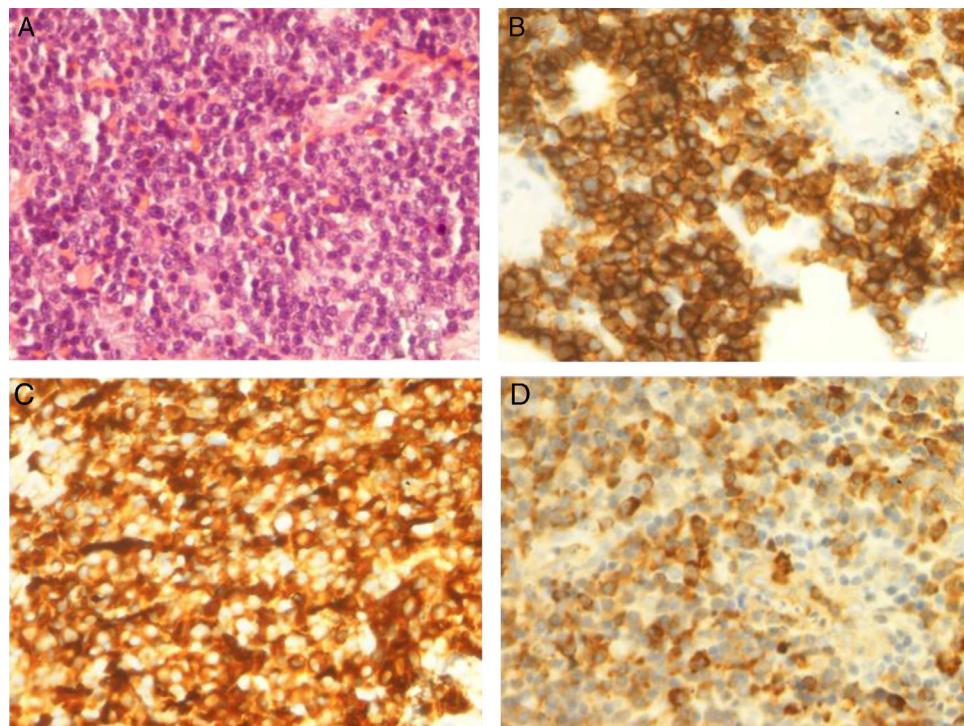


Figura 2 Biopsia palpebral. A) Tinción con hematoxilina-eosina. Infiltración de párpado por tumoración linfoide de crecimiento nodular y difuso, compuesta por elementos monomorfos, de pequeño tamaño sin figuras de mitosis. B, C y D) Perfil Inmunohistoquímico: B: CD20+, C: IgM + D: Cadena Kappa+.

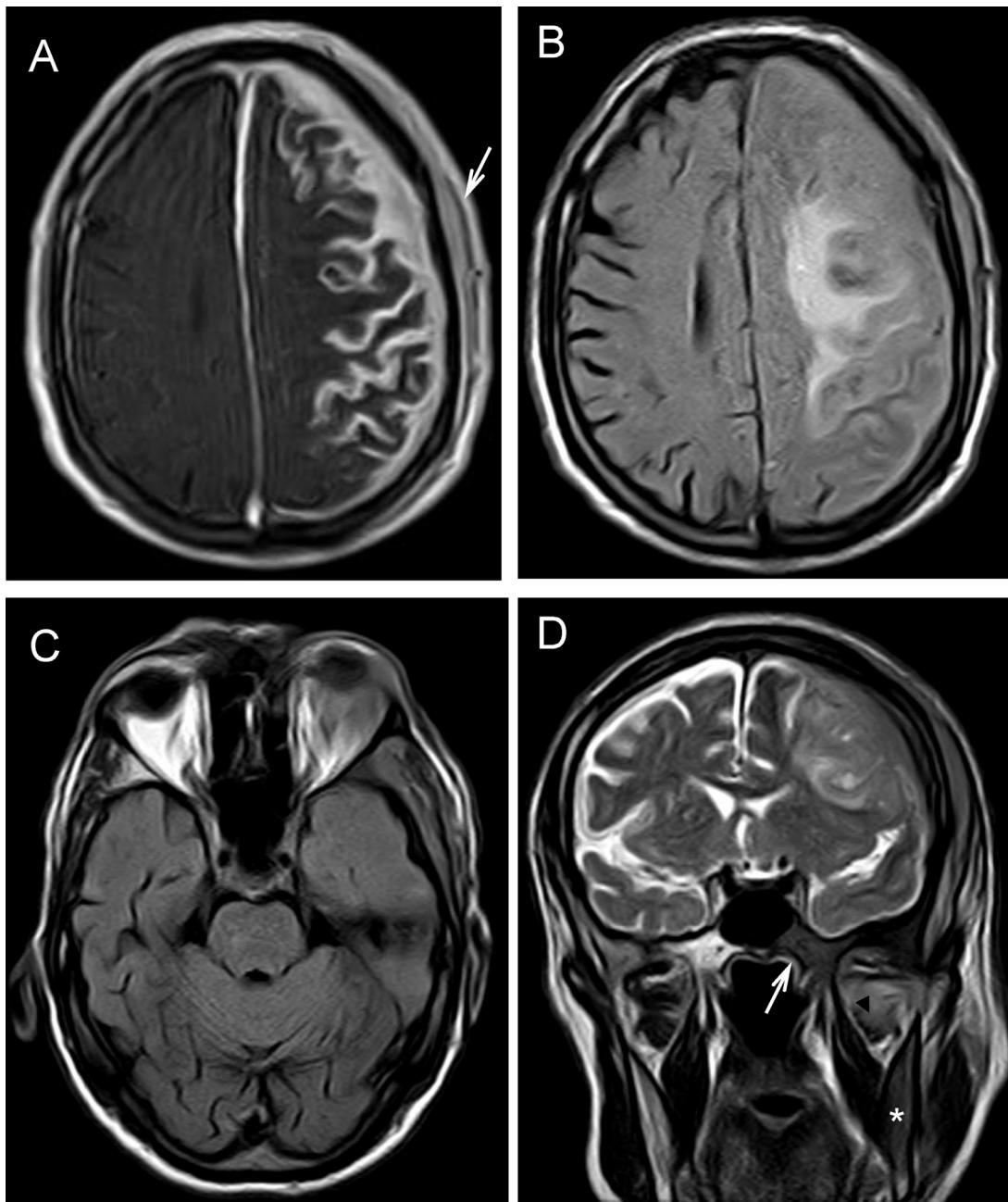


Figura 3 RM cerebral. A) Imagen axial T1 con contraste de magnetización y gadolinio. Se observa una extensa afectación leptomenígea en la convexidad frontoparietal izquierda, con engrosamiento de la duramadre a partir de una afectación diploica ósea y de partes blandas epicraneal (flecha). B) Secuencia FLAIR; se identifica un componente de edema vasogénico intraparenquimatoso en centro semioval izquierdo. C) Masa orbitaria que afecta a la glándula lagrimal en el mismo lado izquierdo, con exoftalmos unilateral en la imagen axial FLAIR. D) Imagen T2 TSE coronal: se identifica una hipointensidad patológica en el lado derecho del cuerpo del esfenoides (flecha) y la base de la apófisis pterigoides, así como en la rama horizontal mandibular (asterisco). También existe una alteración de la señal en el músculo pterigoideo externo (punta de flecha). Signos de afectación craneal en el lado izquierdo con infiltración meníngea y epicraneal referidos.

de quimioterapia consiguieron la remisión parcial de la afectación, tanto orbitaria como de la cerebral.

Finalmente, subrayamos la importancia de conocer las infiltración del SNC central y orbitaria en esta discrasia hematológica, de forma que no solo pueden aparecer en el curso de la enfermedad, sino preceder al diagnóstico e incluso coexistir en el mismo paciente a lo largo de su evolución.

Bibliografía

- Stacy RC, Jakobiec FA, Hochberg FH, Hochberg EP, Cestari DM. Orbital involvement in Bing-Neel syndrome. *J Neuroophthalmol*. 2010;30:255–9.
- Bing JNA. Two cases of hyperglobulinemia with affection of the central nervous system on a toxi-infection bases. *Acta Med Scand*. 1936;88:492–6.

3. Waldenström J. Incipient myelomatosis or "essential" hyperglobulinemia with fibrogenopenia: a new syndrome? *Acta Med Scand.* 1944;117:216–8.
 4. Malkani RG, Tallman M, Gottardi-Littell N, Karpus W, Marszałek L, Variakojis D, et al. Bing-Neel syndrome: An illustrative case and a comprehensive review of the published literature. *J Neurooncol.* 2010;96:301–12.
 5. Ly KI, Fintelmann F, Forghani R, Schaefer PW, Hochberg EP, Hochberg FH. Novel diagnostic approaches in Bing-Neel syndrome. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2011;11:180–3.
 6. Fintelmann F, Forghani R, Schaefer PW, Hochberg EP, Hochberg FH. Bing-Neel syndrome revisited. *Clin Lymphoma Myeloma.* 2009;9:104–6.
 7. Arias M, Pereiro Zabala I, Requena Caballero I, Sesar Ignacio A, Arias Rivas S, Villamayor Blanco B. Rapidly progressing dementia as the presenting symptom of Waldenstrom's macroglobulinemia: Findings from magnetic resonance imaging of the brain in Bing Neel syndrome. *Rev Neurol.* 2004;38:640–2.
 8. Drouet T, Behin A, Psimaras D, Choquet S, Guillemin R, Hoang Xuan K. Bing-Neel syndrome revealing Waldenstrom's macroglobulinemia. *Rev Neurol.* 2010;166:66–75.
 9. Kumar S, Das S, Goyal JL, Chauhan D, Sangit V. Bilateral orbital tumor formation and isolated facial palsy in Waldenstrom's macroglobulinemia. *Int Ophthalmol.* 2005;26:235–7.
 10. Delgado J, Canales MA, Garcia B, Alvarez-Ferreira J, Garcia-Grande A, Hernandez-Navarro F. Radiation therapy and combination of cladribine, cyclophosphamide, and prednisone as treatment of Bing-Neel syndrome: Case report and review of the literature. *Am J Hematol.* 2002;69:127–31.
 11. Kim HD, Shin KC, Cho HS, Kim MK, Lee KH, Hyun MS. Therapeutic experience of Bing-Neel Syndrome associated with Waldenstrom's macroglobulinemia. *J Korean Med Sci.* 2007;22:1079–81.
- R. Cuenca Hernández^{a,*}, J.A. Guzman de Villoria
Lebiedziejewski^b, E. Roa Martínez^c y J. Menarguez Diaz^d
- ^a Sección de Neurología, Hospital Universitario Infanta Leonor, Madrid, España
- ^b Servicio de Radiología, Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España
- ^c Sección de Radiología, Hospital Universitario Infanta Leonor, Madrid, España
- ^d Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España
- * Autor para correspondencia.
Correo electrónico: rcuencah@gmail.com
(R. Cuenca Hernández).
<http://dx.doi.org/10.1016/j.nrl.2013.04.006>