

บทความพิเศษ

Waldenstrom's Macroglobulinemia

วิชัย ประยูรวิวัฒน์

หน่วยโลหิตวิทยา กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

Waldenstrom รายงานผู้ป่วย 2 ราย ในปี 1944¹ มีอาการเลือดกำเดาไหลและเลือดออกในปาก ชีตมาก ESR สูงมาก ต่อม่าน้ำเหลืองโต fibrinogen ต่ำมี gammaglobulin และ serum viscosity สูงมาก จึงได้เรียกผู้ป่วยเหล่านี้ที่พบต่อมาว่า Waldenstrom's macroglobulinemia

สาเหตุที่มี macroglobulinemia ไม่ทราบแน่ชัด จากการทำ electrophoresis ของซีรัมในผู้ป่วยเหล่านี้ เป็น IgM มีรายงานพบ chromosome ผิดปกติได้ พบบ่อยที่ chromosome คู่ที่ 2, 4 และ 5²

อาการทางคลินิก

WM พบประมาณ 1/7 ส่วนของผู้ป่วย MM อายุเฉลี่ย 63 ปี (30-89 ปี) เป็นชายร้อยละ 60³ ผู้ป่วยจะมีอาการอ่อนเพลีย ปวดเมื่อย มีเลือดกำเดาไหลหรือเลือดออกในปาก เหนื่อย การมองเห็นผิดปกติ เช่น ตาฝ้า พบได้บ่อย^{4,5} ผู้ป่วยอาจมีติดเชื้อมาก หอบเหนื่อย ภาวะหัวใจล้มเหลว น้ำหนักลด มีอาการทางระบบประสาทได้ แต่มักไม่มีอาการปวดกระดูกเหมือนผู้ป่วย MM

การตรวจร่างกายมักพบเลือดจางบ่อยๆ พบตับโต ร้อยละ 25 ของผู้ป่วยตั้งแต่แรกอาจพบม้ามโต และต่อมน้ำเหลืองโตได้ แต่พบน้อยกว่า ตรวจ fundi จะพบ hemorrhage หรือ exudate มี retinal vessels บวม

แปลง เรียก "Sausage" พบจำเลือดหรือเลือดออกตามอวัยวะต่างๆ

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ พบเลือดจางบ่อยที่สุด ซึ่งเกิดจากการสร้างลดลง อายุสั้นหรือขาดเหล็ก และอาจเกิดจาก autoimmune hemolytic anemia ได้แต่น้อยกว่า⁶ ผู้ป่วยเหล่านี้จะมีพลาสมาเพิ่มขึ้น⁶ ทำให้ดูเหมือนมีเลือดจางมากยิ่งขึ้น⁷ พบภาวะไตวายได้ แต่น้อยกว่าเลือดจาง ดุสเมียร์เลือดจะมี rouleaux formation ทำให้ตรวจค่า ESR ได้สูงมาก จำนวนเม็ดเลือดขาวจะปกติ หรือเพิ่มขึ้นได้ อาจพบ lymphocytosis หรือ monocytosis ได้ เกร็ดเลือดจะพบต่ำลงได้ แต่มักจะมากกว่า 50,000/mm³ ค่า cholesterol จะต่ำมาก อาจพบ hyperuricemia

การทำ serum electrophoresis จะแยกไม่ได้จาก MM แต่เมื่อแยกชนิดผู้ป่วย WM จะเป็นชนิด IgM, K ส่วน IgG และ IgA มักจะลดลงเล็กน้อยไม่ชัดเจนเท่ากับ MM⁸ พบ Bence Jones proteinuria ได้ร้อยละ 70-80⁸

การตรวจไขกระดูก มักเป็น hypercellular มี lymphocyte หรือ plasmacytoid lymphocyte สูงขึ้น ผู้ป่วยที่มี lymphoplasmacytoid cell จะมีการพยากรณ์ของโรคดีกว่ากลุ่มที่มีลักษณะ polymorphous คือเป็นเซลล์หลายชนิด ตั้งแต่ lymphocyte, plasma cell, plasmacytoid cell, immunoblast, lymphoblast และ centroblast พบ vacuoles ใน nucleus ได้บ่อย เรียก Dutcher bodies⁹ ซึ่งประกอบด้วย IgM

ได้รับต้นฉบับ 22 พฤษภาคม 2543 และให้ตีพิมพ์ 30 พฤษภาคม 2543
ต้องการสำเนาต้นฉบับติดต่อ พ.อ.วิชัย ประยูรวิวัฒน์ หน่วยโลหิตวิทยา
กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า 315 ถนนราชวิถี เขตราชเทวี
กทม. 10400

monoclonal protein¹⁰ ย้อมติด PAS จะพบ mast cell เพิ่มขึ้น ซึ่งจะช่วยแยก WM จาก MM หรือ lymphoma ผู้ป่วยประมาณ 5% มี lytic bone lesion ได้³

อาการและอาการแสดงที่สำคัญของระบบต่างๆ

1. ระบบทางเดินหายใจ ผู้ป่วย WM มีความผิดปกติของปอดได้ เช่น ไอ หอบเหนื่อย มี diffuse pulmonary infiltration, isolated masses, pleural effusion, multiple asymmetrical nodular infiltration เกิด plasma cell interstitial pneumonia¹¹ มักเป็น lymphocyte และ plasmacytoid cell การมีพยาธิสภาพที่ปอดไม่เปลี่ยนแปลงการพยากรณ์ของโรค และการให้ alkylating agent หรือฉายรังสีมักจะไม่ได้ผล¹²

2. ระบบทางเดินปัสสาวะ ผู้ป่วย WM มี IgM ซึ่งมีโมเลกุลใหญ่ไปสะสมอยู่ในชั้น basement membrane ทำให้อุดตัน capillary lumen คล้าย thrombi ได้ แต่ทำให้มีไตเสื่อมพบน้อย อาจพบ lymphocyte หรือ plasmacytoid cell อยู่ในเนื้อไต แต่การพบ tubular cast การเกิดไตวาย หรือ nephrotic syndrome ที่พบบ่อยใน MM หรือ amyloidosis พบน้อยมากใน WM¹³ อาจพบ hyponatremia จาก SIADH ได้¹⁴ acute renal failure จากขาดน้ำ¹⁵ หรือพบเป็นก้อนเนื้องอกรอบๆ ไต¹⁶

3. ระบบทางเดินอาหาร การที่ IgM ไปสะสมที่ผนังลำไส้เล็ก อาจทำให้ผู้ป่วย WM มีอาการท้องเสีย และ steatorrhea ได้¹⁷ แต่พบบได้น้อย¹⁸ ผู้ป่วยบางรายที่มีเลือดออกเข้าไปในทางเดินน้ำดี ทำให้เกิด obstructive jaundice ได้¹⁹ มี lymphocyte ไปสะสมอยู่ใน portal tracts ทำให้เกิด portal hypertension²⁰ และอาจพบบ้ามโต ต่อม้าน้ำเหลืองในช่องท้องโตได้²¹

4. ระบบประสาท ผู้ป่วย WM ประมาณ 25% มีความผิดปกติของระบบประสาทได้ เช่น peripheral neuropathy, Guillain-Barre-like syndrome, encephalopathy และ subarachnoid hemorrhage²²

ภาวะ hyperviscosity เลือดออกผิดปกติ และเซลล์เนื้องอกทำให้ผู้ป่วยมี cranial nerve palsies, mononeuropathy และ mononeuritis multiplex²³ อาการ neuropathy มักเป็นที่มากกว่าแขน เป็นส่วน distal symmetrical และเป็นมากขึ้นช้าๆ เกิดจากมี myelin degeneration ตรวจพบ anti-myelin-associated glycoprotein ในผู้ป่วย WM ที่มี peripheral neuropathy IgM อาจทำปฏิกิริยากับ chondroitin sulphate และ gangliosides²³

อาการทางระบบประสาทมักเกิดจากภาวะ hyperviscosity เช่น ปวดศีรษะ disorientation, vertigo, ataxia, diplopia หรือ alteration of consciousness ชักหรือ coma เรียก Bing-Nell syndrome²⁴ multifocal leucoencephalopathy²⁵ progressive spinal muscular atrophy²⁶ และ sudden deafness²⁷

5. ระบบการแข็งตัวของเลือด ภาวะเลือดออกผิดปกติพบบ่อย มี bleeding time ยาว เกร็ดเลือดทำงานผิดปกติ PT ยาว F VIII ต่ำ²⁸ เกร็ดเลือดต่ำ มี petechial hemorrhage²⁹

6. ระบบผิวหนัง มี Schnitzler's syndrome ประกอบด้วย IgM monoclonal protein และ erythematous urticarial skin lesion³⁰ papulonodular vascular lesion³¹ pruritic papules หรือ solitary nodule³² เป็นต้น

7. ระบบภูมิคุ้มกัน มี CD4 T-cell ต่ำ

8. โรคหรือภาวะอื่นๆ ที่พบ macroglobulinemia ได้แก่ rheumatoid arthritis, xanthomatosis, hypercholesterolemia, xanthoma disseminatum, polycythemia vera, discoid lupus erythematosus, CLL, chronic calcific pancreatitis, (1-antitrypsin deficiency, hypothyroidism basal cell carcinoma, และ amyloidosis เป็นต้น

Hyperviscosity

เป็นภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญของ WM เกิดจาก IgM

paraprotein ที่สูงมาก อาการที่พบมากที่สุด คือเลือดออกผิดปกติ มีเลือดกำเดาไหลเรื้อรัง และเลือดออกตามไรฟัน อาจพบเลือดออกในทางเดินอาหาร หรือเลือดออกผิดปกติหลังผ่าตัด มีการมองเห็นผิดปกติ หรือมองไม่เห็น อาการของระบบต่างๆ ดังที่กล่าวไปแล้วข้างต้น

ผู้ป่วยที่มี IgM paraprotein มากกว่า 3 g/dL ควรหา serum viscosity ทุกราย เมื่อผู้ป่วยมีเลือดออกผิดปกติในปาก หรือจมูก มองภาพไม่ชัด ผู้ป่วยมักมีอาการของ hyperviscosity เมื่อ viscosity มากกว่า 4 centipoises (ค่าปกติ <1.8) ผู้ป่วยส่วนใหญ่จะมีอาการเมื่อ viscosity 6-7 cp แต่บางรายมีค่าสูงถึง 15 cp แต่ไม่มีอาการ มีปัจจัยหลายอย่างที่ทำให้มีอาการทางคลินิก เช่น serum protein concentration, molecular characteristic ของ protein, hematocrit level, cardiac status, local pH และ ionic strength เป็นต้น³⁷

การวินิจฉัยแยกโรค

- Multiple myeloma
- Chronic lymphocytic leukemia
- Lymphoma
- Undifferentiated lymphoproliferative disease
- MGUS IgM type

การวินิจฉัย WM อาศัยปริมาณ IgM มากกว่า 3 g/dL และพบ plasmacytoid lymphocyte ในไขกระดูก หากระดับ IgM น้อยกว่า 2 g/dL และไม่มีอาการและสิ่งตรวจพบอื่นๆ จะเป็น MGUS IgM type

การพยากรณ์ของโรคและการดำเนินของโรค

ผู้ป่วย WM มี median survival 55 เดือน (23-152 เดือน) นับจากผู้ป่วยเริ่มมีอาการ แต่จะลดลงเหลือ 35 เดือน หากนับจากวันที่วินิจฉัยโรคได้³⁴ Kyle และ Garton³ รายงานผู้ป่วย 71 ราย มี median survival 5 ปี โดยแยกตามลักษณะของเซลล์ในไขกระดูกได้ 3 ชนิด คือ lymphoplasmacytoid (47%), lymphoplasmacytic (42%) และ polymorphus (11%) มี median

survival 74, 25 และ 12 เดือนตามลำดับ

ปัจจัยที่มีผลทำให้ survival สั้น³⁵ ได้แก่ อายุ ≥ 60 ปี เพศชาย Hb < 10 g/dL, PMN < 1,700/mm³

ผู้ป่วย WM อาจกลายเป็น lymphoma ได้³⁶⁻³⁸ เป็นได้ทั้งชนิด large cell type, lymphoblastic type, immunoblastic type และมีรายงานกลายเป็น acute lymphoblastic leukemia³⁹

การรักษา

- Plasmapheresis จะช่วยลดอาการของ hyperviscosity ได้
- Chemotherapy
 - Chlorambucil 6-8 mg/d
 - Chlorambucil และ prednisolone นาน 1 สัปดาห์ ให้ทุก 4-6 สัปดาห์
 - M2 protocol⁴⁰⁻⁴¹ (BCNU, cyclophosphamide, vincristine, melphalan และ prednisolone)
- Interferon การให้ interferon ร่วมด้วย ทำให้ได้ผลดีขึ้น⁴²
- Fludarabine 20-30mg/m² IV นาน 5 วัน มีรายงานได้ผล 10 ใน 28 ราย⁴³

เอกสารอ้างอิง

1. Waldenstrom J. Incipient myelomatosis or essential hyperglobulinemia with fibrinogenopenia-a new syndrome? (Editorial). *Acta Med Scand* 1994;216:433-4.
2. Carbone P, Caradonna F, Granata G, et al. Chromosomal abnormalities in Waldenstrom's macroglobulinemia. *Cancer Genetics Cytogenetic* 1992;61:147-51.
3. Kyle RA, Garton JP. The spectrum of IgM monoclonal gammopathy in 430 cases. *Mayo Clin Proc* 1987; 62:719-31.
4. Hanlon DG, Bayrd ED, Kearns TP. Macroglobulinemia-report of four cases. *J Am Med Assoc* 1958;167:1817-20.

5. Martin NH. Macroglobulinaemia. *Clin Chim Acta* 1968;22:15-25.
6. Cline MJ, Solomon A, Berlin NI, et al. Anemia in macroglobulinemia. *Am J Med* 1963;34:213-20.
7. MacKenzie MR, Brown E, Fudenberg HH, Goodenay L. Waldenstrom's macroglobulinemia: correlation between expanded plasma volume and increased serum viscosity. *Blood* 1970;35:394-408.
8. Malpas JS. Clinical presentation and diagnosis. In: Malpas JS, Bergsagel DE, Kyle RA, eds. *Myeloma: Biology and Management*. Oxford: Oxford University Press, 1995:169-90.
9. Dutcher TF, Fahey JL. The histopathology of macroglobulinaemia of Waldenstrom. *J National Cancer Inst* 1995;22:887-917.
10. Boyd JF. Immunohistochemical staining of the Dutcher-Fahey intranuclear inclusion body in a case of Waldenstrom's macroglobulinemia. *J Pathol* 1980; 132:81-91.
11. Essig LJ, Tmms ES, Hancock DE, Sharp GC. Plasma cell interstitial pneumonia and macroglobulinemia: a response to corticosteroid and cyclophosphamide therapy. *Am J Med* 1974;56:398-405.
12. Raush PG, Herion JC. Pulmonary manifestations of Waldenstrom's macroglobulinemia. *Am J Hematol* 1980;9:201-9.
13. Morel-Maroger L, Basch A, Danon F, Verroust P, Richet G. Pathology of the kidney in Waldenstrom's macroglobulinemia: study of sixteen cases. *N Engl J Med* 1970;283:123-9.
14. Braden GL, Mikolich DJ, White CF, et al. Syndrome of inappropriate antidiuresis in Waldenstrom's macroglobulinemia. *Am J Med* 1986;80:1242-4.
15. Argani I, Kipkie GF. Macroglobulinemic nephropathy: acute renal failure in macroglobulinemia of Waldenstrom. *Am J Med* 1964;36:151-7.
16. Lorigan JG, David CL, Shirkhoda A, et al. Macroglobulinaemic lymphoma presenting with perirenal masses. *Br J Radiol* 1988;61:1077-8.
17. Brandt JL, Davidoff A, Bernstein LH, et al. Small-intestinal involvement in Waldenstrom's macroglobulinaemia: case report and review of the literature. *Digest Dis Sci* 1981;26:174-80.
18. Koivisto PVI, Karhunen PJ, Farkkila MA, Kahri A. Endoscopic appearance of intestinal involvement of Waldenstrom's macroglobulinemia. *Endoscopy* 1989; 21:155-6.
19. Elias EG, Holyoke ED, Mittelman A. Obstructive jaundice in macroglobulinemia. *J Surg Oncol* 1972; 4:380-4.
20. Brooks AP. Portal hypertension in Waldenstrom's macroglobuliemia. *Br Med J* 1976;1:689-90.
21. Aspelin P, Adielsson G, Dimitrov N, et al. Abdominal computed tomography in macroglobulinemia (Waldenstrom's disease): report of a case. *Acta Radiol* 1989; 30:197-200.
22. Logothetis J, Silverstein P, Coe J. Neurologic aspects of Waldenstrom's macroglobulinemia: report of a case. *Arch Neurol* 1960;3:564-73.
23. Kelly JJ Jr, Kyle RA, Latov N. Polyneuropathies associated with plasma cell dyscrasias. Boston: Mart Nijhoff, 1987:51-72.
24. Bing J, Neel V. Two vases of hyperglobulinaemia with affection of the central nervous system on a toxic-infectious basis. *Ac Med Scand* 1936;88:492-506.
25. Lyon LW, McCormick WF, Schochet SS Jr. Progressive multifocal leukoencephalopathy. *Arch Intern Med* 1971;128:420-6.
26. Peters HA, Clatanoff DV. Spinal muscular atrophy secondary to macroglobulinemia: reversal of symptoms with chlorambucil therapy. *Neurology* 1968;18:101-8.
27. Ruben RJ, Distenfeld A, Berg P, Carr R. Sudden sequential deafness as the presenting symptom of macroglobulinemia. *J Am Med Assoc* 1969;209:1364-5.
28. Perkins HA, MacKenzie MR, Fudenberg HH. Hemostatic defects in dysproteinemias. *Blood* 1970;35:694-707.
29. Varticovski L, Pick AI, Schattner A, Shoenfeld Y. Anti-platelet and anti-DNA IgM in Waldenstrom's macroglobulinemia and ITP. *Am J Hematol* 1987; 24:351-5.
30. Schnitzler L, Schubert B, Boasson M, Gardais J, Tourmen A. Urticaire chronique, lesions osseuses,

- macroglobulinemie IgM: maladie de Waldenstrom? *Bul Soci Fran Dermatol Sympchol* 1974;81:363.
31. Bergroth V, Reitamo S, Konttine YT, Wegelius O. Skin lesions in Waldenstrom's macroglobulinaemia. *Acta Med Scand* 1981;209:129-31.
 32. Choi H-SH, Orentreich D, Kornblee L, Muhlfeider TW. Granulocytic sarcoma presenting as a solitary nodule of skin in a patient with Waldenstrom's macroglobulinaemia: an immunohistochemical and electron-microscopic study. *Am J Dermatopathol* 1989;11:51-7.
 33. Kyle RA. Waldenstrom's macroglobulinemia. In: Malpas JS, Bergsagel DE, Kyle RA, eds. *Myeloma Biology and Management*. Oxford: Oxford University Press, 1995:544-64.
 34. Cohen RJ, Bohanon RA, Wallerstein RO. Waldenstrom's macroglobulinaemia: study of ten cases. *Am J Med* 1966;41:274-84.
 35. Facon T, Brouillard M, Duhamel A, Morel P, et al. Prognostic factors in Waldenstrom's macroglobulinemia: a report of 167 cases. *J Clin Oncol* 1993;11:1553-8.
 36. Wood TA, Frenkel EP. An unusual cases of macroglobulinemia. *Arch Intern Med* 1967;119:631-7.
 37. Chubachi A, Ohtani H, Sakuyama M, et al. Diffuse large-cell lymphoma occurring in a patient with Waldenstrom's macroglobulinaemia: evidence for the two different clones in Richter's syndrome. *Cancer* 1991;68:781-5.
 38. Leonhard SA, Muhleman AF, Hurtubise PE, Martelo OJ. Emergence of immunoblastic sarcoma in Waldenstrom's macroglobulinemia. *Cancer* 1980;45:3102-7.
 39. Angelopoulos N, Camerone G, Guzzini F, Polli N. A case of Waldenstrom macroglobulinemia terminating in acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica* 1989;74:309-12.
 40. Case DC, Ervin RJ, Boyd MA, Redfield DL. Waldenstrom's macroglobulinemia: long-term results with the M-2 protocol. *Cancer Invest* 1991;9:1-7.
 41. Petrucci MT, Avvisati G, Tribalto M, et al. Waldenstrom's macroglobulinemia: results of a combined oral treatment in 34 newly diagnosed patients. *J Intern Med* 1989;226:443-7.
 42. Bhavnani M, Marples J, Liu Yin JA. Treatment of Waldenstrom's macroglobulinaemia with α -interferon. *J Clin Pathol* 1990;43:437.
 43. Dimopoulos MA, O'Brien S, Kantarjian H, et al. Fludarabine therapy in Waldenstrom's macroglobulinaemia. *Am J Med* 1993;95:49-52.

**คนรู้ธรรมะ
ชอบเอาชนะผู้อื่น
คนมีธรรมะ
ชอบเอาชนะตนเอง**

(เกรเกียน)