

BÁO CÁO MỘT TRƯỜNG HỢP HIẾM BỆNH TĂNG GLOBULIN ĐẠI PHÂN TỬ WALDENSTROM CÓ TỔN THƯƠNG XƯƠNG VÀ CD20 ÂM TÍNH

Trần Thị Phương Túy^{1*}, Tôn Thất Minh Trí¹,
Hoàng Thị Thanh Thúy¹, Phan Thị Hương¹, Hoàng Thị Xuân Thanh¹

DOI: 10.38103/jcmhch.2020.65.4

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Bệnh tăng globulin đại phân tử Waldenstrom (WM) được định nghĩa như dưới nhóm của U lympho tế bào lympho dạng tương bào (LPL), là bệnh lý gamma đơn dòng ác tính hiếm gặp, chiếm 1-2% trong tất cả u lympho không Hodgkin, đặc trưng bởi thâm nhiễm tủy xương bởi các tế bào B đơn dòng và sản xuất quá mức protein đơn dòng typ IgM. Chúng tôi báo cáo ca lâm sàng nhằm đóng góp kinh nghiệm trong chẩn đoán bệnh lý tăng sinh dòng lympho ác tính.

Báo cáo ca lâm sàng: Bệnh nhân nam, 70 tuổi, vào viện vì suy kiệt, bầm tím dưới da. Lách lớn. Số lượng hồng cầu $1,1 \times 10^{12}/l$, Hb 45g/l, số lượng bạch cầu $9,9 \times 10^9/l$ (74% lymphocyt, 11% lympho dạng tương bào, 1% tương bào, 11% neutrophil ($1,08 \times 10^9/l$), 3% monocyt), số lượng tiểu cầu $15 \times 10^9/l$. LDH, chức năng gan, thận, điện giải đồ: bình thường. Test HIV, HCV và HBV âm tính. Karyotype: không có phân bào. Đột biến gen MYD88 L265P âm tính. Tủy đồ và sinh thiết tủy xương: Tăng sinh tế bào dòng lympho (61% lymphocyt, 17% lympho dạng tương bào, 3% tương bào). Kiểu hình miễn dịch: Dương tính: CD19, CD22, CD79a. Âm tính: CD20, CD34, CD10, CD5. Tốc độ lắng máu tăng: 49mm/giờ đầu. Hồng cầu chuỗi tiền. Protein/máu 90g/l. Albumin 27,5g/l. A/G: 0,44. Gamma 51,1g/l. IgM 5,47g/dl. SPECT/CT xương: Hình ảnh tăng tập trung phóng xạ bất thường tại cung trước xương sườn 5 và cung bên xương sườn 6,7 bên trái. Tiên lượng nguy cơ cao với 4 điểm tiên lượng theo Hệ thống điểm tiên lượng Quốc tế.

Kết luận: Chẩn đoán bệnh tăng globulin đại phân tử Waldenstrom nguy cơ cao, có tổn thương xương và CD20 âm tính.

Từ khóa: Tăng globulin đại phân tử Waldenstrom, tăng độ nhót máu, lách lớn.

ABSTRACT

WALDENSTROM'S MACROGLOBULINEMIA WITH BONE LESIONS AND CD 20 NEGATIVE: A RARE PRESENTATION

Tran Thi Phuong Tuy^{1*}, Ton That Minh Tri¹,
Hoang Thi Thanh Thuy¹, Phan Thi Huong¹, Hoang Thi Xuan Thanh¹

Background: Waldenström's macroglobulinemia is a rare malignant monoclonal gammopathy characterized by the production of excess IgM monoclonal protein.

¹ Trung tâm Huyết học Truyền máu, Bệnh viện Trung ương Huế

- Ngày nhận bài (Received): 30/9/2020; Ngày phản biện (Revised): 05/10/ 2020;
- Ngày đăng bài (Accepted): 04 /12 /2020
- Người phản hồi (Corresponding author): Trần Thị Phương Túy
- Email: phuongtuy07@gmail.com; ĐT: 0 905.810.199

It presents with symptoms related to the infiltration of the hematopoietic tissues or the effects of monoclonal IgM in the blood. We present a case report to have much more experience of diagnosis of rare entity of maglinant lymphoid proliferation.

Case report: A 70-year-old male hospitalized with weakness, bruising, splenomegaly, no hepatomegaly, no lymphadenopathy. Red blood count: $1.1 \times 10^{12}/l$, Hb 45g/l, white blood count: $9.9 \times 10^9/l$ (74% lymphocytes, 11% plasmacytoid lymphocytes, 1% plasmocyte, 11% neutrophils ($1.08 \times 10^9/l$), 3% monocytes), and platelet count: $15 \times 10^9/l$. LDH, liver and renal function tests were normal. Serology for HIV, hepatitis B and hepatitis C were normal. Karyotype had no metaphase cells. MYD88 L265P mutation was negative. The bone marrow aspiration and biopsy showed a massive proliferation of small lymphocytes (61% lymphocytes mixed with plasmacytoid lymphocytes (17%) and plasma cells (3%). Immunophenotype: Positive for CD19, CD22, CD79a. Negative for CD20, CD34, CD10, CD5. Elevated erythrocyte sedimentation rate: 49mm/1st. Rouleaux formation. Protein 90g/l; Albumin 27.5g/l; A/G: 0.44; Monoclonal Gamma: 51.1g/l; IgM: 5.47g/dl. The bone SPECT image showed an abnormal concentration of radiation at the front arc of the rib 5 and the left side of the ribs 6 and 7. High-risk prognosis with 4 prognosis points according to the International Prognostic Scoring System.

Conclusion: Diagnosis: A Waldenstrom's Macroglobulinemia Case with Bone Lesions and CD20 negative.

Key words: Waldenstrom Macroglobulinemia, hyperviscosity, splenomegaly.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

U lympho tế bào lympho dạng tương bào (LPL) là loại u lympho không Hodgkin hiếm, đặc trưng bởi sự pha trộn tế bào lympho B nhỏ tân sinh, tế bào lympho dạng tương bào và tương bào ở tủy xương đôi khi ở hạch hay lách [3], [4], [11]. Bệnh tăng globulin đại phân tử Waldenstrom (WM) được định nghĩa như dưới nhóm của LPL là bệnh lý gamma đơn dòng ác tính hiếm gặp, chiếm 1-2% trong tất cả u lympho không Hodgkin, đặc trưng bởi thâm nhiễm tủy xương bởi các tế bào B đơn dòng và sản xuất quá mức protein đơn dòng typ IgM, còn được gọi là WM/LPL. Bệnh biểu hiện các triệu chứng liên quan đến sự thâm nhiễm các tổ chức tạo máu hoặc ảnh hưởng của IgM đơn dòng trong máu. Không có căn nguyên xác định đối với WM, nhưng các yếu tố môi trường, gia đình, gen và vi rút đã được báo cáo. Tỷ lệ gặp xấp xỉ 3 trường hợp/ 1 triệu dân/ năm ở Mỹ. Mặc dù bệnh được xem xảy ra rải rác nhưng yếu tố gia đình hiện diện đến 20% trường hợp [1], [2], [3], [4], [5].

Chúng tôi báo cáo một ca lâm sàng với tiền sử ba tháng mệt mỏi, sút cân, cơ thể suy kiệt, đau hông sườn bên trái, bầm tím dưới da, lách lớn, xét nghiệm

máu, kiểu hình miễn dịch tế bào, chọc hút và sinh thiết tủy xương, SPECT/CT xương đưa đến chẩn đoán Bệnh tăng globulin đại phân tử Waldenstrom có tổn thương xương và CD20 âm tính.

Mục tiêu nhằm góp thêm kinh nghiệm trong chẩn đoán bệnh lý tăng sinh dòng lympho ác tính.

II. BÁO CÁO CA LÂM SÀNG

Bệnh nhân nam 70 tuổi. Nhập Bệnh viện Trung ương Huế ngày 5/12/2019.

Lý do vào viện: Suy kiệt, sút cân, bầm tím dưới da.

Tiền sử bệnh lý: Không có tiền sử bệnh lý gì đặc biệt.

Tiền sử gia đình: Không ai mắc bệnh lý gì liên quan.

Khám lúc vào viện: Mạch: 80 lần/phút. HA: 100/60 mmHg. Nhiệt: 37°C.

Tổng trạng chung gầy yếu, suy kiệt. Đau hông sườn bên trái.

Không sốt. Không phù. Bầm tím dưới da.

Tuyến giáp không lớn. Gan không lớn. Hạch: không lớn. Lách lớn.

Bệnh viện Trung ương Huế

Xét nghiệm:

Hồng cầu: $1,1 \times 10^{12}/l$. Hb: 45g/l. Bạch cầu: $9,9 \times 10^9/l$. Tiểu cầu: $15 \times 10^9/l$.

Tốc độ lắng máu: 49mm/giờ đầu và 94mm/ giờ thứ hai.

Glucose máu: 4,5 mmol/l. Ure: 5,3 mmol/l. Creatinin: 66 μ mol/l. LDH: 257 U/l.

SGOT: 30 U/l. SGPT: 18U/l. Điện giải đồ: bình thường. Acid Uric: 316 μ mol/l.

Protein: 90g/l. A/G: 0,44 (Albumin: 30,6% (27,5g/l). Alpha1: 1,8% (1,6g/l).

Alpha2: 4,9% (4,4g/l). Beta: 6,0% (5,4g/l). Gamma: 56,7% (51,1g/l).

$\beta 2$ microglobulin: 4,02mg/l. TPU/ nước tiểu: 0,24g/l.

Tỷ prothrombin 53%, Fibrinogen: 0,68g/l, Thời gian APTT: bình thường.

IgA: 147,9 mg/dl. IgG: 1055,9 mg/dl. IgM: 5470 mg/dl. IgE: 725 IU/ml.

Kappa tự do/ Huyết thanh: 16mg/l, Lamda tự do/ Huyết thanh: 30,1mg/l

Xét nghiệm HBsAg, Anti HCV và HIV: âm tính.

Karyotype: Không có phân bào.

Kiểu hình miễn dịch: Dương tính: CD45, CD19, CD22, HLA-DR, CD79a.

Âm tính: CD20, CD34, CD10, CD5, CD3, CD7, CD38, CD58, CD56, CD66c, CD117, CD33, CD13.

Huyết đồ: Hồng cầu $1,1 \times 10^{12}/l$, Hb 45g/l. Số lượng bạch cầu $9,9 \times 10^9/l$ (74% lymphocyt, 11% lympho dạng tương bào, 1% tương bào, 11% neutrophil ($1,08 \times 10^9/l$), 3% monocyt), số lượng tiểu cầu $15 \times 10^9/l$. Hồng cầu chuỗi tiền.

Tủy đồ và sinh thiết tủy xương: Số lượng tế bào tủy tăng. Dòng hồng cầu và bạch cầu tỷ lệ giảm, tăng tỷ lệ tế bào lympho (61% lymphocyt, 17% lympho dạng tương bào, 3% tương bào).

Siêu âm bụng: Lách lớn.

SPECT/CT Xương: Hình ảnh tăng tập trung phóng xạ bất thường tại cung trước xương sườn 5 và cung bên xương sườn 6,7 bên trái. Phần còn lại của hệ thống xương phân bố hoạt tính phóng xạ bình thường.

Chẩn đoán cuối cùng: Bệnh tăng globulin đại phân tử Waldenstrom có tổn thương xương và CD20 âm tính.

III. BÀN LUẬN

Bệnh nhân của chúng tôi là nam, 70 tuổi, WM thường xảy ra ở người lớn tuổi 60 - 70 tuổi, nam hơi nhiều hơn nữ [4], [5].

Phần lớn bệnh nhân WM biểu hiện các triệu chứng thực thể không đặc hiệu như suy kiệt, mệt mỏi (các dấu hiệu này thường liên quan với thiếu máu), sút cân, cũng như gan to, lách to, hạch to, chảy máu hoặc các triệu chứng do tăng độ nhớt máu như nhìn mờ, đau đầu, chóng mặt, rung giật nhãn cầu, ù tai, nhìn đôi, hoặc thất điều [1], [6].

Thiếu máu được thấy trong 40% trường hợp. Khi bệnh tiến triển, các triệu chứng đặc hiệu như giảm tế bào, đau bụng, rối loạn thị lực và bệnh lý ngoại biên trở nên rõ ràng. Những triệu chứng này phản ánh sự thâm nhiễm u vào tổ chức lympho và tủy xương, tăng globulin miễn dịch huyết thanh, lắng đọng IgM tổ chức và hoạt tính tự kháng thể của IgM [3]. Bệnh nhân của chúng tôi thiếu máu bình sắc nặng (hồng cầu $1,1 \times 10^{12}/l$, Hb 45g/l), giảm bạch cầu hạt trung tính ($1,08 \times 10^9/l$) và giảm số lượng tiểu cầu ($15 \times 10^9/l$); có tình trạng thâm nhiễm tủy xương với hình thái tế bào nổi bật của WM là sự thâm nhiễm lan tỏa của tế bào lympho nhỏ (61%), tế bào lympho dạng tương bào (17%) và tương bào (3%) [3].

Gan to, lách to hay hạch to gặp khoảng 15 - 30%, bệnh nhân của chúng tôi có lách to, không có hạch to và không có gan to [5].

Hội chứng tăng độ nhớt máu có tỷ lệ giảm dần ở bệnh nhân WM vì bệnh này ngày càng được chẩn đoán sớm hơn. Hội chứng tăng độ nhớt của máu hiếm gặp ở bệnh nhân với nồng độ IgM dưới 4000mg [7], [8]. Bản thân IgM có thể gây ra vài dấu hiệu lâm sàng, thường xảy ra khi độ nhớt máu tương ứng với mức IgM tối thiểu 3000mg/dl, gồm các triệu chứng chảy máu, triệu chứng về mắt, thần kinh, tim mạch [1]. Mức IgM cao trên 4000mg/dl biểu hiện yếu tố nguy cơ đối với hội chứng tăng độ nhớt máu có triệu chứng,

xảy ra 10-15% bệnh nhân lúc chẩn đoán [6], [7], [8]. Bệnh nhân của chúng tôi có biểu hiện tăng độ nhớt máu với protein máu tăng (90g/l) với albumin giảm (30,6% hay 27,5g/l), gamma globulin tăng (56,7% hay 51,1g/l), mức IgM tăng cao (5470mg/dl (khoảng tham chiếu 40-230mg/dl) với hình ảnh hồng cầu chuỗi tiên trên tiêu bản máu (hình 1), tốc độ lắng máu tăng 49mm/giờ đầu và 94mm/ giờ thứ hai; bệnh nhân vào viện quá muộn (sau 3 tháng khởi phát bệnh), với thể trạng suy kiệt, thiếu máu rất nặng (Hb 45g/l) nên các triệu chứng thần kinh trung ương như hoa mắt, chóng mặt, mệt mỏi toàn thân... có thể là do thiếu máu nặng hoặc do tăng độ nhớt máu hoặc cả hai.

IgM >3000mg/dl, thậm chí dù không có biểu hiện lâm sàng, nên soi đáy mắt để phát hiện sớm những dấu hiệu của tổn thương vi tuần hoàn [5], [6], [7].

Bệnh nhân bầm tím dưới da ngoài số lượng tiểu cầu rất thấp ($15 \times 10^9/l$), còn có rối loạn đông máu đường ngoại sinh với tỷ prothrombin giảm (53%) (bình thường $\geq 70\%$), fibrinogen giảm (0,68g/l) (bình thường 2-4g/l), bệnh lý đông máu có thể gây ra do IgM kết hợp với các yếu tố đông máu, fibrin, và tiểu cầu [5], [6], [9].

Có tỷ lệ nhỏ tăng IgM kèm tăng IgG hoặc với Ig khác, ở bệnh nhân chúng tôi tăng cao IgM (5470mg/dl) có kèm theo tăng IgE (725 IU/ml (khoảng tham chiếu <100 IU/ml) [5].

Về kiểu hình miễn dịch, những dấu ấn thuần lympho B là CD19, CD20, CD79a và PAX5. Kiểu hình miễn dịch cơ bản của WM là dương tính với CD19, CD20, CD79a; âm tính với CD5, CD10 [3], [5], [7]. Bệnh nhân của chúng tôi dương tính với CD19, CD79a và âm tính với CD5, CD10, tuy nhiên CD20 âm tính. CD20 là phosphoprotein đường hóa được biểu hiện trên tất cả tế bào pro B muộn qua tế bào B nhớ (ngoại trừ tế bào tiền B sớm, nguyên tương bào và tương bào), đóng vai trò trong việc biệt hóa, trưởng thành và hoạt hóa tế bào B [10]. Biểu hiện CD20 thay đổi trong các dưới nhóm u lympho khác nhau. Hầu hết các u lympho không

Hodgkin tế bào B đều dương tính với CD20. CD20 âm tính hiếm gặp, chiếm 1-2% của tất cả u lympho không Hodgkin tế bào B. Hóa mô miễn dịch CD19, CD79a và PAX5 là những dấu ấn sinh học chính trong chẩn đoán u lympho tế bào B có CD20 âm tính [3], [10].

Bệnh nhân của chúng tôi xét nghiệm karyotyp không có phân bào, tương tự như bệnh nhân của Vishwanath S. [11]. Không có sai lệch nhiễm sắc thể đặc hiệu nào kết hợp đặc hiệu với WM [3], [5], [7]. Tuy nhiên, tỷ lệ gặp của các bất thường nhiễm sắc thể riêng biệt khác với u lympho vùng rìa hay lơ xê mi kinh dòng lympho. Đặc biệt, mất 6q và trisomy 4 dường như kết hợp đáng kể với trisomy 18, thường gặp ở WM trong khi chuyển đoạn liên quan với gen IGH rất hiếm. Hơn nữa, chuyển đoạn t (11;14) định kỳ trong đa u tủy xương IgM lại không xảy ra với WM [7].

Đại đa số (hơn 90%) WM có đột biến MYD88 L265P và được xác định khoảng 10% ở MZL và rối loạn lympho khác, vì vậy không thể sử dụng đột biến này như một dấu ấn duy nhất trong phân biệt với WM [7]. Tuy nhiên, đột biến này không có trong đa u tủy xương IgM và có thể dùng để chẩn đoán phân biệt giữa đa u tủy xương IgM với WM [5], [7].

Bệnh nhân của chúng tôi có MYD88 L265P âm tính, cũng có thể do tính nhạy cảm thay đổi giữa các phương pháp thăm dò đột biến [2]. Đột biến soma định kỳ trong gen MYD88 (MYD88 L265P) được tìm thấy trong 91% bệnh nhân WM bằng cách sử dụng kỹ thuật giải trình tự (toàn bộ) bộ gen bình thường hoặc giải trình tự bộ gen của khối u ghép (dùng phương pháp giải trình tự gen thế hệ mới (NGS)). Sử dụng PCR đặc hiệu alen có độ nhạy cao hơn đã cho thấy đột biến MYD88 L265P biểu hiện 93-97% bệnh nhân WM. Đột biến MYD88 non-L265P cũng được tìm thấy 1-2% ở bệnh nhân WM. Hiện tại, MYD88 có thể giúp chẩn đoán và tiên lượng ở bệnh nhân WM, bệnh nhân thiếu đột biến MYD88 bởi phân tích bằng kỹ thuật PCR đặc hiệu alen đối với đột biến L265P nên thăm dò đột biến non-L265P bởi kỹ thuật giải trình tự Sanger [12].

Khả năng kết hợp giữa vi rút viêm gan C và herpes người 8 với WM đã được gợi ý, tuy nhiên vai trò sinh bệnh học chính xác của vi rút chưa được biết rõ, ở bệnh nhân của chúng tôi xét nghiệm huyết thanh về virus viêm gan B, viêm gan C và HIV đều âm tính [3], [6], [11].

Chẩn đoán chính xác của WM có thể khó vì không có các dấu ấn hình thái, kiểu hình miễn dịch hay nhiễm sắc thể đặc hiệu, nên việc gián biệt với các trường hợp u lympho tế bào lympho B nhỏ gặp nhiều thách thức [11], [13].

Phân biệt WM với MGUS với paraprotein IgM huyết thanh dưới 3000mg/dl, thâm nhiễm tủy xương dưới 10% tế bào lympho dạng tương bào và không có các triệu chứng thực thể như thiếu máu, tăng độ nhớt máu, không hạch to, không gan to, không lách to [1], [9]. Mất 6q- không gặp ở MGUS, được coi như là dấu ấn lâm sàng để phân biệt WM và MGUS [6].

Phân biệt với WM âm ỉ (smoldering WM) với paraprotein IgM huyết thanh trên 3000mg/dl và/hoặc thâm nhiễm tủy xương hơn 10% tế bào lympho dạng tương bào nhưng vẫn không có các triệu chứng thực thể như thiếu máu, tăng độ nhớt máu, không hạch to, không gan to, không lách to [13].

Chẩn đoán WM là chẩn đoán loại trừ với những thực thể như Lơ xê mi kinh dòng lympho B /U lympho tế bào lympho nhỏ (CLL/SLL), u lympho vùng rìa (MZL) và đa u tủy xương IgM [3], [6], [11], [13].

CLL có thể giống WM về mặt lâm sàng, thường gặp nhất của CLL là hạch lớn. Hình thái tế bào và kiểu hình miễn dịch đủ để chẩn đoán CLL là những tế bào lympho nhỏ và trưởng thành điển hình, không có hạt nhân và các tế bào “nhòe” đặc trưng và CD5 dương tính [4], [5], [6], [9], [11]. Ngoài khác biệt về hình thái tế bào, ở bệnh nhân của chúng tôi không có hạch lớn và CD5 âm tính. Ngoài ra, số lượng bạch cầu trong WM điển hình thấp hơn trong CLL [5], [11].

Phân biệt WM với MZL có thể đặc biệt khó khăn vì cả hai đều là u lympho tế bào B mức độ thấp có chung kiểu hình miễn dịch không đặc hiệu CD5 và CD10 âm tính; và thiếu các dấu hiệu di truyền phân

tử xác định bệnh. MZL được chia thành 3 loại: (1) MZL ngoài hạch của tổ chức lympho liên kết với niêm mạc (U lympho MALT); (2) MZL lách (SMZL) và (3) MZL hạch (NMZL). Trong 3 loại này, phân biệt WM với u lympho MALT có lẽ là rõ ràng nhất.

Thông thường, u lympho MALT không có bệnh lý gamma đơn dòng, và thường liên quan các vị trí ngoài hạch đặc biệt các vị trí như dạ dày ruột và tuyến nước bọt, là vị trí không thường gặp trong WM. Các tế bào lympho có thể thâm nhiễm thượng bì và phá hủy chúng. Về mặt mô học, các đặc điểm khác biệt của u lympho MALT là các tổn thương tế bào lympho ở thượng bì và các tế bào lympho B dạng mono [9], [13].

Phân biệt WM với SMZL có thể rất khó khăn. Giống WM, SMZL luôn liên quan đến tủy xương và thường liên quan đến paraprotein IgM. Phân biệt WM với SMZL trên sinh thiết tủy xương đơn thuần hầu như là không thể, và đánh giá mô học của lách có thể là cần thiết để xác định chẩn đoán. Không có dấu ấn hóa mô miễn dịch hay phân tử nào đặc hiệu cho SMZL, chẩn đoán dựa vào hình thái: điểm đặc trưng của tế bào SMZL là có tua bào tương đặc trưng thường chỉ phân bố 2 đầu của tế bào, có thể có hạt nhân nhỏ; ở bệnh nhân của chúng tôi hình thái tế bào lympho, hoặc lympho dạng tương bào, bào tương của chúng không có tua (hình 1) [3], [6], [9], [11], [13].

NMZL hiếm hơn u lympho MALT và SMZL. Bệnh nhân thường biểu hiện rải rác với bệnh lý đa hạch, liên quan đến tủy xương và bệnh lý IgM chỉ một phần ba trường hợp, ít liên quan đến tổ chức ngoài hạch hoặc lách, trong khi WM thường liên quan đến tủy xương [11], [13].

Sự khác biệt về lâm sàng giữa đa u tủy xương và WM rất rõ ràng. Chẩn đoán đa u tủy xương phù hợp với tổn thương xương, giảm albumin huyết thanh, tỷ lệ albumin/globulin giảm; tuy nhiên chẩn đoán WM phù hợp hơn vì trong đa u tủy xương, rất hiếm tăng IgM, hình thái tế bào trong tủy xương điển hình là thuần tương bào, không có tế bào lympho dạng tương bào, tổn thương hủy xương, tăng calci máu; tỷ lệ tổn thương thận xảy ra 30-40%, suy thận thường gặp hơn

WM [6], [13]. Trong đa u tủy xương, tương bào sản xuất globulin miễn dịch đơn dòng cũng như yếu tố hoạt hóa hủy cốt bào, là những chất huy động calci. Yếu tố hoạt hóa hủy cốt bào kích thích hủy cốt bào vì vậy tái hấp thu xương tại chỗ quanh ổ tương bào trong khi ức chế hoạt tính tạo cốt bào tại chỗ, dẫn đến tăng calci máu [4], [6], [13].

Bệnh nhân của chúng tôi, hình ảnh tế bào trong tủy xương chủ yếu là tế bào lympho (61%), tế bào lympho dạng tương bào (17%) và tương bào rất ít (3%) (hình 2) và không tăng calci máu (mặc dù có tổn thương xương (SPECT/CT xương: Hình ảnh

tăng tập trung phóng xạ bất thường tại cung trước xương sườn 5 và cung bên xương sườn 6,7 bên trái) (hình 3), không suy thận (ure, creatinine, Kali/máu trong giới hạn bình thường) [6], [13]. Ngoài ra, kiểu hình miễn dịch đặc hiệu của WM là tế bào B có CD19, CD20, CD22 dương tính, trong khi của đa u tủy xương là CD38, CD138 dương tính [6], [7], [13]:

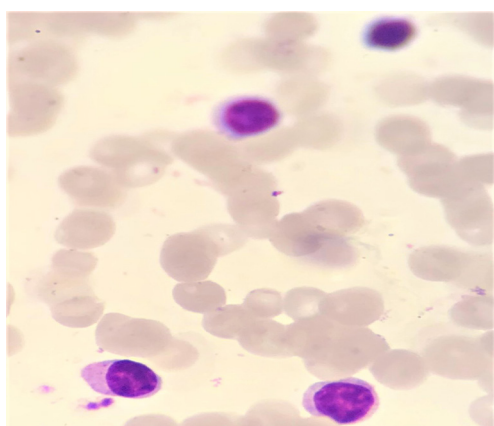
Chẩn đoán cuối cùng: Bệnh lý tăng globulin đại phân tử Waldenstrom có tổn thương xương và CD20 âm tính.

Bệnh nhân của chúng tôi có tiên lượng nguy cơ cao với 4 điểm tiên lượng theo Hệ thống điểm tiên lượng Quốc tế (IPSS) (bảng 1) [8].

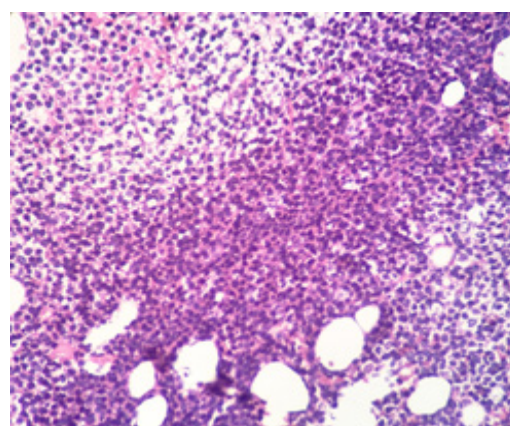
Bảng 1: Hệ thống điểm tiên lượng Quốc tế (IPSS) đối với WM [8]

Các yếu tố liên quan đến tiên lượng	Giá trị	Bệnh nhân
Tuổi (năm)	> 65	70
Hemoglobin (g/dl)	≤ 11,5	4,5
Số lượng tiểu cầu ($\times 10^9/l$)	≤ 100	15
$\beta 2$ microglobulin (mg/l)	> 3	4,02
IgM đơn dòng (mg/dl)	> 7000	5470
Phân tầng nguy cơ và sống còn		
Nguy cơ	Điểm	Thời gian sống trung bình (tháng)
Thấp	0 hoặc 1 (ngoại trừ tuổi)	142,5
Vừa	2 hoặc tuổi > 65	98,6
Cao	> 2	43,5

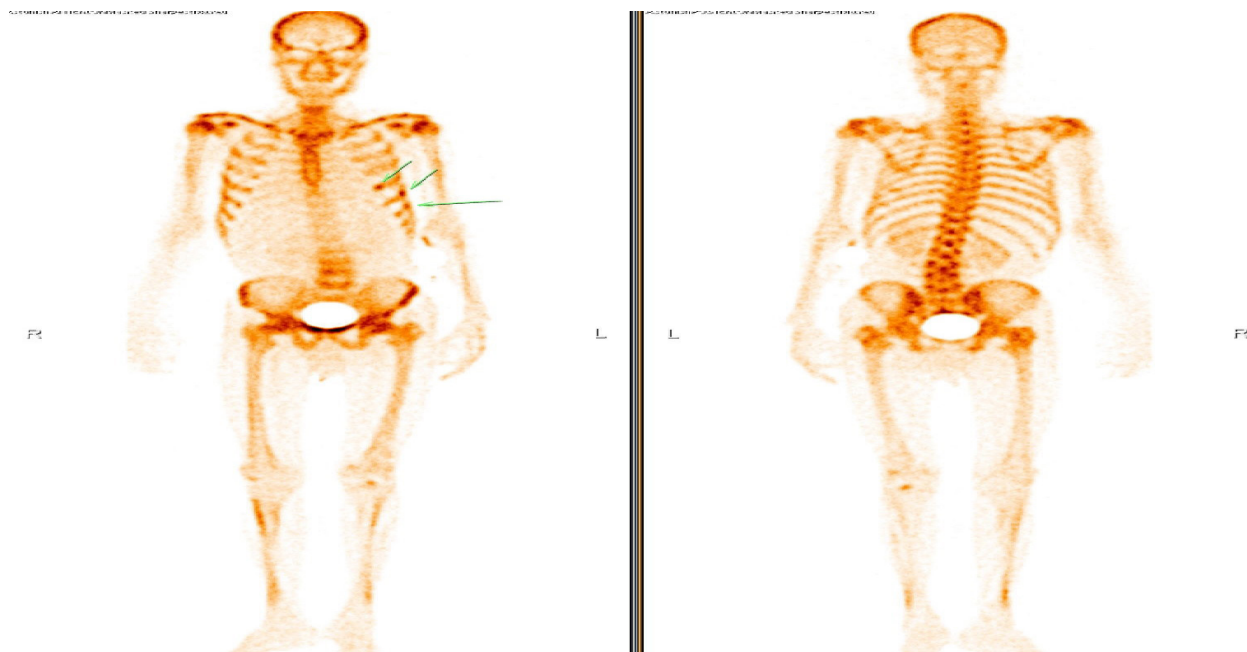
1 điểm tương ứng với 1 yếu tố dương tính. Điểm nguy cơ là tổng số các điểm.



Hình 1: Hình ảnh tiêu bản máu ($\times 1000$): tế bào lympho dạng tương bào và hồng cầu chuỗi tiền



Hình 2: Hình ảnh sinh thiết tủy xương ($\times 400$): tăng tỷ lệ tế bào lympho



Hình 3: Hình ảnh SPECT/ CT Xương

IV. KẾT LUẬN

Chẩn đoán chính xác của WM có thể khó vì không có các dấu ấn hình thái, kiểu hình miễn dịch hay nhiễm sắc thể đặc hiệu, nên việc gián biệt với các trường hợp u lympho tế bào lympho B nhỏ nhiều thách thức. Chẩn đoán WM là chẩn đoán loại trừ, ở đây chúng tôi trình bày trường hợp hiếm Bệnh lý tăng globulin đại phân tử Waldenstrom có tổn thương xương và CD20 âm tính, nhằm góp thêm kinh nghiệm trong chẩn đoán bệnh lý tăng sinh dòng lympho ác tính.

Từ viết tắt: LPL: Lymphoplasmacytic lymphoma: U lympho tế bào lympho dạng tương bào, WM: Waldenstrom Macroglobulinemia: Bệnh tăng globulin đại phân tử Waldenstrom. MZL: Marginal Zone Lymphoma: U lympho vùng rìa.

SMZL: Splenic Marginal Zone Lymphoma: U lympho vùng rìa lách.

MALT Lymphoma: Extranodal MZL of mucosa-associated lymphoid tissue: U lympho vùng rìa ngoài hạch của tổ chức lympho liên kết với niêm mạc.

MGUS: Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance: Bệnh lý gamma đơn dòng không xác định.

Nodal MZT: Nodal Marginal Zone Lymphoma: U lympho vùng rìa hạch.

CLL/SLL: Chronic Lymphocytic Leukemia/ Small Lymphocytic Lymphoma: Lơ xê mi kinh dòng lympho/ U lympho tế bào lympho nhỏ.

IPSS: International Prognostic Scoring System: Hệ thống điểm tiên lượng Quốc tế.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Ivan Budimir et al. Waldenstrom Macroglobulinemia as a diagnostic challenge: case report, Acta Clin Croat 2014; 53(1): 1-4.
2. Kazmierski D. et al. Utility of MYD88 in the Differential Diagnosis and Choice of Second-line Therapy in a Case of Nonsecretory Lymphoplasmacytic Lymphoma versus Free Light Chain Waldenstrom's Macroglobulinemia, Case Report in Hematology 2017: 204-208.
3. Michail C. et al. Spontaneous splenic rupture in

- Waldenstrom's Macroglobulinemia: a case report, Jour of Med Case Report 2010; 4: 300-304.
4. Mukta P. et al. Waldenstrom's macroglobulinemia presenting with lytic bone lesions: a rare presentation, Blood Research 2013; 48(3): 1-5.
 5. Swerdlow S.H. et al. WHO Classification of Tumours, Lymphoplasmacytic lymphoma, International Agency for Research on Cancer, Lyon 2017: 232-235.
 6. Arun Vijay et al. Waldenstrom Macroglobulinemia, Blood 2007; 109(12): 5096- 5103.
 7. Maddalena M. et al. Waldenstrom Macroglobulinemia: An Update, Medit J Hematol Infect Dis 2018; 10: 1-18.
 8. Morie A et al. Waldenstrom Macroglobulinemia: 2017 update on diagnosis, risk stratification, and management, Amer Jour of Hematology 2017; 92: 209-215.
 9. Elizabeth M. et al. Lymphoproliferative Disorders, Wintrobe's Atlas of Clinical Hematology, 2nd Edition, Wolters Kluwer, Philadelphia 2018: 526-530.
 10. Tasleem K. et al. Diagnosis and treatment of CD20 negative B cell lymphomas, BioMed Central, Biomarker Research 2017: 1-5.
 11. Vishwanath S. et al. An unusual case of Waldenstrom's Macroglobulinemia presented with nasopharyngeal involvement, Ecancer Medical Science 2013; 7: 362 - 365.
 12. Steven P.T. et al. Genomic landscape of Waldenstrom's Macroglobulinemia, Educational Updates in Hematology Book 2019; 3(S2): 58-61.
 13. Nadia Naderi et al. Lymphoplasmacytic Lymphoma and Waldenstrom Macroglobulinemia, Arch Pathol Lab Med 2013; 137: 580-585.