GIẢM ĐỘ MÔ HỌC KÈM TIẾN TRIỂN KIỂU HÌNH MIỄN DỊCH VÀ XUẤT HIỆN TÁI SẮP XẾP GEN BCL6 TRONG U LYMPHO DẠNG NANG TÁI PHÁT: BÁO CÁO CA BỆNH TẠI BỆNH VIỆN TRUYỀN MÁU HUYẾT HỌC

Tiêu Ngọc Kim Ngân[1]
Đặng Hoàng Thiên[1]
Lê Thị Vũ My[1]
Ngô Ngọc Ngân Linh[1]

[1] *Bệnh viện Truyền máu Huyết học*

Tác giả chịu trách nhiệm
Tiêu Ngọc Kim Ngân
Bệnh viện Truyền máu Huyết học
Email: NganTNK@bth.org.vn

Ngày nhận bài: 15/08/2026
Ngày phản biện: 06/10/2026
Ngày đồng ý đăng: 28/10/2026

DOI: 10.52322/jocmbmh.155.0310

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: U lympho dạng nang (FL) là u lympho tế bào B tiến triển chậm, đặc trưng bởi diễn tiến mạn tính với nhiều đợt tái phát. Khi tái phát, bệnh thường giữ nguyên độ mô học hoặc chuyển dạng ác tính hơn; hiện tượng giảm độ mô học cực kỳ hiếm gặp.

Báo cáo ca bệnh: Bệnh nhân nữ 70 tuổi được chẩn đoán FL độ 3A, có xâm lấn tủy xương. Xét nghiệm ban đầu ghi nhận tế bào u biểu hiện CD20, CD10, BCL6 và âm tính với BCL2; xét nghiệm FISH không phát hiện tái sắp xếp *IGH/BCL2, MYC* hoặc *BCL6*. Bệnh nhân đạt lui bệnh hoàn toàn sau phác đồ rituximab–bendamustine và điều trị duy trì bằng rituximab. Hai năm sau, bệnh nhân xuất hiện hạch to tái phát. Kết quả sinh thiết hạch lần hai cho thấy FL độ 1–2, kèm theo mất biểu hiện CD10, xuất hiện biểu hiện protein BCL2 và tái sắp xếp gen *BCL6*.

Kết luận: Trường hợp này minh họa một ví dụ hiếm gặp của hiện tượng giảm độ mô học khi tái phát, kèm theo tiến triển kiểu hình miễn dịch và xuất hiện bất thường di truyền mới. Ca bệnh đồng thời nhấn mạnh tầm quan trọng của việc sinh thiết lại và đánh giá giải phẫu bệnh toàn diện khi bệnh tái phát.

Từ khóa: *U lympho dạng nang; Giảm độ mô học; Tiến triển kiểu hình miễn dịch; Tái sắp xếp gen BCL6; Tiến hóa dòng vô tính.*

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

U lympho dạng nang (FL) là u lympho tế bào B tiến triển chậm, nguồn gốc từ trung tâm mầm, đặc trưng bởi diễn tiến lâm sàng mạn tính với nhiều đợt tái phát [1-3]. Tế bào u điển hình biểu hiện các dấu ấn CD10, BCL6 và phần lớn mang chuyển đoạn *t(14;18)(q32;q21)* dẫn đến tăng biểu hiện BCL2 [4]. Quá trình tiến triển của bệnh có thể làm biến đổi kiểu hình miễn dịch và di truyền do sự đa dạng hóa dòng vô tính [4].

Mặc dù FL thường giữ nguyên độ mô học hoặc chuyển dạng cao hơn khi tái phát, hiện tượng giảm độ mô học (histologic downgrading) cực kỳ hiếm gặp [1]. Bài báo này báo cáo một

trường hợp FL độ 3A tái phát dưới dạng FL độ 1–2, kèm mất CD10 và xuất hiện tái sắp xếp gen *BCL6*, minh họa cho quá trình tiến hóa dòng vô tính phức tạp của FL.

2. BÁO CÁO CA BỆNH

Bệnh nhân nữ 70 tuổi nhập viện năm 2023 vì hạch to toàn thân. Tiền sử cá nhân và gia đình chưa ghi nhận các bệnh lý ác tính hay huyết học liên quan. Khảo sát hình ảnh ghi nhận nhiều hạch to vùng cổ, nách, trung thất, ổ bụng, bẹn và gan lách to. Bệnh nhân được sinh thiết hạch trọn; kết quả khảo sát tủy xương xác nhận có tế bào u lympho xâm nhập.

Khảo sát mô học cho thấy cấu trúc hạch bị xóa mờ, thay thế bằng các nang dày đặc, đồng dạng, thành phần chủ yếu là tâm bào (centrocytes). Số lượng nguyên tâm bào (centroblasts) trung bình > 15 tế bào/vi trường độ phóng đại cao (HPF, 40×). Theo phân loại của Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) năm 2022, tổn thương được xếp vào độ 3A do có > 15 centroblasts/HPF và còn centrocytes. Phân tích hóa mô miễn dịch (IHC) cho thấy tế bào u dương tính với CD20, CD10, BCL6 (Hình 1); âm tính với CD3 và BCL2. Chỉ số Ki-67 khoảng 30%. Các dấu ấn CD5, Cyclin D1, SOX11, LEF1, MUM1, CD23 và c-MYC đều âm tính. Phân tích lai huỳnh quang tại chỗ (FISH) không phát hiện tái sắp xếp *BCL6, MYC* hoặc chuyển đoạn *IGH/BCL2 t(14;18)* (Hình 2). Bệnh nhân được chẩn đoán xác định u lympho dạng nang độ 3A.

Bệnh nhân được điều trị bước một bằng phác đồ rituximab–bendamustine (RB). Sau 6 chu kỳ, bệnh nhân đạt lui bệnh hoàn toàn và được duy trì bằng rituximab. Đến năm 2026, bệnh nhân tái phát với hạch to toàn thân và xuất hiện triệu chứng B; tủy xương có tế bào u xâm nhập.

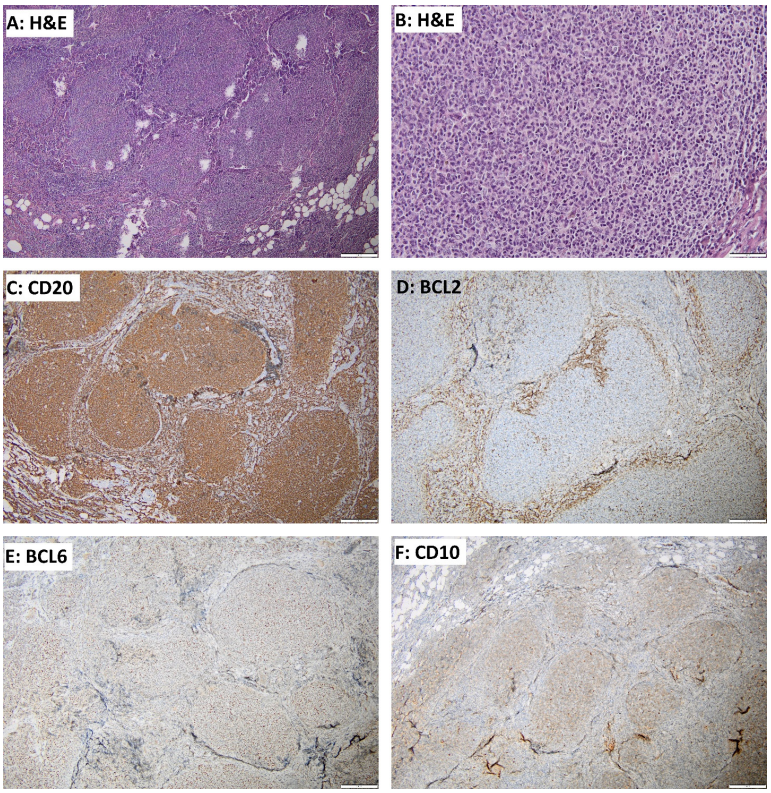
Kết quả sinh thiết hạch trọn lần hai ghi nhận các nang dày đặc, thành phần chủ yếu là tâm bào, số lượng nguyên tâm bào < 15 tế bào/HPF. Nhuộm IHC cho thấy tế bào u dương tính với CD20, PAX5, BCL2 và mất hoàn toàn biểu hiện CD10 (Hình 3), trong khi vẫn giữ biểu hiện BCL6. Chỉ số Ki-67 khoảng 20%. Xét nghiệm FISH phát hiện tái sắp xếp *BCL6 ở* 70% số tế bào phân tích; tái sắp xếp *MYC* và chuyển đoạn *IGH/BCL2* vẫn âm tính (Hình 4). Ca bệnh được chẩn đoán xác định u lympho dạng nang tái phát, độ 1–2. Bệnh nhân tiếp tục được điều trị bước hai với phác đồ obinutuzumab–CHOP.

3. BÀN LUẬN

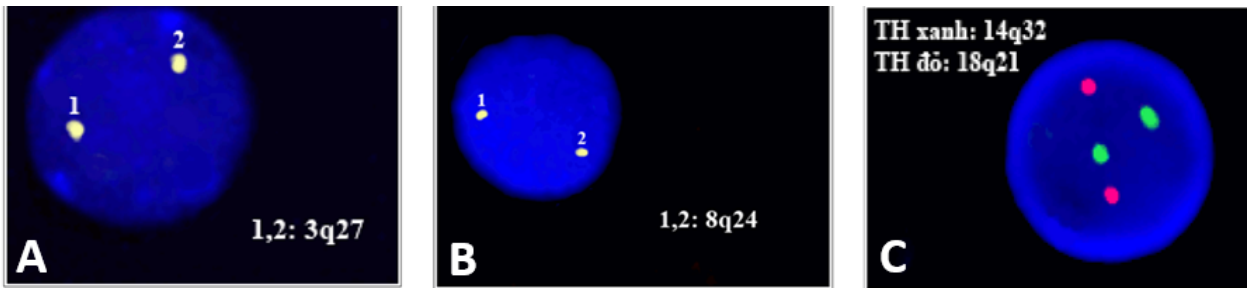
U lympho dạng nang (Follicular lymphoma – FL) là một trong những loại u lympho tế bào B tiến triển chậm thường gặp nhất và có nguồn gốc từ tế bào B của trung tâm mầm (germinal center B cells), được cấu thành bởi các tỷ lệ khác nhau của centrocytes và centroblasts [3]. Về mặt lâm sàng, FL thường có diễn tiến mạn tính với các đợt tái phát lặp lại, đặc trưng bởi nhiều giai đoạn lui bệnh xen kẽ với tái phát, mặc dù ban đầu bệnh thường đáp ứng tốt với điều trị [1,2]. Trong phần lớn các trường hợp, bệnh liên quan đến chuyển đoạn *t(14;18)(q32;q21)* giữa *IGH* và *BCL2*, dẫn đến tăng biểu hiện BCL2 một cách liên tục, qua đó thúc đẩy sự sống còn của các tế bào B tân sinh [4].

Một đặc điểm đáng chú ý trong trường hợp này là BCL2 âm tính ở lần sinh thiết ban đầu, đồng thời không phát hiện chuyển đoạn *IGH/BCL2 t(14;18)* trên phân tích FISH. Mặc dù chuyển đoạn *t(14;18)* được xem là sự kiện di truyền khởi đầu trong khoảng 85–90% trường hợp, vẫn có khoảng 10–15% trường hợp FL không mang bất thường này. Theo WHO Classification of Haematolymphoid Tumours (2022), tiêu chuẩn chẩn đoán FL được xác lập dựa trên tổ hợp các đặc điểm hình thái và kiểu hình miễn dịch của tế bào B trung tâm mầm, chứ không phải tình

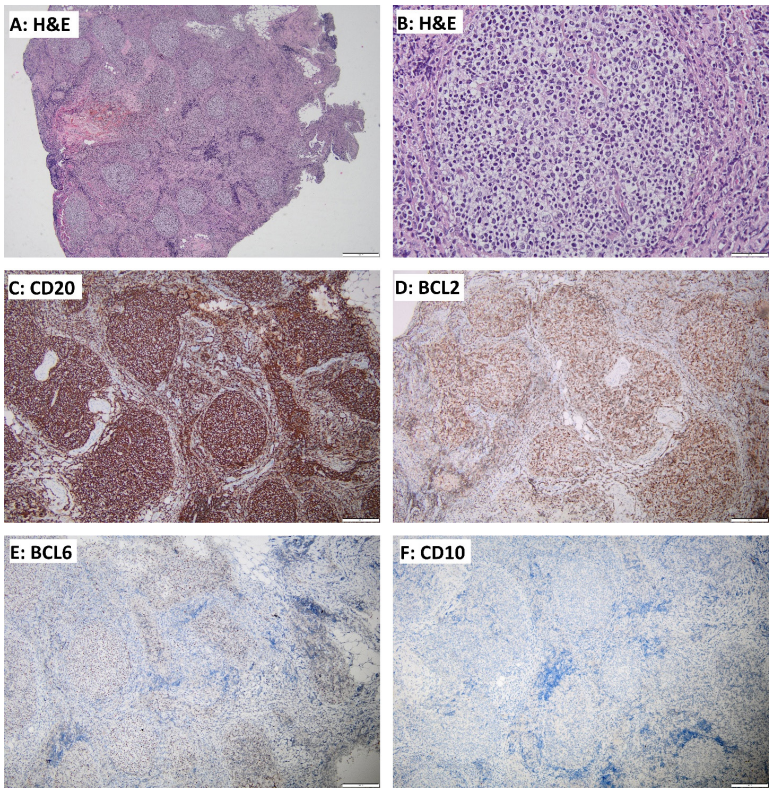
trạng biểu hiện BCL2 [3]. Do đó, BCL2 âm tính không loại trừ chẩn đoán FL khi các đặc điểm hình thái và kiểu hình miễn dịch của tế bào trung tâm mầm vẫn phù hợp.



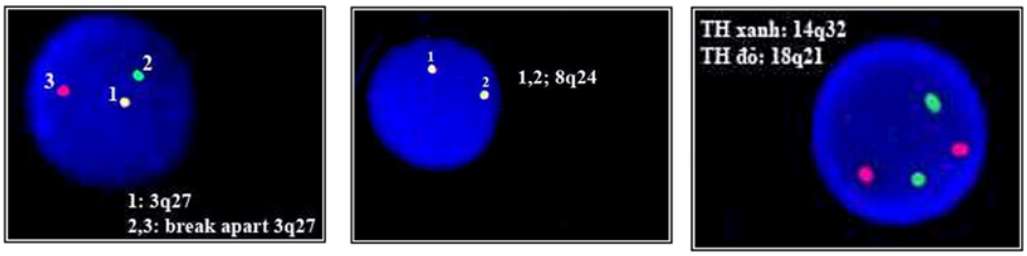
Hình 1. Đặc điểm mô học và hóa mô miễn dịch của tổn thương tại thời điểm chẩn đoán ban đầu. (A) Cấu trúc hạch bị xóa bởi các nang u dày đặc (H&E, ×40); (B) Thành phần nang u gồm centrocytes và centroblasts > 15 tế bào/HPF (H&E, ×400). Kết quả nhuộm IHC cho thấy tế bào u dương tính với CD20 (C, ×100), BCL6 (E, ×100), CD10 (F, ×100) và âm tính với BCL2 (D, ×100).



Hình 2. Kết quả xét nghiệm FISH tại thời điểm chẩn đoán ban đầu. Không phát hiện bất thường di truyền với các đầu dò: (A) *BCL6* break-apart (3q27); (B) *MYC* break-apart (8q24); (C) *IGH/BCL2* dual fusion t(14;18).



Hình 3. Đặc điểm mô học và hóa mô miễn dịch của tổn thương tại thời điểm tái phát. (A) Cấu trúc hạch bị xóa bởi các nang u dày đặc (H&E, ×40); (B) Thành phần nang u chủ yếu gồm centrocytes, số lượng centroblasts < 15 tế bào/ HPF (H&E, ×400). Kết quả nhuộm IHC cho thấy tế bào u dương tính với CD20 (C, ×100), BCL6 (E, ×100), BCL2 (D, ×100) và mất biểu hiện CD10 (F, ×100).



Hình 4. Kết quả xét nghiệm FISH tại thời điểm tái phát. (A) Đầu dò *BCL6* break-apart (3q27) phát hiện tái sắp xếp *BCL6* ở khoảng 70% tế bào phân tích. Bất thường di truyền không ghi nhận ở các đầu dò: (B) *MYC* break-apart (8q24); (C) *IGH/BCL2* dual fusion t(14;18).

Đặc điểm nổi bật nhất của ca bệnh này là hiện tượng giảm độ mô học từ độ 3A lúc chẩn đoán xuống độ 1–2 khi tái phát. Diễn tiến này rất ít gặp, vì FL tự nhiên thường giữ nguyên độ mô học hoặc chuyển dạng thành u lympho độ cao hơn, như u lympho tế bào B lớn lan tỏa [1,5].

Một số cơ chế có thể giải thích hiện tượng này. Thứ nhất, do sự chọn lọc dòng vô tính dưới áp lực điều trị (therapy-driven clonal selection), phác đồ ban đầu có thể đã loại bỏ các phân dòng tăng sinh mạnh, tạo điều kiện cho phân dòng tăng trưởng chậm hơn chiếm ưu thế khi tái phát [1]. Thứ hai, hiện tượng này có thể liên quan đến tính không đồng nhất của khối u và sai số lấy mẫu (sampling variation) [6]. Do các vùng khác nhau trong cùng một hạch hoặc giữa các vị trí hạch khác nhau có độ ác tính không đồng đều, hai lần sinh thiết có thể đã lấy mẫu ở các vùng đại diện khác nhau, dẫn đến sự khác biệt về độ mô học được ghi nhận.

Bên cạnh hình thái, ca bệnh còn cho thấy sự tiến triển kiểu hình miễn dịch rõ rệt khi tái phát, đặc trưng bởi tế bào u mất biểu hiện CD10 và xuất hiện BCL2. Hiện tượng này phản ánh tính không đồng nhất sinh học cao của FL [4,6]. Sự mất CD10 – một dấu ấn kinh điển của trung tâm mầm – có thể do chương trình biệt hóa tế bào bị thay đổi trong quá trình u tiến triển [3]. Ngược lại, sự xuất hiện BCL2 lúc tái phát có thể do áp lực điều trị đã tiêu diệt các phân dòng nhạy cảm, chọn lọc lại các phân dòng có khả năng sống sót cao nhờ cơ chế chống apoptosis, khiến chúng trở thành dòng tế bào ưu thế [4,7]. Về mặt chẩn đoán, sự thay đổi kiểu hình này dễ tạo ra bẫy lâm sàng, vì FL âm tính với CD10 rất dễ nhầm lẫn với các u lympho tế bào B nhỏ khác, đặc biệt là u lympho vùng rìa [3].

Một phát hiện đáng chú ý khác là sự xuất hiện tái sắp xếp *BCL6* khi bệnh tái phát, trong khi khảo sát ban đầu âm tính. Bên cạnh chuyển đoạn *t(14;18)* kinh điển, các bất thường di truyền bổ sung thường xuất hiện do sự đa dạng hóa dòng vô tính [3]. Ở ca bệnh này, tái sắp xếp *BCL6* nhiều khả năng là biến đổi thứ phát, phản ánh tình trạng bất ổn định bộ gen và sự tiến hóa của một phân dòng u mới [1,5].

Về mặt sinh học, FL thường tiến triển theo mô hình tiến hóa nhánh (branching evolution) từ một tế bào tổ tiên chung [1,5]. Trong bối cảnh đó, phân dòng mang tái sắp xếp *BCL6* có thể đã tồn tại với tỷ lệ cực thấp ở thời điểm ban đầu khiến xét nghiệm FISH không phát hiện được, sau đó được chọn lọc dưới áp lực điều trị và trở nên ưu thế khi tái phát [1,4,5]. Biến đổi phân tử này xảy ra ngay cả khi độ mô học giảm xuống, gợi ý sự tiến triển di truyền có thể độc lập với thay đổi hình thái cấu trúc u.

Tổng thể, ca bệnh minh họa rõ nét quá trình tiến hóa dòng vô tính phức tạp của FL thông qua hiện tượng giảm độ mô học, chuyển đổi kiểu hình từ CD10+/BCL2– sang CD10–/BCL2+, và xuất hiện tái sắp xếp *BCL6*. Trường hợp này nhấn mạnh tầm quan trọng của việc sinh thiết lại khi bệnh tái phát. Mọi giả định khối u tái phát vẫn giữ nguyên đặc điểm sinh học ban đầu đều có thể dẫn đến sai lầm trong phân loại chẩn đoán và định hướng điều trị [2,8].

Báo cáo này chỉ mô tả một ca bệnh, nên các cơ chế nêu trên mới ở mức giả thuyết. Đánh giá di truyền chỉ dựa trên xét nghiệm FISH, do đó chưa xác định được thời điểm xuất hiện tái sắp xếp *BCL6*.

4. KẾT LUẬN

Ca bệnh minh họa một trường hợp FL hiếm gặp với hiện tượng giảm độ mô học khi tái phát, đi kèm sự tiến triển kiểu hình miễn dịch và xuất hiện tái sắp xếp *BCL6*. Tái sắp xếp *BCL6* có thể là một bất thường mắc phải trong quá trình tiến hóa của bệnh, tuy nhiên, không thể loại trừ khả năng bất thường này đã tồn tại từ thời điểm chẩn đoán ban đầu trong một phân dòng với tỷ lệ thấp, dưới ngưỡng phát hiện của kỹ thuật FISH.

Trường hợp này đặc biệt nhấn mạnh tầm quan trọng của việc thực hiện sinh thiết lại và tái

đánh giá giải phẫu bệnh toàn diện khi u lympho tái phát. Việc chủ quan giả định khối u tái phát luôn giữ nguyên đặc điểm sinh học ban đầu có thể dẫn đến các bẫy sai lầm trong phân loại chẩn đoán, đánh giá tiên lượng và định hướng chiến lược điều trị tiếp theo cho bệnh nhân.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Suresh Babu MC, Thottian AGF, Lokanatha D, et al. Follicular lymphoma transforming to DLBCL and reverting back to follicular lymphoma at relapse—a case report. *J Egypt Natl Canc Inst*. 2020;32(1):22. doi:10.1186/s43046-020-00035-3
2. Hitz F, Ketterer N, Lohri A, et al. Diagnosis and treatment of follicular lymphoma. *Swiss Med Wkly*. 2011;141:w13247. doi:10.4414/smw.2011.13247
3. Xerri L, Medeiros LJ, Klapper W, et al. Follicular lymphoma. In: WHO Classification of Haematolymphoid Tumours. 5th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2022.
4. Barreca A, Martinengo C, Annaratone L, et al. Inter- and intratumoral heterogeneity of BCL2 correlates with IgH expression and prognosis in follicular lymphoma. *Blood Cancer J*. 2014;4(10):e249. doi:10.1038/bcj.2014.67
5. Duffield AS, Dogan A, Amador C, et al. Progression of follicular lymphoma and related entities: report from the 2021 SH/EAHP Workshop. *Am J Clin Pathol*. 2023;159(6):572-597. doi:10.1093/ajcp/aqad042
6. Khanlari M, Chapman JR. Follicular lymphoma: updates for pathologists. *J Pathol Transl Med*. 2022;56(1):1-15. doi:10.4132/jptm.2021.09.29
7. Kurz KS, Kalmbach S, Ott M, Staiger AM, Ott G, Horn H. Follicular lymphoma in the 5th edition of the WHO-classification of haematolymphoid neoplasms—updated classification and new biological data. *Cancers* (Basel). 2023;15(3):785. doi:10.3390/cancers15030785
8. Ohnishi N, Takata K, Miyata-Takata T, et al. CD10 down expression in follicular lymphoma correlates with gastrointestinal lesion involving the stomach and large intestine. *Cancer Sci*. 2016;107(11):1687-1695. doi:10.1111/cas.13031

ABSTRACT

HISTOLOGIC DOWNGRADING WITH IMMUNOPHENOTYPIC EVOLUTION AND ACQUISITION OF BCL6 REARRANGEMENT IN RELAPSED FOLLICULAR LYMPHOMA: A CASE REPORT AT THE BLOOD TRANSFUSION AND HEMATOLOGY HOSPITAL

Background: Follicular lymphoma (FL) is an indolent B-cell lymphoma characterized by a chronic relapsing course. The disease typically maintains a stable histologic grade during relapse or may transform into a more aggressive lymphoma. Histologic downgrading at relapse is rarely reported.

Case presentation: We report a case of a 70-year-old woman diagnosed with follicular lymphoma grade 3A with bone marrow involvement. The neoplastic cells expressed CD20, CD10, and BCL6, and lacked BCL2 expression, while fluorescence in situ hybridization (FISH) showed no evidence of *IGH/BCL2, MYC*, or *BCL6* rearrangements. The patient achieved complete remission after rituximab–bendamustine therapy followed by maintenance rituximab. Two years later, she presented with recurrent lymphadenopathy. Repeat lymph node biopsy demonstrated follicular lymphoma grade

1–2, accompanied by loss of CD10 expression, emergence of BCL2 protein expression, and acquisition of *BCL6* rearrangement.

Conclusion: This case illustrates an unusual example of histologic downgrading at relapse accompanied by immunophenotypic evolution and acquisition of a new cytogenetic abnormality. These findings highlight the importance of repeat biopsy and comprehensive pathologic reassessment at relapse.

Keywords: *Follicular lymphoma; Histologic downgrading; Immunophenotypic evolution; BCL6 rearrangement; Clonal evolution.*