Waldenström's Macroglobulinemia: รายงานผู้ป่วย 2 ราย

สริญญา บุญโพธิ์อภิชาติ, พ.บ.*,
ธีรารัตน์ ปลื้มใจ, พ.บ.*,
สมชาย อินทรศิริพงษ์, พ.บ.**

บทคัดย่อ: Waldenström's macroglobulinemia (WM) เป็นเนื้องอกชนิดโคลนเดียวของเซลล์ lymphoplasmacytic cell เกณฑ์การวินิจฉัยคือพบ lymphoplasmacytic cells มากกว่าร้อยละ 20 ในไขกระดูกและ monoclonal gammopathyIgM >3 กรัม% WM เป็นโรคของผู้สูงวัยทั่วโลกยังพบโรคนี้น้อยรวมทั้งในประเทศไทยด้วย ในรายงานนี้ เป็นการศึกษาผู้ป่วยชายไทย 2 รายที่เป็น WM อายุ 58 และ 82 ปี ไม่มีอาการผิดปกติยกเว้นโลหิตจางจนเกิดอาการเหนื่อย ตรวจร่างกายไม่พบต่อมน้ำเหลือง หรือ ตับม้ามโตทั้ง 2 ราย ตรวจเลือดพบ Hb 7.7 และ 6.6 กรัม%, globulin ในเลือด 8.2 และ 7.4 กรัม% และ โดยวิธี immunofixation พบเลือดมี monoclonal gammopathyIgM, kappa type ในรายที่ 1 และ lambda type ในรายที่ 2 ตรวจไขกระดูกพบ lymphoplasmacytic cell จำนวนมากเกินร้อยละ 20 ทั้ง 2 ราย ไม่พบรอยแหว่งตามกระดูก ให้การวินิจฉัยว่าเป็น WM เนื่องจากมีภาวะโลหิตจางจึงนอกจากให้เลือด แล้วก็ให้การรักษาด้วยการรับประทานยา cyclophosphamide วันเว้นวันผู้ป่วยยังคงมีชีวิตยืนนานกว่า 2 ปีทั้ง 2 ราย หลังการวินิจฉัย โดยภาวะโลหิตจางของผู้ป่วยค่อยดีขึ้น และ globulin ในเลือดค่อยลดลงเป็นลำดับ ผู้ป่วยทั้งสองรายของเรา ต้องวินิจฉัยแยกโรคจากมะเร็งไขกระดูกแบบกระจาย (multiple myelomaหรือ MM) ชนิดที่มี IgM monoclonal gammopathy เพราะไตทำงานลดลง แต่ไม่มีรอยแหว่งของกระดูก ซึ่งเป็นลักษณะสำคัญของโรค MM จึงเป็นไปได้ยากที่จะเป็น MM ผู้ป่วย WM ของเราทั้งสองราย นอกจากจะมีภาวะโลหิตจางแล้วมีเงื่อนงำเดียวที่พอช่วยให้นึกถึงโรคนี้ได้คือการที่ระดับ globulin ในเลือดสูงขึ้นอย่างชัดเจน

คำสำคัญ: Waldenström's Macroglobulinemia, IgM Monoclonal Gammopathy

---

*โรงพยาบาลประทาย อ.ประทาย จ.นครราชสีมา 30180

**โรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา จ.นครราชสีมา 30000

Abstract: **Waldenström's macroglobulinemia: Report of two cases**

Sarinya Boonpoapichart, M.D.*, Theerarat Pluamjai, M.D.*,

Somchai Insiripong, M.D.**

*Prathai Hospital, Nakhon Ratchasima 30180

**Maharat Nakhon Ratchasima Hospital, Nakhon Ratchasima 30000

Nakhon Racth Med Bull 2018; 40: 193-7.

Waldenström's macroglobulinemia (WM) is a clonal neoplastic disease of the lymphoplasmacytic cell. The diagnostic criteria consist of lymphoplasmacytic cells more than 20 % in the bone marrow and monoclonal gammopathyIgM >3 g%. It is a very rare disease of the senior age group worldwide as well as in Thailand. And herein, we reported two additional Thai patients. Both were males, ages were 58 and 82 years. Both had no complaint except for fatigue due to anemia. Their physical examination revealed no lymphadenopathy, no hepatosplenomegaly. Their blood tests were: Hb 7.7 and 6.6 g%, serum globulin 8.2 and 7.4 g%. With theimmunofixation method, themonoclonal gammopathyIgM, kappa type in the first and lambda type in the second case were demonstrated. The lymphoplasmacytic cells more than 20 % were found in the bone marrow both. No lytic lesion was seen in the bone survey. They were diagnosed as WM. Because of anemia, they were treated with oral cyclophosphamide on alternate day, besides blood transfusion. They could survive more than 2 years after the diagnosis while the anemia was gradually improved during the follow-up period. Other differential diagnosis of our cases was multiple myeloma or MM, IgM monoclonal gammopathy type because of the kidney impairment. Due to lack of the lytic bone lesion that was the important characteristic of MM, it was hardly possible to diagnose MM.

Key Words: Waldenström's Macroglobulinemia, IgM Monoclonal Gammopathy

บทนำ

Waldenström's macroglobulinemia (WM) หรือ lymphoplasmacytic lymphoma เป็นโรคเนื้องอกชนิดโคลนเดียว (monoclonal) ของ lymphoplasmacytic cell ในไขกระดูที่มีการสร้างสาร monoclonal immunoglobulin M หรือ IgM จำนวนมากเกณฑ์การวินิจฉัยโรคนี้ประกอบด้วยพบ lymphoplasmacytic cell มากกว่า ร้อยละ 20 ของเซลล์ในไขกระดูกและในเลือดต้องมี monoclonal gammopathy ชนิด IgM >3 กรัม% เป็นโรคที่มีการดำเนินโรคเป็นไปอย่างเชื่องช้า ผู้ที่เป็นโรคนี้ อาจจะไม่มีอาการใด ๆ เลยหรือมีอาการตามความรุนแรงของภาวะโลหิตจางก็ได้[1] ในการทบทวนผู้ป่วยจำนวนมากถึง 217 ราย พบว่าเป็นโรคของผู้สูงอายุ นั่นคือ อายุกลางของโรคคือ 68 ปี โดยอาการที่พบบ่อยที่สุด คือโลหิตจางแต่ก็พบเพียงร้อยละ 38 เท่านั้น hyperviscosity ร้อยละ 31, มี B symptoms ร้อยละ 23, อาการเลือดออกง่ายร้อยละ 23 และอาการแสดงทางระบบประสาทร้อยละ 22 โดยที่ร้อยละ 27 ไม่มีอาการใด ๆ ในวันที่ได้รับการวินิจฉัยครั้งแรก[2] ถือว่ายังเป็นโรคที่พบน้อยกล่าวคือในคนผิวขาวในประเทศสหรัฐอเมริกาพบผู้ป่วยโรคนี้ 6.1 คน ในเพศชายและ 2.5 คน ในเพศหญิงต่อประชากร ล้านคนต่อปีส่วนในคนผิวดำพบน้อยกว่านี้มาก โดยเฉพาะเพศชายยิ่งไม่พบเลย[3] ส่วนที่ประเทศสหราชอาณาจักรพบ 7.3 สำหรับ

เพศชายและ 4.2 สำหรับเพศหญิงต่อประชากรล้านคน[4] ในขณะที่ในคนเอเชียก็พบโรคนี้ได้น้อยมากเช่นกัน เช่น ที่ประเทศญี่ปุ่นพบผู้ป่วยเพียง 0.71 ในเพศชาย และ 0.23 ในเพศหญิงต่อประชากรล้านคน ส่วนที่ไต้หวัน พบอุบัติการณ์ของโรค 0.41 ในเพศชายและ 0.20 ในเพศหญิงต่อประชากรล้านคน[5] ในประเทศไทยยังไม่มีรายงานอุบัติการณ์ของโรคนี้ มีเพียงรายงานผู้ป่วยประปราย[6,7] จึงได้เขียนรายงานผู้ป่วยโรคนี้เพิ่มเติมอีก 2 ราย

รายงานผู้ป่วย

คนที่ 1: ชายไทยอายุ 58 ปี มาพบแพทย์ด้วยอาการซีดลงอย่างช้า ๆ 2 เดือน ตรวจร่างกายนอกจากซีดแล้วไม่พบว่าตับม้ามต่อมน้ำเหลืองโต

ตรวจเลือด Hb 7.7 กรัม %, WBC 5,320/มม^3, platelet 181,000/มม^{3}albumin 4.0 กรัม%, total globulin 8.2 กรัม%, Ca 10.4 มก%, creatinine 1.23 มก%, eGFR 61 มล/นาที/1.73 ม^2, alpha-1, alpha-2 และ beta globulin ปกติ, gamma globulin 6.6 กรัม% (ปกติ 0.7-1.5), immunofixation พบ IgM with kappa light chain monoclonal gammopathy, beta$_2$ microglobulin 2.95 mg/L (normal 0.7-3.4)

การสำรวจกระดูกโดยภาพรังสีเอ็กซเรย์ทั้งกระดูกเชิงกรานกะโหลกศีรษะสันหลังทรวงอกพบว่าปกติตรวจ ช่องท้องด้วยเครื่องคลื่นเสียงสะท้อน ความถี่สูงพบว่าปกติ

ไขกระดูกมีเซลล์เพิ่มจำนวนมากร้อยละ 90 increased small mature B cell neoplasm with plasmacytic differentiation positive with CD20, not CD3, CD5, CD10 and CD23 and cyclin D1, kappa light chain restriction was noted

วินิจฉัยเป็น WM และ รักษาด้วยการให้เลือดและ cyclophosphamide 50 mg ต่อวันรับประทานวันเว้นวันติดตามการรักษาได้ 2 ปี ผู้ป่วยทนยาได้ดี ผล Hb 11.2 กรัม%, WBC 3,720/มม^3, platelet 191,000/มม^3, total globulin 4.6 กรัม%, creatinine 0.9มก%, GFR 93.16 มล/นาที/1.73 ม^2

คนที่ 2: ชายไทย อายุ 82 ปี มีอาการเหนื่อยเพลีย 6 เดือน และเลือดกำเดาไหล 1 วัน ตรวจร่างกายก็พบเพียงซีดอย่างเดียว ไม่พบว่า ตับ ม้าม หรือต่อมน้ำเหลืองโต ตรวจเลือดพบว่า Hb 6.6 กรัม%, WBC 9,100/มม^3, platelet 46,000/มม^3, creatinine 1.14 มก%, GFR 61 มล/นาที/1.73 ม^2, albumin 3.6 กรัม%, total globulin 8.3 กรัม%, Ca 9.0 มก%

ตรวจไขกระดูกพบ lymphocyte เป็นจำนวน มาก และ non-specific inflammatory reaction ย้อมสีพิเศษไม่พบเชื้อรา และเชื้อวัณโรค

Immunofixation พบ IgM monoclonal gammopathy with lambda restriction

ให้การวินิจฉัยว่าเป็นโรค WM และรักษาโดยการให้เลือดร่วมกับการให้รับประทานยา cyclophosphamide 50 mg ต่อวัน วันเว้นวันในระหว่างการรักษาได้ 4 ปี ผู้ป่วยทนยาได้ดี อาการค่อยดีขึ้นตามลำดับ Hb 11.3 กรัม%, WBC 9,200/มม^3, platelet 214,000/มม^3, total globulin 5.5 กรัม%, creatinine 0.92 มก, GFR 78 มล./นาที/1.73 ม^2

วิจารณ์

ผู้ป่วยทั้ง 2 รายนี้ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น WM เพราะมี lymphoplasmacytic infiltration โดย small lymphocyte ที่มี plasmacytoid หรือ plasma cell differentiationa typical immunophenotype เช่น surface IgM+, CD5+/-, CD10-, CD19+, CD20+, CD23- ในไขกระดูกมากกว่าร้อยละ 10 ร่วมกับมี monoclonal gammopathy ชนิด IgM, kappa light chain restriction ในรายที่ 1 และ lambda chain ในรายที่ 2 และมีอาการแสดงของการทำลายอวัยวะได้แก่มีภาวะโลหิตจาง คือ ระดับ Hb 7.7 และ 6.6 กรัม % แม้อาการแสดงของภาวะไตเสื่อมจะยังไม่ถึงเกณฑ์ก็ตาม (creatinine >1.73 mmol/ลิตรหรือ> 1.96 มก%)[1]

ทั้ง WM และ MM ต่างก็เป็นโรคของการเจริญที่ผิดปกติของ plasma cell (plasma cell dyscrasia) และต่างก็สร้าง monoclonal gammopathy ได้เช่นเดียวกัน แต่ WM จะมีอาการน้อยกว่าลุกลามช้ากว่าการพยากรณ์

โรคดีกว่า รักษาง่ายกว่า MM จึงมีความจำเป็นที่จะต้องแยก 2 โรคนี้ออกจากกัน WM แตกต่างจาก MM ตรงที่ WM มักจะมี organomegaly ซึ่ง MM มักไม่มีแต่ตรงข้าม lytic bone lesion และ renal disease พบบ่อยใน MM แต่พบน้อยใน WM และในการวินิจฉัย MM ที่หลั่งสาร monoclonal gammopathy ชนิด IgM นั้นนอกจากต้องมี IgM monoclonal gammopathy แล้วต้องมี plasma cells ในชิ้นเนื้อไขกระดูกมากกว่า ร้อยละ 10 และมี lytic bone lesions ซึ่งถือเป็นหัวใจสำคัญของโรค และ/หรืออาจจะมี translocation t (11; 14)[8] ร่วมด้วยก็ได้ แต่เนื่องจากผู้ป่วยทั้ง 2 ราย ของเรามีภาวะไตเสื่อมขั้นที่ 2 เหมือนกันซึ่งเป็นลักษณะที่สำคัญของ MM ไม่ใช่ WM และ ไม่มีอวัยวะ ใด ๆ ที่โตกว่าปกติ ซึ่งเป็นลักษณะสำคัญของ WM ดังนั้น การวินิจฉัยจึงยังไม่เด็ดขาดว่าเป็น WM แน่นอนยังพอเป็นไปได้บ้างว่าอาจจะเป็น IgMMM ก็ได้[9] อาจจะต้องติดตามต่อไป และเคยมีรายงานว่าเมื่อครบ 5 ปี มีผู้ป่วย WM บางรายกลายเป็น IgM MM โดยเพิ่มลักษณะที่สำคัญ คือ lytic lesion ของกระดูกก็มี[10]

ในปัจจุบันนี้การรักษา WM ยังไม่มีแนวทางที่ชัดเจนและไม่มีความจำเป็นที่จะต้องรักษาทุกราย ผู้เชี่ยวชาญบางท่านมักแนะนำให้รอจนกว่าจะปรากฏอาการและการรักษาช้าไปนี้ไม่ได้ทำให้ผู้ป่วยอายุสั้นกว่าผู้ที่ได้รับการรักษาแต่เนิ่น ๆ แต่อย่างใด median survival ยังคง 5-10 ปี เหมือนกันทั้งนี้ถ้ารักษาเร็วเกินไปก็อาจจะพบผลข้างเคียงของยานั้น ๆ ด้วยคำแนะนำในการเริ่มการรักษา ได้แก่มีอาการโดยรวมได้แก่ ไข้ น้ำหนักลด เหงื่อออก hyperviscosity, ปริมาณเซลล์ลดลง เช่น Hb<10.0-11.0 กรัม % หรือ platelets <100,000/มม^3, ต่อมน้ำเหลืองตับม้ามโต และมีอาการ/อาการแสดงอื่น ๆ เช่น neuropathy, cryoglobulinemia และภาวะเม็ดเลือดแดงแตกไม่ใช้ ระดับ paraprotein ในเลือด[11] ผู้เชี่ยวชาญบางคณะ แนะนำให้พิจารณา ผู้ป่วยในแต่ละบุคคล และอาการแสดงของแต่ละบุคคล เช่น อายุ โรคร่วม ความรวดเร็วในการดำเนินโรค การลดลงของจำนวนเซลล์ในเลือด (cytopenia) และการรักษาก็มีตั้งแต่ใช้ยา เช่น cyclophosphamide, bortezomib, monoclonal antibody เช่น rituximab, และ autologous transplantation[12] ผู้ป่วยของเราทั้ง 2 ราย มีภาวะโลหิตจางชัดเจน (Hb 6.6 กับ 7.7 กรัม%) และไตเริ่มเสื่อม (eGFR 61 มล/ม^2/นาที) จึงได้เริ่มให้การรักษาด้วยยารับประทาน cyclophosphamide และผู้ป่วยตอบสนองแบบดีขึ้นอย่างช้า ๆ ทั้งภาวะโลหิตที่ดีขึ้น ไม่ต้องเติมเลือดอีก และไตทำงานดีขึ้นเป็นลำดับ

สรุป

รายงานผู้ป่วยชายไทย 2 ราย ที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น Waldenström' s macroglobulinemia เนื่องจากมีภาวะโลหิตจางช้า ๆ IgM monoclonal gammopathy ไตเสื่อมเล็กน้อย และมี lymphoplasmacytic cell ในไขกระดูกมากกว่าร้อยละ 10 โดยไม่มี lytic bone lesion ผู้ป่วยทั้งสองรายตอบสนองดีแบบช้า ๆ ต่อการรักษาด้วยการให้รับประทานยา cyclo-phosphamide

เอกสารอ้างอิง

1. Kyle RA, Rajkumar SV. Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma. Leukemia 2009; 23: 3-9.
2. García-Sanz R, Montoto S, Torrequebrada A, de Coca AG, Petit J, Sureda A, et al. Waldenström macroglobulinaemia: presenting features and outcome in a series with 217 cases. Br J Haematol 2001; 115: 575-82.
3. Herrinton LJ, Weiss NS. Incidence of Waldenström's macroglobulinemia. Blood 1993; 82: 3148-50.
4. Phekoo KJ, Jack RH, Davies E, Mřller H, Schey SA; South Thames Haematology Specialist Committee. The incidence and survival of Waldenström's Macroglobulinaemia in South East England. Leuk Res 2008; 32: 55-9.
5. Iwanaga M, Chiang CJ, Soda M, Lai MS, Yang YW, Miyazaki Y, et al. Incidence of lymphoplasmacytic lymphoma/Waldenström's macroglobulinaemia in Japan and Taiwan population-based cancer registries, 1996-2003. Int J Cancer 2014; 134: 174-80.
6. RAMATHIBODI CANCER REPORT 2011, Faculty of Medicine, Ramathibodi Hospital, Mahidol University

7. วิชัย ประยูรวิวัฒน์. Waldenstrom's macroglobulinemia. วารสารโลหิตวิทยาและเวชศาสตร์บริการโลหิต 2543; 10:147-151.
8. Schuster SR, Rajkumar SV, Dispenzieri A, Morice W, Aspitia AM, Ansell S, et al. IgM multiple myeloma: disease definition, prognosis and differentiation from Waldenstrom's macroglobulinemia. Am J Hematol 2010; 85: 853-5.
9. Bhatt VR, Murukutla S, Naqi M, Pant S, Kedia S, Terjanian T. IgM myeloma or Waldenstrom's macroglobulinemiai is the big question? Maedica (Buchar) 2014; 9: 72-5.
10. Jondeau K, Alterescu R, Franc B, Davi F, Massé JM, Boukour S, et al. Unusual evolution of Waldenström's macroglobulinemia into osteolytic myeloma. Eur J Haematol 2006; 77: 74-9.
11. Chen CI. Treatment for Waldenstrom's macroglobulinemia. Ann Oncol 2004; 15: 550-8.
12. Dimopoulos MA, Kastritis E, Owen RG, Kyle RA, Landgren O, Morra E, et al. Treatment recommendations for patients with Waldenström macroglobulinemia (WM) and related disorders: IWWM-7 consensus. Blood 2014; 124: 1404-11.