VAI TRÒ CỦA DẤU ẤN MIỄN DỊCH TRONG CHẨN ĐOÁN LƠ-XÊ-MI KINH DÒNG LYMPHO KHÔNG ĐIỂN HÌNH: TỪ LÝ THUYẾT ĐẾN THỰC TIỄN LÂM SÀNG

Hoàng Thị Huế[1], Nguyễn Tuấn Tùng[2], Vũ Minh Phương[1], Phạm Liên Hương[2], Dương Thị Thùy Linh[2]

TÓM TẮT

Lơ-xê-mi kinh dòng lympho (chronic lymphocytic leukemia, CLL) được chẩn đoán dựa trên sự kết hợp giữa hình thái học tế bào, số lượng tế bào B đơn dòng và kiểu hình miễn dịch đặc trưng. Kiểu hình điển hình bao gồm đồng biểu hiện CD19, CD5 và CD23, kèm theo biểu hiện yếu của CD20, CD79b và globulin miễn dịch bề mặt (surface immunoglobulin, sIg). Do nhiều bệnh lý tăng sinh lympho B trưởng thành có hình thái tương tự nhau, dấu ấn miễn dịch giữ vai trò trung tâm trong chẩn đoán và chẩn đoán phân biệt CLL. Tuy nhiên, các dấu ấn điển hình có thể giảm hoặc mất biểu hiện, tạo nên những trường hợp CLL không điển hình (atypical CLL, aCLL) và gây khó khăn trong thực hành lâm sàng, đặc biệt tại các cơ sở còn hạn chế về xét nghiệm chuyên sâu. Bài viết tổng hợp các đặc điểm kiểu hình miễn dịch của CLL, tiêu chuẩn chẩn đoán theo iwCLL, một số hệ thống tính điểm miễn dịch và vai trò của các xét nghiệm bổ sung trong phân biệt aCLL với u lympho tế bào áo nang và các bệnh tăng sinh lympho B khác. Một trường hợp lâm sàng được trình bày nhằm minh họa nguy cơ chẩn đoán nhầm aCLL với u lympho tế bào áo nang.

Từ khóa: Lơ-xê-mi kinh dòng lympho; CLL không điển hình; kiểu hình miễn dịch; đếm tế bào dòng chảy;

SUMMARY

THE ROLE OF IMMUNOPHENOTYPING IN DIAGNOSING ATYPICAL CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA: FROM THEROY TO CLINICAL PRACTICE

Chronic lymphocytic leukemia (CLL) is diagnosed through the integration of cellular morphology, the number of clonal B cells, and a characteristic immunophenotype. Typical CLL cells co-express CD19, CD5, and CD23, with weak expression of CD20, CD79b, and surface immunoglobulin (sIg). Because several mature B-cell lymphoproliferative disorders share overlapping morphological features, immunophenotyping is central to the diagnosis and differential diagnosis of CLL. However, typical markers may be weakly expressed or absent, resulting in atypical CLL (aCLL) and creating diagnostic challenges, particularly in settings with limited access to advanced laboratory testing. This article reviews the immunophenotypic features of CLL, the iwCLL diagnostic criteria, selected immunophenotypic scoring systems, and the role of additional tests in distinguishing aCLL from mantle cell lymphoma and other mature B-cell lymphoproliferative disorders. A clinical case is presented to illustrate the risk of misdiagnosing mantle cell lymphoma as aCLL.

Keywords: Chronic lymphocytic leukemia; atypical CLL; immunophenotype; flow cytometry.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Lơ-xê-mi kinh dòng lympho (CLL) là bệnh lý ác tính của tế bào lympho B trưởng thành, đặc trưng bởi sự tích tụ các tế bào B đơn dòng trong máu ngoại vi, tủy xương, hạch lympho và các mô lympho. Bệnh thường gặp ở người cao tuổi, có tỷ lệ mắc cao hơn tại châu Âu và Bắc Mỹ, trong khi ít gặp hơn ở châu Á.

Trước đây, chẩn đoán CLL chủ yếu dựa vào hình thái học tế bào và biểu hiện lâm sàng. Tuy nhiên, sự tương đồng về hình thái giữa CLL và các bệnh tăng sinh lympho B khác, đặc biệt là u lympho tế bào áo nang (mantle cell lymphoma, MCL) và u lympho vùng rìa, có thể dẫn đến phân loại không chính xác. Sự phát triển của kỹ thuật đếm tế bào dòng chảy và hóa mô miễn dịch đã cung cấp các công cụ quan trọng để nhận diện dòng tế bào, đánh giá kiểu hình miễn dịch và xác lập chẩn đoán.

Các hướng dẫn của Tổ chức Y tế Thế giới, Nhóm công tác quốc tế về CLL (iwCLL- International Workshop on CLL) và Mạng lưới Ung thư Toàn diện Quốc gia (NCCN -National Comprehensive Cancer Network) đều nhấn mạnh vai trò của hình thái học và kiểu hình miễn dịch trong chẩn đoán CLL. Kiểu hình điển hình gồm CD19+, CD5+, CD23+, biểu hiện yếu CD20, CD79b và sIg [1-3]. Tuy nhiên, không có một dấu ấn đơn độc nào đủ đặc hiệu để xác lập chẩn

[1]Đại học Y Hà Nội
[2]Bệnh viện Bạch Mai
Tác giả chịu trách nhiệm chính: Hoàng Thị Huế
Email: hoanghuehhtm@gmail.com
Mã bài: HHTM-6
Ngày nhận bài: 30/8/2026
Ngày phản biện khoa học: 28/8/2026
Ngày duyệt bài: 1/10/2026

đoán. Vì vậy, các trường hợp có kiểu hình không điển hình cần được đánh giá bằng một nhóm xét nghiệm mở rộng và phối hợp với xét nghiệm di truyền, sinh học phân tử hoặc hóa mô miễn dịch khi cần thiết.

Bài viết này tổng hợp vai trò của dấu ấn miễn dịch trong chẩn đoán CLL, tập trung vào các trường hợp không điển hình và minh họa bằng một ca lâm sàng được ghi nhận trong thực hành.

II. KIỂU HÌNH MIỄN DỊCH VÀ TIÊU CHUẨN CHẨN ĐOÁN CLL

2.1. Đặc điểm kiểu hình miễn dịch

Đồng biểu hiện CD5 và CD23 trên quần thể tế bào B đơn dòng: CD5 thường là dấu ấn của tế bào T, nhưng có thể biểu hiện bất thường trên tế bào B trong CLL. Sự đồng biểu hiện CD19, CD5 và CD23 là đặc điểm gợi ý mạnh cho CLL.

Biểu hiện yếu các dấu ấn dòng B: CD20, CD22 và CD79b thường có cường độ thấp hơn so với tế bào B bình thường và nhiều bệnh tăng sinh lympho B khác.

Hạn chế chuỗi nhẹ của sIg: tế bào B đơn dòng thường chỉ biểu hiện một loại chuỗi nhẹ kappa hoặc lambda, với cường độ yếu. Kết quả này cần được diễn giải trong bối cảnh toàn bộ kiểu hình miễn dịch.

CD200: thường biểu hiện dương tính ở CLL và có thể hỗ trợ phân biệt CLL với MCL; tuy nhiên, CD200 không nên được sử dụng như một dấu ấn độc lập để chẩn đoán.

2.2. Tiêu chuẩn chẩn đoán theo iwCLL[2]

Theo hướng dẫn iwCLL, chẩn đoán CLL cần dựa trên sự hiện diện dai dẳng của quần thể tế bào B đơn dòng trong máu ngoại vi với số lượng tối thiểu 5×10^9/L trong ít nhất 3 tháng, kết hợp với kiểu hình miễn dịch phù hợp.

Trên tiêu bản máu ngoại vi, tế bào CLL thường là các lympho nhỏ, trưởng thành, có bào tương hẹp và chất nhiễm sắc cô đặc. Tế bào bóng (smudge cells) có thể xuất hiện nhưng không có giá trị đặc hiệu nếu đứng riêng lẻ.

Kiểu hình miễn dịch thường gặp gồm CD19+, CD5+, CD23+, CD20 yếu, CD79b yếu, sIg yếu và hạn chế chuỗi nhẹ. Trong trường hợp không điển hình, có thể xem xét thêm CD43, CD81, CD200, CD10, ROR1 và các dấu ấn liên quan khác tùy bối cảnh.

2.3. CLL không điển hình [4]

CLL không điển hình là thuật ngữ mô tả các trường hợp có hình thái hoặc kiểu hình miễn dịch lệch khỏi biểu hiện kinh điển, chẳng hạn tế bào lớn hơn, có nhân không điển hình hoặc biểu hiện yếu/mất một số dấu ấn thường gặp như CD5, CD23 và CD200. Tuy nhiên, thuật ngữ này cần được sử dụng thận trọng sau khi đã loại trừ các bệnh tăng sinh lympho B khác, đặc biệt là MCL.

Các trường hợp aCLL có thể có biểu hiện lâm sàng và sinh học khác với CLL điển hình. Do đó, việc xác định chính xác bệnh danh có ý nghĩa trực tiếp đối với tiên lượng, lựa chọn điều trị và tư vấn cho người bệnh.

III. VAI TRÒ CỦA DẤU ẤN MIỄN DỊCH TRONG CHẨN ĐOÁN aCLL

3.1. Định hướng chẩn đoán phân biệt

Thách thức quan trọng nhất là phân biệt aCLL với MCL, một bệnh thường có diễn tiến mạnh hơn và chiến lược điều trị khác biệt. CD5 có thể dương tính trong cả hai bệnh, vì vậy không thể dựa vào CD5 đơn độc. CD23, FMC7, CD200, cường độ CD20 và sIg có thể cung cấp thêm thông tin, nhưng kết quả cần được đánh giá đồng thời với hình thái học và xét nghiệm di truyền.

Bảng 1. Đặc điểm nhóm bệnh tăng sinh lympho B trưởng thành

Đặc điểm	CLL/SLL điển hình	aCLL	MCL	FL	MZL	HCL
CD5	Dương tính	Có thể dương tính	Dương tính	Âm tính	Âm tính	Âm tính
CD10	Âm tính	Âm tính	Âm tính	Dương tính	Âm tính	Âm tính
CD23	Dương tính	Âm tính hoặc yếu	Âm tính hoặc yếu	Âm tính	Âm tính	Âm tính

Đặc điểm	CLL/SLL điển hình	aCLL	MCL	FL	MZL	HCL
CD200	Thường dương tính	Thường dương tính	Âm tính hoặc rất yếu	Thường âm tính	Yếu hoặc âm tính	Dương tính
CD43	Thường dương tính	Có thể dương tính	Âm tính hoặc yếu	Âm tính	Thường âm tính	Âm tính
FMC7/CD79b	Âm tính hoặc yếu	Thường dương tính hơn	Dương tính	Dương tính	Dương tính	Dương tính
CD20 và sIg	Yếu	Trung bình đến mạnh	Mạnh	Mạnh	Mạnh	Mạnh
Dấu ấn/biến đổi gợi ý	—	Cần loại trừ bệnh khác	t(11;14), Cyclin D1, SOX11	t(14;18), BCL2, BCL6	Không đặc hiệu	CD11c, CD25, CD103, CD123; BRAF V600E

Chú thích: Lơ-xê-mi kinh dòng lympho/u lympho lympho nhỏ điển hình (typical chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma, CLL/SLL), lơ-xê-mi kinh dòng lympho không điển hình (atypical chronic lymphocytic leukemia, aCLL), u lympho tế bào áo nang (mantle cell lymphoma, MCL), u lympho thể nang (follicular lymphoma, FL), u lympho vùng rìa (marginal zone lymphoma, MZL) và bệnh bạch cầu tế bào tóc (hairy cell leukemia, HCL)

3.2. Các hệ thống tính điểm miễn dịch

Thang điểm Matutes sử dụng năm đặc điểm miễn dịch: CD5, CD23, FMC7, sIg và CD22 hoặc CD79b. Mỗi đặc điểm phù hợp với CLL điển hình được 1 điểm.

Bảng 2. Thang điểm Matutes [5]

Dấu ấn	Đặc điểm gợi ý CLL điển hình	Điểm
CD5	Dương tính trên >30% tế bào B	1
CD23	Dương tính trên >30% tế bào B	1
FMC7	Âm tính hoặc <20%	1
sIg	Biểu hiện yếu	1
CD22 hoặc CD79b	Biểu hiện yếu hoặc âm tính	1

Diễn giải thường dùng: 4–5 điểm gợi ý CLL điển hình; 3 điểm gợi ý CLL không điển hình và cần xét nghiệm bổ sung; 0–2 điểm làm giảm khả năng CLL và hướng tới các bệnh tăng sinh lympho B khác. Điểm số không thay thế cho đánh giá hình thái học, lâm sàng và xét nghiệm xác định.

Bảng 3. Hệ thống điểm mới (new score system, NSS) [6]

Dấu ấn / Chỉ số	Trạng thái biểu hiện của tế bào	Điểm số
CD5	Dương tính (+)	1
CD23	Dương tính (+)	1
FMC7	Âm tính (-) hoặc yếu	1
CD22 hoặc CD79b	Âm tính (-) hoặc yếu	1

Dấu ấn / Chỉ số	Trạng thái biểu hiện của tế bào	Điểm số
sIg (SmIg - Immunoglobulin bề mặt)	Cường độ yếu (Dim)	1
CD200	Dương tính (+)	1
CD43	Dương tính (+)	1
Tỷ lệ CD19/CD20	Cao (Tế bào CLL có CD19 bình thường nhưng CD20 giảm mạnh)	1
Tổng		8 điểm

Đánh giá kết quả:

Từ 5 đến 8 điểm: Khẳng định chẩn đoán là Lơ-xê-mi kinh lympho/ U lympho tế bào B nhỏ (bao gồm cả thể điển hình và không điển hình).

Từ 0 đến 4 điểm: Loại trừ Lơ-xê-mi kinh lympho, hướng tới chẩn đoán MCL (MCL) hoặc các bệnh lý tăng sinh lympho B khác (B-CLPD).

Một hệ thống điểm mới (new score system, NSS) bổ sung CD200, CD43 và tỷ lệ CD19/CD20 vào các dấu ấn của thang điểm Matutes. Tổng điểm tối đa là 8; điểm cao ủng hộ CLL/SLL, trong khi điểm thấp gợi ý MCL hoặc bệnh tăng sinh lympho B khác. Việc áp dụng NSS cần tuân thủ tiêu chí kỹ thuật và ngưỡng diễn giải của nghiên cứu gốc hoặc quy trình tại từng phòng xét nghiệm.

3.3. Những hạn chế trong áp dụng thang điểm

Cường độ biểu hiện dấu ấn có thể bị ảnh hưởng bởi chất lượng bệnh phẩm, thời gian xử lý, thuốc thử, thiết bị và chiến lược phân tích.

Các ngưỡng dương tính và tiêu chí "yếu", "mạnh" cần được chuẩn hóa tại từng phòng xét nghiệm.

Kết quả thang điểm chỉ có giá trị định hướng; các trường hợp không điển hình cần được xác minh bằng xét nghiệm bổ sung.

Khi nghi ngờ MCL, nên xem xét cyclin D1, SOX11 và xét nghiệm phát hiện tái sắp xếp CCND1–IGH/t(11;14), tùy điều kiện thực tế.

IV. MINH HỌA LÂM SÀNG

Bệnh nhân nữ, 72 tuổi, nhập viện vì mệt mỏi. Người bệnh được chẩn đoán CLL từ 3 tháng trước và chưa điều trị. Siêu âm ghi nhận nhiều hạch cổ, hạch nách, hạch bẹn và hạch ổ bụng, một số hạch mất cấu trúc.

Xét nghiệm máu ngoại vi: hemoglobin 29 g/L, tiểu cầu 145 G/L, bạch cầu 12,5 G/L, lympho 75%. Tủy đồ nghèo tế bào, tăng tỷ lệ lympho, phần lớn là tế bào kích thước nhỏ, bào tương hẹp và hình thái méo mó. Công thức nhiễm sắc thể: 46,XX, del(11q), del(13q). Sinh thiết tủy xương cho thấy tăng sinh lympho kích thước nhỏ, hình thái méo mó, tập trung thành đám.

Đếm tế bào dòng chảy trên dịch tủy xương cho thấy quần thể lympho chiếm 79,57%, có kiểu hình CD19+, CD20+, CD22+, CD79a+, CD5+, CD45+, CD34−, CD23−, FMC7+, CD200−, CD43−; chuỗi nhẹ kappa dương tính và lambda âm tính. Theo thang điểm Matutes và NSS, người bệnh chỉ đạt 1 điểm. Do CD22 và chuỗi nhẹ kappa có cường độ trung bình, việc phân loại dựa trên cường độ biểu hiện dấu ấn gặp khó khăn.

Do kiểu hình không điển hình, người bệnh được thực hiện thêm hóa mô miễn dịch trên mảnh sinh thiết tủy xương. Tế bào u dương tính với cyclin D1, Ki-67 khoảng 40%, CD20 và BCL2; âm tính với CD3, CD34, TdT, CD10 và BCL6. Kết quả phù hợp với MCL. Người bệnh được điều trị phác đồ R-COP, tình trạng lâm sàng cải thiện và các chỉ số tế bào máu trở về mức bình thường.

Ca bệnh cho thấy MCL có thể biểu hiện giống CLL về tổn thương máu, tủy xương và CD5. Vì vậy, ở các trường hợp CLL không điển hình, đặc biệt khi CD23 âm tính, FMC7 dương tính, CD20/sIg biểu hiện mạnh hoặc CD200 âm tính, cần chủ động loại trừ MCL bằng cyclin D1, SOX11 và/hoặc xét nghiệm t(11;14).

V. BÀN LUẬN

CLL điển hình có kiểu hình miễn dịch tương đối dễ nhận diện, nhưng không có dấu ấn đơn độc nào đủ để xác lập chẩn đoán trong mọi trường hợp. Sự giảm hoặc mất CD5, CD23 hay CD200, cùng với biểu hiện mạnh hơn của CD20, sIg, FMC7 hoặc

CD79b, làm tăng khả năng chẩn đoán không điển hình và yêu cầu cần chẩn đoán phân biệt nhóm tăng sinh lympho B trưởng thành khác.

MCL là chẩn đoán phân biệt quan trọng nhất vì có thể đồng biểu hiện CD5 và có biểu hiện bệnh lý ở máu, tủy xương tương tự CLL. Cyclin D1, SOX11 và t(11;14) có giá trị đặc biệt trong nhận diện MCL. Các dấu ấn CD23, CD200 và FMC7 hỗ trợ định hướng nhưng không nên được xem là tiêu chuẩn tuyệt đối.

Việc sử dụng các thang điểm miễn dịch giúp chuẩn hóa bước đầu trong đánh giá các bệnh tăng sinh lympho B. Tuy nhiên, độ tin cậy phụ thuộc vào chất lượng xét nghiệm, quy trình chuẩn hóa và kinh nghiệm của người phân tích. Trong điều kiện nguồn lực hạn chế, cần xây dựng panel tối thiểu có khả năng nhận diện CLL và phát hiện các trường hợp cần chuyển sang xét nghiệm chuyên sâu.

VI. KẾT LUẬN

Dấu ấn miễn dịch giữ vai trò cốt lõi trong chẩn đoán CLL. Kiểu hình điển hình gồm CD19+, CD5+, CD23+, biểu hiện yếu CD20, CD79b và sIg, kèm hạn chế chuỗi nhẹ. Ở các trường hợp không điển hình, cần phối hợp hình thái học, đếm tế bào dòng chảy, hóa mô miễn dịch và xét nghiệm di truyền hoặc sinh học phân tử để loại trừ MCL và các bệnh tăng sinh lympho B trưởng thành khác. Đặc biệt, khi có CD23 âm tính hoặc yếu, FMC7 dương tính, CD200 âm tính và biểu hiện mạnh CD20/sIg, cần xem xét MCL với các xét nghiệm cyclin D1, SOX11 và t(11;14).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, et al.** The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. Leukemia. 2022;36(7):1720-1748.
2. **Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et al.** iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. Blood. 2018;131(25):2745-2760.
3. **National Comprehensive Cancer Network.** NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. Version 2.2026.
4. **Arshad A, et al.** Atypical CLL. Pathology Outlines. Updated 2026. Accessed August 30, 2026.
5. **Matutes E, Owusu-Ankomah K, Morilla R, et al.** The immunological profile of B-cell disorders and proposal of a scoring system for the diagnosis of CLL. Leukemia. 1994;8(10):1640-1645.
6. **Niyonizeye E, Wang X, Yan D, et al.** Building a new score system for the diagnosis and differential diagnosis of typical CLL/SLL, atypical CLL/SLL, and MCL based on flow cytometry immunophenotyping. Ann Hematol. 2025;104(3):1807-1819.
7. **Phí Thị Nguyệt Anh, Nguyễn Ngọc Dũng.** Nghiên cứu một số đặc điểm tế bào và miễn dịch ở bệnh nhân lơ-xê-mi kinh dòng lympho và u lympho tế bào áo nang giai đoạn leukemia. Tạp chí Y học Việt Nam. 2024; 544 (Số đặc biệt):532-539.