

Báo cáo trường hợp

Bệnh Erdheim-Chester có đột biến BRAF V600E: Báo cáo một trường hợp hiếm gặp và hồi cứu y văn

Phạm Duy Quang^{1*}, Nguyễn Bùi Ngọc Diệp¹, Nguyễn Thị Mỹ Xuân An²,
Trần Hương Giang³, Ngô Thị Tuyết Hạnh⁴, Lê Minh Huy⁴

¹Khoa Giải phẫu bệnh lý, Bệnh viện Chợ Rẫy

²Khoa Chẩn đoán hình ảnh, Bệnh viện Chợ Rẫy

³Khoa Giải phẫu bệnh, Bệnh viện Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh

⁴Bộ môn Mô phôi - Giải phẫu bệnh, Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh

*Tác giả liên hệ (Corresponding author): Phạm Duy Quang; Email: dr.duyquangbvcr@gmail.com

Ngày nhận bài (Received): 21/04/2026; Ngày duyệt đăng (Accepted): 21/05/2026; Ngày xuất bản (Published): 10/08/2026

DOI:10.34071/jmp.2026.S-2.42

Tóm tắt

Bối cảnh: Bệnh Erdheim-Chester là bệnh mô bào không Langerhans hiếm gặp, đặc trưng bởi thâm nhiễm mô bào đa cơ quan. Sự đồng mắc với hội chứng tăng sinh tủy rất hiếm và gợi ý mối liên hệ giữa tân sinh mô bào và tân sinh dòng tủy.

Trình bày ca bệnh: Bệnh nhân nam, 68 tuổi, nhập viện vì nhìn đôi (song thị) tiến triển trên nền hội chứng tăng sinh tủy đang điều trị Hydroxyurea. Xét nghiệm ghi nhận tăng tiểu cầu kéo dài và đột biến *CALR* type 1. Hình ảnh học cho thấy thâm nhiễm quanh thận tạo hình ảnh “*thận lông*”, mô mềm quanh động mạch chủ tạo hình ảnh “*áo khoác quanh động mạch chủ*” và xơ hóa đối xứng xương dài. Sinh thiết mô quanh thận ghi nhận tế bào dạng mô bào dương tính với CD68, âm tính với CD1a và S100. Giải trình tự gen thế hệ mới phát hiện đột biến *BRAF* V600E. Bệnh nhân được chẩn đoán bệnh Erdheim-Chester kết hợp hội chứng tăng sinh tủy mang đột biến *CALR* type 1. Tình trạng lâm sàng ổn định sau điều trị nâng đỡ.

Kết luận: Trường hợp này nhấn mạnh vai trò của hình ảnh học, mô bệnh học, hóa mô miễn dịch và giải trình tự gen trong chẩn đoán bệnh Erdheim-Chester và định hướng điều trị nhắm trúng đích.

Từ khóa: Bệnh Erdheim-Chester; *BRAF* V600E; hội chứng tăng sinh tủy; *CALR*; bệnh mô bào không Langerhans.

Erdheim-Chester disease with BRAF V600E mutation: A rare case report and literature review

Phạm Duy Quang^{1*}, Nguyễn Bùi Ngọc Diệp¹, Nguyễn Thị Mỹ Xuân An²,
Trần Hương Giang³, Ngô Thị Tuyết Hạnh⁴, Lê Minh Huy⁴

¹Department of Pathology, Cho Ray Hospital

²Department of Diagnostic Imaging, Cho Ray Hospital

³Department of Pathology, University Medical Center Ho Chi Minh City

⁴Department of Histology-Embryology-Pathology, University of Medicine and Pharmacy at Ho Chi Minh City

Abstract

Background: Erdheim-Chester disease is a rare non-Langerhans histiocytosis characterized by multisystem histiocytic infiltration. Its coexistence with myeloproliferative neoplasm is uncommon and suggests a biological overlap between histiocytic and myeloid neoplasms.

Case Presentation: A 68-year-old man was admitted for progressive diplopia with a history of myeloproliferative neoplasm treated with Hydroxyurea. Laboratory tests showed persistent thrombocytosis and a *CALR* type 1 mutation. Imaging demonstrated bilateral perirenal infiltration (“*hairy kidney*”), circumferential peri-aortic infiltration (“*coated aorta*”), and symmetric long-bone osteosclerosis. Perirenal biopsy revealed CD68-positive and CD1a-negative and S100-negative histiocytic cells. Next-generation sequencing identified the *BRAF* V600E mutation. The patient was diagnosed with Erdheim-Chester disease associated with *CALR*-mutated myeloproliferative neoplasm. Clinical status remained stable after supportive treatment.

Conclusion: This case highlights the value of imaging, histopathology, immunohistochemistry, and molecular testing in diagnosing Erdheim-Chester disease and guiding targeted therapy.

Keywords: Erdheim-Chester disease; *BRAF* V600E; myeloproliferative neoplasm; *CALR* mutation; non-Langerhans histiocytosis.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh Erdheim-Chester (Erdheim-Chester disease - ECD) là bệnh lý mô bào không Langerhans hiếm gặp, được Jakob Erdheim và William Chester mô tả lần đầu năm 1930. Bệnh đặc trưng bởi sự thâm nhiễm của mô bào dạng bọt (foamy histiocytes) vào nhiều cơ quan, đặc biệt xương dài, thận, mạch máu lớn và hệ thần kinh trung ương.

Phát hiện đột biến *BRAF* V600E ở hơn 50% bệnh nhân ECD đã mở ra hướng điều trị đích bằng thuốc ức chế *BRAF*, được Cục Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ phê duyệt cho chỉ định này vào năm 2017 [1]. Đồng thời, một số nghiên cứu ghi nhận sự cùng tồn tại của ECD với các bệnh lý tăng sinh tủy (myeloproliferative neoplasms - MPN), gợi ý mối liên hệ clonal giữa tân sinh mô bào và tân sinh dòng tủy [2].

Chúng tôi báo cáo trường hợp ECD mang đột biến *BRAF* V600E xuất hiện đồng thời với MPN mang đột biến *CALR* type 1. Đây là một tình huống lâm sàng hiếm gặp, đặt ra nhiều thách thức trong chẩn đoán và điều trị.

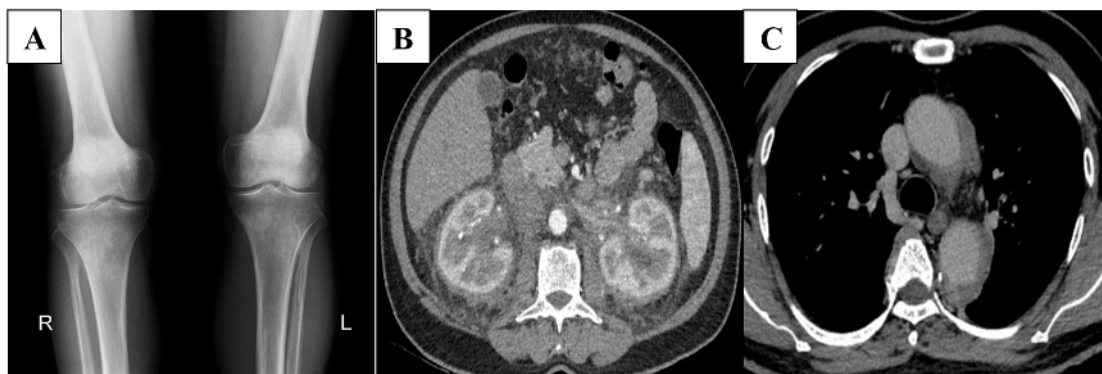
2. TRÌNH BÀY CA BỆNH

Bệnh nhân nam, 68 tuổi, tiền sử tăng huyết áp, đái tháo đường type 2, nhồi máu não cũ hơn 10 năm và hội chứng tăng sinh tủy (MPN) đang điều trị ngoại trú với Hydroxyurea. Bệnh nhân nhập viện ngày

02/03/2026 tại Khoa Huyết học - Bệnh viện Chợ Rẫy vì nhìn đôi (song thị) và nhìn mờ tăng dần trong 1–2 tháng, kèm mệt mỏi và chóng mặt. Khám lâm sàng: bệnh nhân tỉnh, tiếp xúc tốt, sinh hiệu ổn định.

Xét nghiệm công thức máu ghi nhận tiểu cầu tăng cao khoảng 961 G/L, thiếu máu nhẹ với hemoglobin khoảng 107 g/L, bạch cầu trong giới hạn bình thường, thể tích tiểu cầu trung bình (MPV) giảm nhẹ. Đông máu: PT 15,3 giây, fibrinogen 5,08 g/L (tăng). Sinh hóa: tăng nhẹ CRP 15,2 mg/L, chức năng gan và thận bình thường.

Hình ảnh chụp cắt lớp vi tính sọ não cho thấy nhồi máu não cũ nhiều vị trí và bệnh lý mạch máu nhỏ lan tỏa. X-quang ngực ghi nhận tim to, không tổn thương nhu mô phổi. Đáng chú ý, hình ảnh học cho thấy ba đặc điểm điển hình: thâm nhiễm mô mỡ không đều, đối xứng ở khoang quanh thận và khoang sau thận hai bên tạo hình ảnh “*thận lông*” (*hairy kidney*); tổ chức mô mềm bao quanh động mạch chủ bụng tạo hình ảnh “*áo khoác quanh động mạch chủ*” (*coated aorta*); và xơ hoá xương (osteosclerosis) đối xứng tại hành xương và thân xương của xương đùi, xương chày hai bên (Hình 1). Siêu âm ổ bụng xác nhận khối mô bất thường quanh thận trái, kích thước khoảng 34 mm. Các đặc điểm hình ảnh học điển hình này gợi ý mạnh bệnh Erdheim-Chester và là cơ sở để chỉ định sinh thiết mô quanh thận dưới hướng dẫn chụp cắt lớp vi tính (CT-scan) nhằm xác định chẩn đoán.

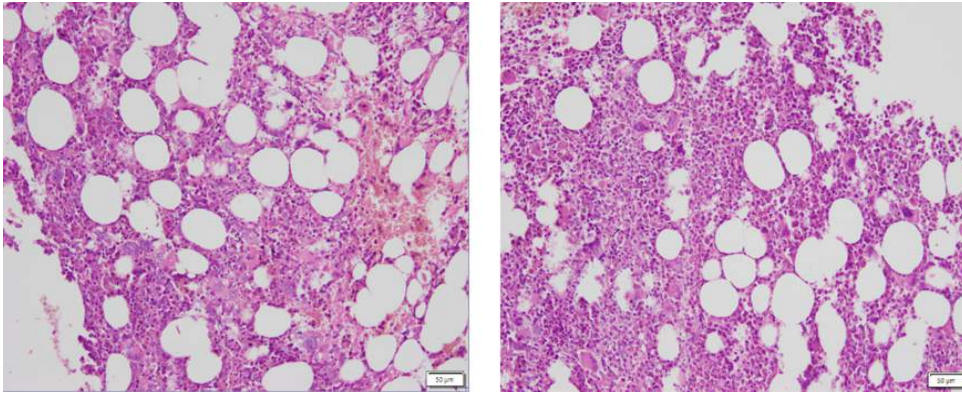


Hình 1. Hình ảnh học điển hình của bệnh Erdheim-Chester

- (A) X-quang xương chi dưới cho thấy xơ hoá xương đối xứng hai bên, tại hành xương và thân xương.
(B) Chụp cắt lớp vi tính ổ bụng có tiêm thuốc cản quang ghi nhận thâm nhiễm mô mỡ quanh thận hai bên, tạo hình ảnh “*thận lông*”
(C) Chụp CT-scan bụng ghi nhận mô mềm bao quanh toàn bộ chu vi động mạch chủ bụng, tạo hình ảnh “*áo khoác quanh động mạch chủ*”

Bệnh nhân được thực hiện hai xét nghiệm giải phẫu bệnh. Sinh thiết tủy xương cho thấy mật độ tủy khoảng 60%, tăng sinh dòng mẫu tiểu cầu và

dòng bạch cầu hạt, phù hợp hội chứng tăng sinh tủy (Hình 2).

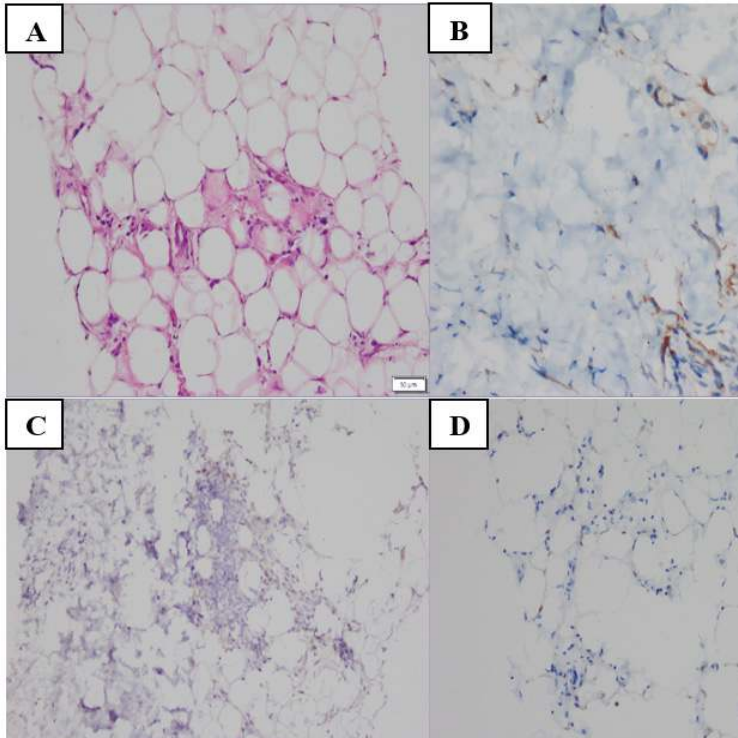


Hình 2. Hình ảnh mô bệnh học sinh thiết tủy xương

Hình ảnh vi thể (nhuộm H&E) cho thấy mật độ tủy xương tăng, tăng sinh dòng mẫu tiểu cầu và dòng bạch cầu hạt, phù hợp với hội chứng tăng sinh tủy.

Sinh thiết mô quanh thận trái dưới hướng dẫn CT-scan cho thấy trên vi thể là mô mỡ sợi viêm mạn tính với sự hiện diện của lympho bào, tương bào và rải rác các tế bào kích thước lớn có bào tương bong, sáng. Kết quả hóa mô miễn dịch (HMMD) ghi nhận các tế bào này dương tính với dấu ấn CD68, âm tính với dấu ấn CD1a và dấu ấn S100, phù hợp bệnh mô bào không Langerhans (non-LCH), đồng thời gợi ý loại trừ bệnh Rosai-Dorfman (thường S100 dương

tính) (Hình 3). Trong ca bệnh này, panel HMMD gồm ba dấu ấn CD68, CD1a và S100. Đây là bộ dấu ấn then chốt giúp phân biệt ECD với bệnh mô bào Langerhans (LCH, thường CD1a+/S100+) và bệnh Rosai-Dorfman (thường S100+). Kết hợp với các đặc điểm hình ảnh học điển hình và sự hiện diện của đột biến *BRAF* V600E, các dữ kiện trên củng cố chẩn đoán bệnh Erdheim-Chester. Các dấu ấn bổ sung như CD163, Langerin (CD207) và Factor XIIIa có thể cân nhắc thực hiện thêm nhằm hoàn thiện hơn chẩn đoán phân biệt, tùy theo điều kiện thực tiễn tại cơ sở y tế.



Hình 3. Đặc điểm mô bệnh học và hóa mô miễn dịch của tổn thương quanh thận

(A) Hình ảnh vi thể (nhuộm H&E) cho thấy mô mỡ sợi với thâm nhập tế bào viêm mạn tính và rải rác các tế bào dạng mô bào với bào tương sáng.

(B) Nhuộm hóa mô miễn dịch cho thấy tế bào dạng mô bào dương tính với CD68.

(C) Nhuộm hóa mô miễn dịch cho thấy tế bào dạng mô bào âm tính với CD1a, phù hợp với bệnh mô bào không Langerhans.

(D) Nhuộm hóa mô miễn dịch cho thấy tế bào dạng mô bào âm tính với S100, phù hợp với bệnh mô bào không Langerhans và gợi ý loại trừ bệnh Rosai-Dorfman.

Về xét nghiệm sinh học phân tử, karyotype tủy xương cho kết quả 46,XY[25] bình thường. NGS tủy xương phát hiện đột biến *CALR* c.1099_1150del, p.L367TfsTer46 (*CALR* type 1) với VAF 28,57% (Tier I), đặc trưng cho MPN nhóm tăng tiểu cầu tiên phát (ET) hoặc xơ tủy nguyên phát (PMF). Giải trình tự gen thế hệ mới (NGS) mô sinh thiết quanh thận phát hiện đột biến *BRAF* V600E với VAF 2%; không phát hiện đột biến có ý nghĩa lâm sàng trên các gen *HER2*, *KRAS*, *MAP2K1*, *NRAS*.

Từ các dữ liệu trên, bệnh nhân được chẩn đoán ECD mang đột biến *BRAF* V600E kết hợp hội chứng tăng sinh tủy mang đột biến *CALR* type 1. Bệnh nhân được điều trị nội trú với truyền dịch kiềm hóa, Hydroxyurea, Allopurinol và điều trị nâng đỡ, tình trạng lâm sàng ổn định và xuất viện sau khoảng 1 tháng. Bệnh nhân được hẹn tái khám sau 8 tuần để kiểm tra huyết đồ nhằm theo dõi đáp ứng điều trị với Hydroxyurea, đồng thời cân nhắc thực hiện MRI hốc mắt và não bộ nhằm đánh giá nguyên nhân song thị. Sau đó, dự kiến tái đánh giá mỗi 3-6 tháng bao gồm hình ảnh học (CT/PET-CT), siêu âm tim và tầm soát rối loạn nội tiết (nếu có), cho đến khi bệnh ổn định. Hướng điều trị tiếp theo bao gồm duy trì Hydroxyurea cho MPN và cân nhắc liệu pháp ức chế *BRAF* cho ECD sau khi hoàn thiện đánh giá đa cơ quan, do vemurafenib có thể gây tác dụng phụ trên tim mạch (kéo dài khoảng QT) và hiện chưa được cấp phép cho chỉ định ECD tại Việt Nam.

3. BÀN LUẬN

ECD thuộc nhóm bệnh mô bào (histiocytosis), một nhóm bệnh lý đa dạng được đặc trưng bởi sự tích tụ bất thường của các tế bào nguồn gốc mô bào trong mô và cơ quan. Theo phân loại của Emile (2016) và được cập nhật trong WHO 2022, các bệnh mô bào được chia thành 5 nhóm chính (Bảng 1): nhóm L (nhóm Langerhans) bao gồm bệnh mô bào Langerhans (LCH) và bệnh Erdheim-Chester (ECD); nhóm C (nhóm bệnh da và niêm mạc); nhóm M (nhóm mô bào ác tính); nhóm R (nhóm bệnh Rosai-Dorfman); và nhóm H (nhóm lympho-mô bào gây hội chứng thực bào máu) [3]. ECD thuộc nhóm L, cùng nhóm với bệnh mô bào Langerhans (LCH), mặc dù về bản chất mô bệnh học hai bệnh này hoàn toàn khác nhau. Sự phân loại này phản ánh mối liên hệ phân tử chung qua con đường MAPK hơn là đặc điểm hình thái học [3].

Về đặc điểm mô bệnh học, ECD được đặc trưng bởi sự thâm nhiễm của các bọt bào (foamy histiocytes)

hay thực bào mỡ (lipid-laden macrophages) vào mô liên kết xơ, thường kèm theo phản ứng viêm với lympho bào và tương bào. Tế bào mô bào trong ECD có bào tương sáng, nhân tròn hoặc hình hạt đậu, không có rãnh nhân. Đặc điểm này khác với tế bào Langerhans của LCH vốn có nhân đặc trưng với rãnh sâu và hạt Birbeck trên kính hiển vi điện tử.

Hóa mô miễn dịch là công cụ thiết yếu để phân loại bệnh mô bào. Theo WHO 2022 (ấn bản thứ 5), tế bào mô bào trong ECD có đặc điểm phân tử tương tự nhóm u hạt vàng: dương tính với CD163, CD68, CD14, CD4 và âm tính với CD1a, CD207 (Langerin); S100 thường âm tính hoặc dương tính yếu/khu trú [4]. Kiểu hình này đối lập với LCH (CD1a+, CD207+, S100+) và khác biệt với bệnh Rosai-Dorfman (nhóm R) với S100 dương tính mạnh kèm hình ảnh “emperipolesis” (bào tương hiện diện các tế bào viêm nguyên vẹn) [3, 5]. Ngoài ra, Factor XIIIa có thể dương tính trong ECD và hỗ trợ phân biệt với một số bệnh lý mô bào khác.

Chẩn đoán ECD dựa trên sự kết hợp giữa đặc điểm hình ảnh học đặc trưng như xơ hoá xương đối xứng ở xương dài, thâm nhiễm quanh thận và quanh động mạch chủ, cùng với mô bệnh học và hóa mô miễn dịch, trong đó hình ảnh học thường là yếu tố giúp gợi ý chẩn đoán, còn panel hóa mô miễn dịch giúp xác nhận bản chất tế bào [6, 7]. Trong ca bệnh này, kết quả hóa mô miễn dịch ghi nhận tế bào dạng mô bào dương tính với CD68, âm tính với CD1a và âm tính với S100, cho phép xác nhận bản chất mô bào, loại trừ bệnh mô bào Langerhans và gợi ý loại trừ bệnh Rosai-Dorfman, kết hợp với tổn thương xơ hoá xương đối xứng ở xương dài hai bên trên hình ảnh học và đột biến *BRAF* V600E giúp xác định chẩn đoán.

Tuy nhiên, bộ panel ba dấu ấn này cũng có hạn chế: CD68 không đặc hiệu cho ECD; thiếu CD163 nên không thể khẳng định nhóm u hạt vàng theo WHO 2022; thiếu CD207 không thể loại trừ bệnh mô bào Langerhans vì CD1a có thể dương tính trong bệnh mô bào tế bào trung gian (indeterminate cell histiocytosis) [8]; bên cạnh đó S100 có thể dương tính yếu trong 20 - 30% trường hợp ECD [7].

Chúng tôi đề xuất trong điều kiện hạn chế, panel hóa mô miễn dịch tối thiểu gồm ba dấu ấn CD68, CD1a và S100 có thể giúp hướng đến chẩn đoán ECD, kết hợp chặt chẽ với đặc điểm lâm sàng, hình ảnh học và xét nghiệm sinh học phân tử [6, 7]. Khi có điều kiện, nên bổ sung thêm CD163, CD207 (Langerin) và Factor XIIIa để hoàn thiện chẩn đoán phân biệt theo WHO 2022 [4, 7].

Bảng 1. Phân loại bệnh mô bào theo Emile (2016), cập nhật theo WHO 2022

Nhóm	Tên nhóm	Bệnh lý đại diện	Đặc điểm phân tử chính
L	Nhóm Langerhans	Bệnh mô bào Langerhans (LCH), bệnh Erdheim–Chester (ECD)	<i>BRAF V600E, MAP2K1, ARAF</i>
C	Nhóm bệnh da và niêm mạc	U hạt vàng (Xanthogranuloma), u mô bào lưới (Reticulohistiocytoma)	<i>BRAF, MEK, RAS</i> (một số)
M	Nhóm mô bào ác tính	Sarcôm mô bào (Histiocytic sarcoma)	<i>CDKN2A, TP53, NF1</i>
R	Nhóm bệnh Rosai-Dorfman	Bệnh Rosai–Dorfman–Destombes	<i>KRAS, MAP2K1, NRAS</i>
H	Nhóm lympho-mô bào gây hội chứng thực bào máu	HLH	<i>PRF1, UNC13D, STX11</i>

ECD chủ yếu gặp ở người lớn, với độ tuổi trung vị khi chẩn đoán khoảng 55 - 60 tuổi, dao động từ 30 đến hơn 80 tuổi. Bệnh có tỷ lệ gặp ở nam cao hơn nữ với tỷ lệ nam:nữ xấp xỉ 3:1 [1, 3].

Về biểu hiện lâm sàng, ECD là bệnh đa hệ thống với phổ triệu chứng rộng tùy theo các cơ quan bị thâm nhiễm (Bảng 2). Các biểu hiện thường gặp bao gồm đau xương chi dưới (50 - 60%), tim mạch (40 - 50%), phổi (~40%), đái tháo nhạt (25 - 30%), thần kinh trung ương (20 - 30%) và ban vàng mi mắt (25 - 30%) [1, 3, 6].

Bảng 2. Tần suất biểu hiện triệu chứng lâm sàng theo cơ quan trong ECD

Cơ quan/hệ thống	Biểu hiện chính	Tần suất	Ca bệnh này
Xương	Đau xương, đặc biệt chi dưới; xơ hoá xương dài	50 - 60%	Có
Tim mạch	Tràn dịch màng ngoài tim, giả u nhĩ phải, thâm nhiễm quanh động mạch chủ	40 - 50%	Có
Phổi	Xơ phổi lan toả, tràn dịch màng phổi	~40%	Không ghi nhận
Thận - Sau phúc mạc	Thâm nhiễm quanh thận (<i>thận lông - hairy kidney</i>), xơ hoá sau phúc mạc	~50%	Có
Hệ thần kinh trung ương	Thất điều tiểu não, liệt dây thần kinh sọ não	20 - 30%	Chưa đánh giá*
Nhãn khoa	Lồi mắt, liệt vận nhãn	25 - 30%	Chưa đánh giá*
Nội tiết	Đái tháo nhạt, suy tuyến yên	25 - 30%	Không ghi nhận
Da	Ban vàng mi mắt (<i>xanthelasma</i>)	25 - 30%	Không ghi nhận

**Bệnh nhân có triệu chứng nhìn đôi (song thị) gợi ý tổn thương hốc mắt hoặc hệ thần kinh trung ương. Tuy nhiên, MRI hốc mắt và não bộ chưa được thực hiện tại thời điểm báo cáo, sẽ cân nhắc thực hiện trong lần tái khám tiếp theo của bệnh nhân.*

So sánh với ca bệnh này, bệnh nhân có biểu hiện thâm nhiễm tại ít nhất 4 hệ cơ quan: xương dài, thận và sau phúc mạc, mạch máu lớn, nhãn khoa, và có thể kèm hệ thần kinh qua triệu chứng nhìn đôi. Đây là bệnh cảnh tổn thương đa cơ quan điển hình của ECD.

Một trong những tiến bộ quan trọng nhất trong hiểu biết về ECD là việc phát hiện các đột biến somatic hoạt hóa con đường tín hiệu MAPK (RAS-RAF-MEK-

ERK). Đột biến *BRAF V600E* là phổ biến nhất, chiếm khoảng 54 - 68% các trường hợp ECD. Ngoài ra, các đột biến khác trên cùng con đường MAPK cũng được ghi nhận, bao gồm đột biến *MAP2K1, ARAF, NRAS, KRAS* và *PIK3CA* [1, 2]. Sự phân bố đột biến này có ý nghĩa thực hành lâm sàng quan trọng vì xác định loại thuốc nhắm trúng đích phù hợp cho từng bệnh nhân (Bảng 3).

Bảng 3. Phổ đột biến phân tử trong ECD và liệu pháp điều trị nhắm trúng đích

Gen / Đột biến	Tần suất (%)	Con đường	Thuốc điều trị nhắm trúng đích
<i>BRAF</i> V600E	54 - 68%	MAPK	Vemurafenib, Dabrafenib ($\pm$ Trametinib)
<i>MAP2K1</i> (<i>MEK1</i>)	~10%	MAPK	Cobimetinib, Trametinib
<i>ARAF</i>	~5%	MAPK	Sorafenib (dữ liệu hạn chế)
<i>NRAS</i> / <i>KRAS</i>	~5%	RAS-MAPK	MEK inhibitor
<i>PIK3CA</i>	~5%	PI3K-AKT	Everolimus, Sirolimus
Không phát hiện đột biến	~15 - 20%	—	Interferon- α , Cladribine

Chẩn đoán ECD được xác lập dựa trên sự kết hợp của ba yếu tố: mô bệnh học, hình ảnh học đặc trưng và phân tích đặc điểm phân tử [6]. Về hình ảnh học, hình ảnh “*thận lông*” do thâm nhiễm mô mỡ quanh thận được ghi nhận trong khoảng 50% ca ECD và là dấu hiệu đặc trưng nhất. Kết hợp với hình ảnh “*áo khoác quanh động mạch chủ*” và xơ hoá xương đối xứng ở xương dài, bộ ba này được coi là đặc điểm kinh điển của ECD [1]. Trong ca bệnh này, cả ba đặc điểm trên đều hiện diện, giúp định hướng chẩn đoán trước khi có kết quả mô bệnh học.

Tần suất alen biến thể của *BRAF* V600E chỉ đạt 2%, phản ánh mật độ tế bào u thấp trong nền mô xơ mỡ quanh thận, đặc điểm thường gặp trong ECD. Điều này cho thấy vai trò quan trọng của giải trình tự gen thế hệ mới (NGS) với giới hạn phát hiện $\leq 1\%$, vượt trội so với giải trình tự Sanger ($\sim 20\%$) trong các trường hợp mẫu mô có tỷ lệ tế bào u thấp.

Biểu hiện nhìn đôi (song thị) gặp trong khoảng 25 - 30% bệnh nhân ECD, thường do thâm nhiễm hốc mắt gây lồi mắt và liệt vận nhãn [9]. Trong trường hợp này, triệu chứng có thể liên quan đến thâm nhiễm hốc mắt hoặc hệ thần kinh trung ương do ECD, hoặc biến chứng huyết khối vi mạch do tăng tiểu cầu đáng kể trên nền hội chứng tăng sinh tủy. Theo hướng dẫn NCCN về MPN, tăng tiểu cầu nặng (> 1000 G/L) có thể gây cả huyết khối lẫn xuất huyết do hội chứng von Willebrand mắc phải [10]. Ngoài ra, tiền sử nhồi máu não cũ ở bệnh nhân này cũng gợi ý nguy cơ huyết khối cao từ trước. Do đó, MRI hốc mắt và não bộ với chuỗi xung chuyên biệt cần được thực hiện trong quá trình theo dõi nhằm phân biệt giữa thâm nhiễm mô bào ECD và biến chứng vi mạch do MPN, từ đó định hướng chiến lược điều trị phù hợp. Trường hợp ca bệnh này, do MRI chưa được thực hiện tại thời điểm báo cáo và sẽ được cân nhắc thực hiện trong lần tái khám tiếp theo của bệnh nhân.

Sự chong lấp giữa ECD và tân sinh dòng tủy không hiếm gặp. Papo và cộng sự (2017) ghi nhận 10,1% trong 189 bệnh nhân ECD có kèm tân sinh dòng tủy [2]. Một số trường hợp phát hiện đồng thời đột biến

chủ đạo của cả hai bệnh lý (ví dụ *JAK2* V617F hoặc *CALR* cho hội chứng tăng sinh tủy và *BRAF* V600E cho ECD), gợi ý dòng tạo huyết có thể đóng vai trò thuận lợi cho sự phát triển bệnh mô bào. Nhóm bệnh nhân này thường lớn tuổi hơn và có tiên lượng kém hơn ECD đơn thuần [2].

Về phân tử, đột biến *CALR* type 1 (xóa đoạn 52 bp, p.L367TfsTer46) đặc trưng cho MPN nhóm ET và PMF, với tiên lượng nhìn chung tốt hơn so với *CALR* type 2 hoặc *JAK2* V617F trong PMF theo phân loại WHO 2022 [4]. VAF 28,57% trong ca này khẳng định clone *CALR* chiếm ưu thế đáng kể trong tủy xương, phù hợp với MPN đang hoạt động. Sự tồn tại đồng thời của hai đột biến driver từ hai bệnh lý khác nhau đặt ra thách thức điều trị thực tiễn: liệu pháp ức chế *BRAF* không tác động đến clone MPN mang *CALR*, trong khi Hydroxyurea điều trị MPN hoàn toàn không có hiệu quả trên ECD [2].

Vemurafenib là lựa chọn đầu tay cho bệnh nhân ECD có đột biến *BRAF* V600E, với tỷ lệ đáp ứng 54–61% [11]. Phối hợp dabrafenib và trametinib được ưu tiên trong bệnh đa cơ quan hoặc tiến triển nhanh. Trường hợp không mang đột biến *BRAF* V600E có thể sử dụng thuốc ức chế MEK, cladribine hoặc interferon- α tùy đặc điểm phân tử (Bảng 3) [1, 2]. Trong trường hợp này, liệu pháp ức chế *BRAF* được dự kiến cân nhắc sau khi hoàn thiện đánh giá toàn thân do cần giám sát độc tính trên da, tim mạch, khớp và giải quyết vấn đề tiếp cận thuốc tại Việt Nam.

Yếu tố tiên lượng xấu gồm tổn thương thần kinh trung ương, thâm nhiễm tim nặng và tân sinh dòng tủy đồng thời [2]. Trường hợp này có ≥ 2 yếu tố bất lợi (tổn thương đa cơ quan, MPN hoạt động), nhấn mạnh cần điều trị đích sớm sau đánh giá toàn thân.

Theo dõi lâu dài cần thực hiện tại cơ sở chuyên khoa với đánh giá định kỳ toàn diện. Khuyến cáo chụp CT/PET-CT mỗi 3 - 6 tháng trong năm đầu, sau đó điều chỉnh theo đáp ứng [6]. Siêu âm tim định kỳ giúp phát hiện sớm biến chứng tim; xét nghiệm nội tiết phát hiện rối loạn tuyến yên/đái tháo nhạt. Với

MPN đi kèm, cần theo dõi huyết học và tủy xương định kỳ. Nếu dùng ức chế *BRAF*, phải giám sát độc tính da, kéo dài QT và tác dụng phụ trên khớp [11].

Trường hợp này cho thấy ECD dễ bị bỏ sót khi biểu hiện lâm sàng không đặc hiệu, đồng thời nhấn mạnh vai trò không thể thay thế của NGS độ nhạy cao trong phát hiện đột biến driver có VAF rất thấp và sự cần thiết của panel hóa mô miễn dịch đầy đủ giúp khẳng định chẩn đoán. Theo dõi dài hạn, đặc biệt biến chứng thần kinh trung ương, yếu tố tiên lượng xấu trong ECD.

4. KẾT LUẬN

ECD kết hợp MPN là một thực thể lâm sàng hiếm gặp, với sự đồng tồn tại của hai bệnh lý mang đột biến driver riêng biệt. Trường hợp này gợi ý một số bài học thực hành: biểu hiện đa cơ quan không đặc hiệu dễ nhầm với các bệnh lý khác; VAF rất thấp của *BRAF* V600E đòi hỏi NGS độ nhạy cao để tránh bỏ sót đột biến; và sự đồng mắc MPN đặt ra thách thức trong phân biệt tổn thương cơ quan cũng như phối hợp điều trị. Chẩn đoán cần tiếp cận đa chuyên khoa, kết hợp hình ảnh học, mô bệnh học, hóa mô miễn dịch và giải trình tự gen. Theo dõi dài hạn là cần thiết để đánh giá đáp ứng điều trị đích và diễn tiến của cả hai bệnh lý đồng mắc.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Haroche J, Arnaud L, Cohen-Aubart F, Hervier B, Charlotte F, Emile JF, et al. Erdheim-Chester disease. *Curr Rheumatol Rep*. 2014;16(4):412.
2. Papo M, Diamond EL, Cohen-Aubart F, Emile JF, Roos-Weil D, Ozkaya N, et al. High prevalence of myeloid neoplasms in adults with non-Langerhans cell histiocytosis. *Blood*. 2017;130(8):1007-13.
3. Papo M, Emile JF, Maciel TT, Bay P, Baber A, Hermine O, et al. Erdheim-Chester disease: A concise review. *Curr Rheumatol Rep*. 2019;21(12):66.
4. WHO Classification of Tumours Editorial Board. WHO Classification of Tumours: Haematolymphoid Tumours. 5th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2022. p. 544-60.
5. McKinney RA, Wang G. Langerhans cell histiocytosis and other histiocytic lesions. *Head Neck Pathol*. 2025;19(1):26.
6. Diamond EL, Dagna L, Hyman DM, Cavalli G, Janku F, Estrada-Veras J. Consensus guidelines for the diagnosis and clinical management of Erdheim-Chester disease. *Blood*. 2014;124(4):483-92.
7. Goyal G, Heaney ML, Collin M, Cohen-Aubart F, Vaglio A, Durham BH, et al. Erdheim-Chester disease: Consensus recommendations for evaluation, diagnosis, and treatment in the molecular era. *Blood*. 2020;135(22):1929-45.
8. Emile JF, Abla O, Frairot S, Horne A, Haroche J,

Donadieu J, et al. Revised classification of histiocytoses and neoplasms of the macrophage-dendritic cell lineages. *Blood*. 2016;127(22):2672-81.

9. Kanakis M, Petrou P, Lourida G, Georgalas I. Erdheim-Chester disease: A comprehensive review from the ophthalmologic perspective. *Surv Ophthalmol*. 2022;67(2):388-410.

10. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Myeloproliferative Neoplasms. Version 2.2025. Plymouth Meeting (PA): National Comprehensive Cancer Network; 2025.

11. Park JK, Huang LC, Kossler AL. Erdheim-Chester disease and vemurafenib: A review of ophthalmic presentations and clinical outcomes. *Orbit*. 2023;42(3):233-44.