

# ĐIỀU TRỊ GIẢI MÃN CẢM VỚI THUỐC ĐIỀU TRỊ UNG THƯ EPOTOSID

Lê Thị Thu Hương<sup>1</sup>, Trần Thu Hà<sup>1</sup>, Lê Thị Minh Hương<sup>1</sup>,  
Bùi Ngọc Lan<sup>1</sup>, Nguyễn Hoài Anh<sup>1</sup>

## TÓM TẮT NGHIÊN CỨU

Thuốc hóa trị liệu được sử dụng trong điều trị các bệnh ác tính có khả năng gây dị ứng.

**Phương pháp:** Báo cáo ca lâm sàng hiếm gặp. Trường hợp bệnh nhân nam 14 tuổi chẩn đoán u tế bào mầm thể hỗn hợp vùng tuyến yên, có chỉ định điều trị thuốc hóa chất Epotosid. Tiền sử 2 đợt trước bệnh nhân sử dụng thuốc không bị phản ứng gì, đợt này lần thứ 3, sau khi truyền epotosid 20 phút bệnh nhân có cảm giác khó chịu, nổi mề đay toàn thân, không khó thở, mạch huyết áp bình thường.

**Xử trí ban đầu:** Dừng truyền thuốc Epotosid, tiêm dimedrol, 60 phút sau hết ban bệnh nhân lại được tiếp tục truyền lại epotosid, khi truyền 5 phút bệnh nhân xuất hiện nổi mề đay toàn thân.

**Chẩn đoán:** u tế bào mầm/dị ứng thuốc Epotosid. Do không có loại thuốc nào tại Việt Nam có thể thay thế được thuốc trên nên bệnh nhân đã được điều trị giải mãn cảm với thuốc Epotosid. Quy trình điều trị giải mãn cảm nhanh bao gồm 14 bước kéo dài 15 tiếng theo dõi liên tục tại phòng cấp cứu. Kết quả bệnh nhân đã được giải mãn cảm bốn lần thành công với epotosid và kết thúc phác đồ điều trị, hiện bệnh nhân ổn định.

**Kết luận:** Điều trị giải mãn cảm là phương pháp lựa chọn trong những trường hợp không có thuốc điều trị thay thế.

**Từ khóa:** dị ứng thuốc, giải mãn cảm, epotosid

## Abstract

### DESENSITIZATION FOR ALLERGY REACTION TO EPOTOSID AT NHP

Chemotherapeutic agents used for treating neoplastic disease have the potential to induce hypersensitivity reactions (HSRs). With an increase in the use of these drugs, the potential for HSRs has also increased and more cases are frequently being reported.

<sup>1</sup> Bệnh viện Nhi Trung ương

Chịu trách nhiệm chính: Lê Thị Thu Hương. Email: lehuong199@yahoo.com

Ngày nhận bài: 09/11/2018; Ngày phản biện khoa học: 15/11/2018; Ngày duyệt bài: 20/11/2018

**Method:** *Rare clinical case report. We present a case in which a 14-year-old boy with mixed stem cell tumors was admitted to the National Children's Hospital for oncology treatment. As he was receiving her third cycle of intravenous etoposide, he developed pruritus reaction. Twenty minutes into the etoposide infusion, the patient immediately became unpleasant feeling, generalized pruritus with dermatographia, no difficulty breathing, blood pressure normal.*

**Initial management:** *Stopping the Etoposid infusion, dimedrol injection, 60 minutes after the patient was re-infused with epotosid, after 5 minutes of transmission, the patient had a systemic urticaria.*

**Diagnosis:** *mix germ cell tumors / epotosid allergy. Since in Vietnam there is no other chemotherapeutic can replace, the patient was treated with desensitization to Etoposid. The rapid induction treatment process consists of 14 steps lasting 15 hours of continuous monitoring in the emergency room. The result of patient were successfully desensitized and continued the Etoposid therapy course according to the regimen.*

**Conclusion:** *Desensitization treatment is the method of choice in cases where there is no alternative treatment drug.*

**Keywords:** *drug allergy, desensitization, epotosid*

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Thuốc hóa trị liệu dùng trong điều trị ung thư có nguy cơ gây ra phản ứng tăng mẫn cảm. Việc sử dụng các thuốc hóa trị liệu ngày càng nhiều nên khả năng tăng mẫn cảm với thuốc ngày càng tăng và ngày càng có nhiều ca bệnh được báo cáo.

Các phương pháp lựa chọn để giải quyết khi tăng mẫn cảm với thuốc bao gồm: lựa chọn thuốc khác thay thế, sử dụng thuốc kháng histamine và corticoid (pre-med) trước và/ hoặc giải mẫn cảm. Tuy nhiên, việc lựa chọn thuốc thay thế không phải lúc nào cũng có, đặc biệt trong trường hợp điều trị đích. Mặc dù phương pháp pre-med có thể làm giảm hoặc ngăn ngừa nguy cơ tăng mẫn cảm với thuốc, tuy nhiên điều đó vẫn không an toàn và giải mẫn cảm là phương pháp cần nhắc được lựa chọn. Giải mẫn cảm là điều

trị nền tảng trong trường hợp phản ứng với thuốc [1].

## II. BÁO CÁO CA BỆNH

Điều trị giải mẫn cảm là quá trình tạo ra sự dung nạp với thuốc tạm thời ở bệnh nhân dị ứng thuốc. Nguyên tắc là người bệnh được sử dụng thuốc với một liều nhỏ tăng dần trong khoảng thời gian nhất định để đưa tổng liều thuốc điều trị cho bệnh nhân nhưng giúp bệnh nhân tránh khỏi phản vệ. Quá trình giải mẫn cảm có nguy cơ rất cao phản vệ nên chỉ áp dụng cho những trường hợp bệnh nhân phản ứng với thuốc mà không có thuốc thay thế [2].

Thuốc Etoposide là antimitotic epipodophyllotoxin hoạt động chống lại một số bệnh ác tính bao gồm u tế bào mầm, u lympho, và carcinoma. Tỷ lệ bệnh nhân tăng mẫn cảm với thuốc này chiếm khoảng 6%, tỷ lệ phản vệ là 0,7%.

Trên thế giới đã có nhiều nghiên cứu giải mẫn cảm và các ca bệnh báo cáo gợi ý tăng mẫn cảm với thuốc điều trị hóa chất có thể tránh được bằng cách truyền với nồng độ thấp và điều trị bằng cách sử dụng kháng histamine và corticoid trước truyền hóa chất [3].

Tại Việt Nam, đây là lần đầu tiên chúng tôi gặp và báo cáo ca bệnh: trẻ nam 14 tuổi, nhập viện mã số bệnh án: 090925478 với chẩn đoán u tế bào mầm thể hỗn hợp, chỉ định điều trị epotosid đợt 3 theo phác đồ. Tiền sử bệnh nhân đã điều trị hoá chất epotosid 2 đợt, không có dấu hiệu và phản ứng gì bất thường. Lần này sau khi truyền dịch epotosid được 20 phút, bệnh nhân xuất hiện nổi mề đay, ngứa, tuy nhiên bệnh nhân không có dấu hiệu khó thở, mạch và huyết áp trong giới hạn bình thường.

Xử trí: Dừng truyền thuốc epotosid, tiêm dimedrol. Sau 60 phút hết ban mề đay, bệnh nhân được truyền lại epotosid, tuy nhiên sau khi truyền lại 5 phút xuất hiện ban mề đay toàn thân, ngứa, mạch 90 chu kỳ/ phút, huyết

áp 110/70. Lần này bác sĩ đã chỉ định ngừng truyền hoàn toàn, điều trị triệu chứng dị ứng mề đay.

Bệnh nhân được hội chẩn cấp bệnh viện có sự tham gia của các bác sĩ chuyên khoa Ung bướu, khoa Miễn dịch- Dị ứng và Khoa Cấp cứu. Bệnh nhân được thống nhất chẩn đoán: u tế bào mầm thể hỗn hợp/dị ứng thuốc epotosid. Tại Việt Nam giải pháp điều trị bằng thuốc thay thế khác là không có, cân nhắc giữa lợi ích và nguy cơ khi điều trị và không điều trị thuốc epotosid cho bệnh nhân, hội đồng quyết định điều trị giải mẫn cảm với thuốc epotosid cho người bệnh.

Ngày 28/03/2018 bệnh nhân được giải mẫn cảm với quy trình bao gồm 14 bước. Bệnh nhân được sử dụng trước khi giải mẫn cảm bằng dimedrol và dexamethasol. Chúng tôi sử dụng Epotosid với 3 nồng độ dung dịch với tỷ lệ 1/1000, 1/100, và 1/10. Với liều ban đầu là 1/1000 và quá trình giải mẫn mỗi bước cách nhau 15 phút với các liều tăng dần theo thứ tự (bảng 1).

**Bảng 1. Các bước thực hiện giải mẫn cảm thuốc theo quy trình**

Bước thực hiện	Thời gian (giờ)	Nồng độ thuốc (mg/ml)	Lượng dịch tiêm (ml)	Tốc độ tiêm (ml/h)	Liều thuốc (mg)	Liều tích lũy (mg)	Phản ứng
1	0,25	0,00165	0,5	2	0,00085	0,00085	Không
2	0,25	0,00165	1,25	5	0,0020625	0,002888	Không
3	0,25	0,00165	2,5	10	0,004125	0,007013	Không
4	0,25	0,00165	5	20	0,00825	0,015263	Không
5	0,25	0,0165	0,5	2	0,00825	0,023513	Không
6	0,25	0,0165	1,25	5	0,020625	0,044138	Không
7	0,25	0,0165	2,5	10	0,04125	0,085388	Không

Bước thực hiện	Thời gian (giờ)	Nồng độ thuốc (mg/ml)	Lượng dịch tiêm (ml)	Tốc độ tiêm (ml/h)	Liều thuốc (mg)	Liều tích lũy (mg)	Phản ứng
8	0,25	0,0165	5	20	0,0825	0,167888	Không
9	0,25	0,165	0,5	2	0,0825	0,250388	Không
10	0,25	0,165	1,25	5	0,20625	0,456638	Không
11	0,25	0,165	2,5	10	0,4125	0,869138	Không
12	0,25	0,165	5	20	0,825	1,694138	Không
13	0,25	0,165	10	40	0,165	3,344138	Không
14	12,23	0,165	979	80	149,655	164,879	Có (mày đay)

Kết quả ban đầu, sau 13 lần truyền bệnh nhân khá ổn định không có phản ứng gì, tuy nhiên đến lần thứ 14 bệnh nhân bắt đầu có biểu hiện mày đay. Xử lý: tạm dừng truyền epotosid và tiêm dimedrol. Sau 60 phút khi bệnh nhân hết ban ngứa mày đay, bệnh nhân được truyền lại epotosid với liều của bước 13 (40ml/h), sau khi theo dõi, bệnh nhân không có phản ứng dị ứng, bệnh nhân được truyền tăng dần 50ml/h - 60ml/h. Khi tăng lên đến liều 70ml/h bệnh nhân lại xuất hiện nổi mày đay. Chu trình xử lý được lặp lại các bước dừng truyền Epotosid, tiêm dimedrol, khi bệnh nhân hết ban lại được truyền Epotosid với liều lùi xuống 60ml/h cho đến khi hết tổng liều điều trị mà không có phản ứng gì. Trong vòng ba ngày sau đó bệnh nhân được truyền hết đợt trị thuốc epotosid an toàn.

### III. BÀN LUẬN

Giải mẫn cảm phương pháp được sử dụng để tạo ra sự dung nạp tạm thời với thuốc. Phương pháp đưa thuốc từng bước với liều nhỏ tăng dần và tốc độ chậm theo quy trình để giảm khả năng cũng như mức độ nặng của phản ứng với thuốc [1]. Theo tác giả Castelels

và cộng sự trong thực nghiệm invitro cho thấy, giải mẫn cảm nhanh ức chế cơ chế tạo ra đáp ứng kết hợp kháng nguyên kháng thể đặc hiệu phá vỡ tế bào mast [4]. Castells và Brigham cho thấy hiệu quả của giải mẫn cảm đạt đến 99,9% ở 800 bệnh nhân với các thuốc khác nhau[5].

Giá trị của các thuốc tiền giải mẫn cảm như dimedrol và corticosteroid vẫn còn nhiều cân nhắc và tranh cãi. Một số tác giả không ủng hộ sử dụng các thuốc tiền giải mẫn cảm (pre-med), vì các triệu chứng sớm của phản vệ có thể bị bỏ qua. Một số tác giả khác ủng hộ pre-med trước giải mẫn cảm vì có thể tránh được một số triệu chứng nhẹ (mày đay) ảnh hưởng đến quá trình giải mẫn và làm giảm sự lo lắng của bệnh nhân [6]. Trường hợp bệnh nhân của chúng tôi với tiền sử dị ứng dạng mày đay nên chúng tôi đã sử dụng phác đồ pre-med trước và trong quá trình điều trị giải mẫn, giúp giảm các triệu chứng mày đay.

Bệnh nhân của chúng tôi đạt được liều điều trị sau 14 bước với liều truyền và tốc độ và thể tích truyền tăng dần cách 15 phút cho mỗi bước. Sử dụng protocol giải mẫn này cho các chu trình điều trị sau bệnh nhân không có

phản ứng gì. Theo Alvatez và cs mô tả báo cáo ca lâm sàng tương tự đã sử dụng protocol giải mẫn cảm 12 bước đạt được thành công bệnh nhân phản ứng với epotosid [7].

#### IV. KẾT LUẬN

Báo cáo ca lâm sàng về việc áp dụng quy trình giải mẫn cảm 12 và 14 bước với thuốc chống ung thư epotosid thành công tại Bệnh

viện Nhi Trung ương. Điều này chỉ ra rằng khi không có thuốc điều trị thay thế trong các trường hợp dị ứng thuốc thì phương pháp điều trị giải mẫn cảm là giải pháp triển vọng được lựa chọn. Tuy nhiên phương pháp này đầy thách thức vì đối diện với nguy cơ cao phản vệ nên khi triển khai cần có sự chuẩn bị phương tiện cấp cứu và nhân viên y tế được đào tạo tốt về dị ứng và hồi sức cấp cứu.

#### TÀI LIỆU THAM KHẢO:

1. M. V. A. Pedro Giavina-Bianchi, Violeta Régner Galvão, Mariana Castells (2015). Rapid Desensitization in Immediate Hypersensitivity Reaction to Drugs. *Current Treatment Options in Allergy*, 2 (3), 268-285.
2. K. B. J. R. Cernadas , A. Romano , W. Aberer , M. J. Torres , A. Bircher , và M. L. S. P. Campi , M. Castells, P. Demoly & W. J. Pichler (2010). General considerations on rapid desensitization for drug hypersensitivity - a consensus statement. *Allergy*, 65, 1357-1366.
3. B. Sebastian Garcia Escallon, Pravin K. Muniyappa, MD, and Seshan Subramanian, MD (2015). Successful rapid desensitization to intravenous etoposide using a 14-step protocol. *J ALLERGY CLIN IMMUNOL PRACT*
4. M. Mariana C Castells, PhD Roland Solensky, MD (2009). Rapid desensitization for hypersensitivity reactions to medications. *Immunol Allergy Clin North Am*, 29, 585.
5. M. d. C. S.-S. Mariana Castells, Maria Simarro (2012). Hypersensitivity to antineoplastic agents: mechanisms and treatment with rapid desensitization. *Cancer Immunology, Immunotherapy*, 61 (9), 1575-1584.
6. J. d. I. B. G Gastaminza, MJ Goikoetxea, R Escudero, J Antón, J Espinós, C Lacasa, M Fernández-Benítez, ML Sanz, M Ferrer (2011). A New Rapid Desensitization Protocol for Chemotherapy Agents. *J Investig Allergol Clin Immunol*, 21 (2), 108-112.
7. H. n. N. L. Álvarez Cardona A, Pérez Gómez M, Pedroza Meléndez Á, Huerta López JG (2010). Desensibilización para etopósido. Comunicación de un caso. *Rev Alerg Mex.*, 57 (33-6),