

SUCCESSFUL DESENSITIZATION TO D-PENICILLAMINE IN A PATIENT WITH DRUG HYPERSENSITIVITY DURING TREATMENT FOR WILSON'S DISEASE

Chu Hong Hanh¹, Dang Thi Cam Bang¹, Le Huyen Trang¹, Nguyen Thi Van Anh¹

¹Department of Immunology - Allergy - Rheumatology, National Children's Hospital - No. 18, Lane 879, La Thanh Street, Lang Ward, Hanoi City, Vietnam

Received: 23/12/2025

Revised: 11/02/2026; Accepted: 05/06/2026

SUMMARY

Introduction: D-penicillamine is a chelating agent commonly used in the treatment of Wilson disease; however, it may cause delayed hypersensitivity reactions, typically occurring several weeks after initiation.

Case presentation: A 14-year-old girl with Wilson disease developed a generalized morbilliform rash with pruritus after 7 days of D-penicillamine therapy. Patch testing performed 4 weeks later yielded a positive result, suggesting a delayed hypersensitivity reaction. Due to limited access to alternative agents such as trientine, a slow desensitization protocol to D-penicillamine was selected based on clinical experience, with corticosteroid premedication and antihistamines administered as needed. During desensitization, the patient experienced a mild rash that was well controlled. After 40 days, she successfully tolerated a therapeutic dose of 900 mg/day and continued outpatient treatment.

Conclusion: This case suggests that patch testing may aid in the diagnosis of delayed hypersensitivity to D-penicillamine, and that slow desensitization may be a feasible option in settings where alternative therapies are not readily available; however, further studies are needed to evaluate its safety and efficacy.

Keywords: D-Penicillamine, Wilson's disease, morbilliform rash, patch test, slow desensitization

*Corresponding author

Email: honghanh87.hmu@gmail.com **Phone:** (+84) 917128987 **DOI:** 10.52163/yhc.v67iCD6.5332



GIẢM MẮN CẢM THÀNH CÔNG VỚI D-PENICILLAMINE Ở CA BỆNH DỊ ỨNG KHI ĐIỀU TRỊ BỆNH WILSON

Chu Hồng Hạnh¹, Đặng Thị Cẩm Băng¹, Lê Huyền Trang¹, Nguyễn Thị Vân Anh¹

¹Khoa Miễn dịch - Dị ứng - Khớp, Bệnh viện Nhi Trung ương - Số 18, ngõ 879, đường La Thành, phường Láng, Thành phố Hà Nội, Việt Nam

Ngày nhận bài: 23/12/2025

Ngày chỉnh sửa: 11/02/2026; Ngày duyệt đăng: 05/06/2026

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: D-Penicillamine là thuốc chelat thường dùng trong điều trị bệnh Wilson, nhưng có thể gây phản ứng quá mẫn muộn, thường xuất hiện sau vài tuần điều trị.

Ca lâm sàng: Bệnh nhi nữ 14 tuổi được chẩn đoán bệnh Wilson xuất hiện ban dạng sởi lan tỏa kèm ngứa sau 7 ngày dùng D-Penicillamine. Test áp bì thực hiện sau 4 tuần cho kết quả dương tính, gợi ý phản ứng quá mẫn muộn. Do hạn chế về khả năng tiếp cận thuốc thay thế như trientine, bệnh nhi được lựa chọn giảm mẫn cảm chậm với D-Penicillamine theo phác đồ kinh nghiệm, kết hợp corticosteroid tiền điều trị và kháng histamin khi cần. Trong quá trình này, trẻ ghi nhận một đợt ban nhẹ, được kiểm soát tốt. Sau 40 ngày, bệnh nhi dung nạp liều điều trị 900 mg/ngày và tiếp tục điều trị ngoại trú.

Kết luận: Trường hợp này cho thấy test áp bì có thể hỗ trợ chẩn đoán quá mẫn muộn với D-Penicillamine; đồng thời, giảm mẫn cảm chậm là một lựa chọn khả thi trong bối cảnh hạn chế thuốc thay thế, tuy nhiên cần thêm nghiên cứu để đánh giá tính an toàn và hiệu quả.

Từ khóa: D-Penicillamine, Bệnh Wilson, phát ban dạng sởi, test áp bì, giảm mẫn cảm chậm

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh Wilson là một rối loạn di truyền lặn trên nhiễm sắc thể thường do đột biến gen ATP7B, gây suy giảm bài tiết đồng qua mật và dẫn đến tích tụ đồng độc hại tại gan, não và giác mạc. Các lựa chọn điều trị hiện nay bao gồm các thuốc chelat như trientine hoặc D-penicillamine nhằm tăng thải đồng, trong đó trientine thường được ưu tiên hơn nhờ hồ sơ an toàn thuận lợi. Kèm được sử dụng trong điều trị duy trì để ức chế hấp thu đồng tại ruột. Đối với những bệnh nhân suy gan tiến triển hoặc không đáp ứng điều trị nội khoa, ghép gan vẫn là biện pháp cứu sống hiệu quả.¹

D-Penicillamine là một tác nhân tạo phức kim loại được sử dụng rộng rãi trong các rối loạn liên quan đến tích tụ kim loại nặng. Thuốc hoạt động thông qua việc gắn kết với các ion kim loại như đồng, chì hoặc thủy ngân, tạo thành phức hợp tan trong nước và được bài xuất qua nước tiểu. Bên cạnh đó, D-penicillamine còn ức chế hình thành cầu disulfide của immunoglobulin và làm giảm hoạt tính của tế bào lympho T, do đó mang đặc tính điều hòa miễn dịch. Những chỉ định thường gặp của thuốc bao gồm bệnh Wilson, viêm khớp dạng thấp thể nặng kháng trị, cystin niệu và một số trường hợp ngộ độc kim loại nặng. Tuy nhiên, thuốc có thể gây nhiều tác dụng bất lợi, từ phát ban, rối loạn vị giác đến giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, protein niệu, hội chứng thận hư, độc tính trên gan và các phản ứng tự miễn như lupus do thuốc.^{2,3}

Trong bài báo này, chúng tôi trình bày một trường hợp người bệnh mắc Wilson xuất hiện phản ứng quá mẫn với D-penicillamine và đã được giảm mẫn cảm thành công.

2. CA LÂM SÀNG

Một bệnh nhi nữ 14 tuổi, cân nặng 50 kg, không ghi nhận tiền sử dị ứng thuốc hoặc cơ địa dị ứng. Tại thời điểm chẩn đoán, trẻ không có biểu hiện thần kinh, không phát hiện vòng Kayser-Fleischer khi khám mắt, và xét nghiệm Coombs âm tính. Các xét nghiệm cận lâm sàng cho thấy nồng độ ceruloplasmin huyết thanh giảm rõ rệt (0,0145 g/L; giá trị tham chiếu: 0,22–0,5 g/L), kèm theo tăng thải đồng niệu 24 giờ. Phân tích di truyền xác định đột biến đồng hợp tử trên gen ATP7B. Xét nghiệm sinh hóa gan ghi nhận tăng nhẹ enzym gan (GOT 52 UI/L, GPT 83 UI/L, GGT 80 UI/L). Theo tiêu chuẩn của Leipzig score (2001), với tổng điểm đạt 6, trẻ được chẩn đoán xác định bệnh Wilson.

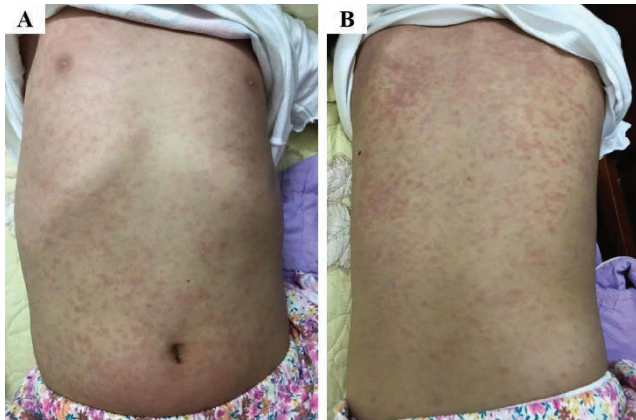
Bệnh nhi được khởi trị với D-Penicillamine (Mifros 300 mg) với tổng liều 900 mg/ngày (tương đương khoảng 20 mg/kg/ngày). Sau 7 ngày điều trị, trẻ xuất hiện ban đỏ dạng dát-sẩn lan tỏa toàn thân, ranh giới không rõ, không kèm mụn nước, bong nước hay bong vảy, kèm theo ngứa. Ghi nhận tình trạng sưng nhẹ vùng quanh miệng, chưa xác định rõ tính chất phù mạch; không có tổn thương niêm mạc hoặc các hốc tự nhiên, và không ghi nhận sốt hay triệu chứng toàn thân khác. Trong giai đoạn này, trẻ không sử dụng đồng thời các thuốc đáng kể khác.

Ngay sau khi xuất hiện triệu chứng, D-Penicillamine được ngừng. Trẻ được điều trị triệu chứng bằng corticosteroid (prednisolon 25 mg/ngày, tương đương 0,5 mg/kg/ngày) kết hợp kháng histamin (desloratadine 5 mg, ngày 2 lần). Các tổn thương da cải thiện dần và hồi phục hoàn toàn sau 7 ngày.

*Tác giả liên hệ

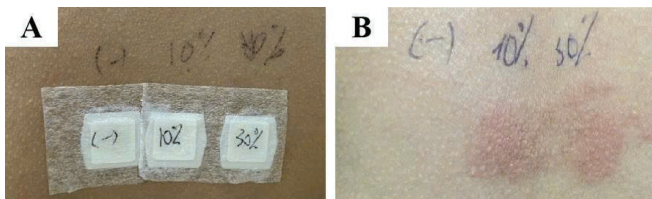
Email: honghanh87.hmu@gmail.com Điện thoại: (+84) 917128987 DOI: 10.52163/yhc.v67iCD6.5332

Tiền sử gia đình ghi nhận anh trai của bệnh nhi cũng mắc bệnh Wilson, mang đột biến đồng hợp tử gen ATP7B và đã được ghép gan tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108.



Hình 1. Tổn thương da mặt trước thân mình (A) và lưng (B)

Test áp da với D-Penicillamine (Mifros) được thực hiện sau 4 tuần kể từ khi các tổn thương da đã hồi phục hoàn toàn. Thuốc được thử ở nồng độ 10% và 30% trong petrolatum (vaselin), sử dụng buồng thử nghiệm IQ Ultimate™ IQ-UL (Chemotechnique Diagnostics, Thụy Điển). Các test được đặt tại vùng lưng, kèm theo đối chứng âm (petrolatum). Kết quả được đọc tại các thời điểm 48 giờ và 72 giờ (không thực hiện đọc tại thời điểm 96 giờ) theo hướng dẫn của ICDRG/ESCD. Tại vị trí thử với D-Penicillamine, ghi nhận phản ứng dạng hồng ban kèm thâm nhiễm, mức độ (+), kèm cảm giác ngứa và nóng rát nhẹ tại chỗ. Đối chứng âm không ghi nhận phản ứng. Trong thời gian theo dõi, không xuất hiện tổn thương mới ngoài các vị trí thử nghiệm.



Hình 2. Vị trí làm test áp da với Mifros (A), và kết quả test áp da sau 48h (B)

Các biểu hiện lâm sàng của trẻ phù hợp với phản ứng quá mẫn thuốc type muộn, với đặc điểm hồi phục hoàn toàn sau khi ngừng thuốc, không ghi nhận sử dụng đồng thời các thuốc khác, và test áp da cho kết quả dương tính sau 48 giờ. Tuy nhiên, các căn nguyên khác, đặc biệt là nhiễm virus, chưa được loại trừ đầy đủ. Do đó, khi áp dụng Naranjo scale, Mifros được xếp vào nhóm có khả năng là tác nhân gây ra biểu hiện dị ứng, mặc dù mức độ khẳng định còn hạn chế.

Trẻ đã được hội chẩn với chuyên khoa gan mật nhằm cân nhắc các phương án điều trị thay thế. Tuy nhiên, do Trientine chưa được lưu hành tại Việt Nam, nhóm điều trị quyết định tiến hành giảm mẫn cảm với D-Penicillamine. Lợi ích và nguy cơ của quy trình đã được giải thích đầy đủ cho người giám hộ, và sự đồng thuận tham gia điều trị cũng như sử dụng dữ liệu, hình ảnh cho mục đích nghiên cứu khoa học đã được chấp thuận.

Trong giai đoạn chuẩn bị, trẻ được sử dụng corticosteroid với liều 1 mg/kg/ngày trong hai ngày trước khi khởi động phác đồ giảm mẫn cảm. Do phản ứng dương tính trên test áp da xuất hiện sau 48 giờ, mỗi mức liều mục tiêu được duy

trì trong 3 ngày và chỉ chuyển sang bước tiếp theo khi không ghi nhận biểu hiện dị ứng. Phác đồ này được xây dựng dựa trên kinh nghiệm lâm sàng của nhóm, tham khảo các quy trình giảm mẫn cảm chậm đã được áp dụng với các tác nhân khác.

Về quy trình pha chế, viên D-Penicillamine 300 mg (Mifros) được nghiền mịn và hòa tan trong 12 mL nước, tạo thành hỗn dịch có nồng độ 25 mg/mL. Thuốc được rút bằng bơm tiêm, trộn đều trước mỗi lần sử dụng và được dùng trong vòng 24 giờ sau khi pha. Trong suốt quá trình giảm mẫn cảm, trẻ được theo dõi nội trú tại bệnh viện nhằm phát hiện sớm và xử trí kịp thời các phản ứng bất lợi.

Ngày	Hàm lượng (mg)	Tổng thể tích thuốc (ml)	Lượng thuốc Sáng 7h	Lượng thuốc Tối 19h
D1	25mg	1ml	0,5ml	0,5ml
D2	25mg	1ml	0,5ml	0,5ml
D3	25mg	1ml	0,5ml	0,5ml
D4	50mg	2ml	1ml	1ml
D5	50mg	2ml	1ml	1ml
D6	50mg	2ml	1ml	1ml
D7	75mg	3ml	1,5ml	1,5ml
D8	75mg	3ml	1,5ml	1,5ml
D9	75mg	3ml	1,5ml	1,5ml
D10	100mg	4ml	2ml	2ml
D11	100mg	4ml	2ml	2ml
D12	100mg	4ml	2ml	2ml
D13	150mg	6ml	3ml	3ml
D14	150mg	6ml	3ml	3ml
D15	150mg	6ml	3ml	3ml
D16	200mg	8ml	4ml	4ml
D17	200mg	8ml	4ml	4ml
D18	200mg	8ml	4ml	4ml
D19	250mg	10ml	5ml	5ml
D20	250mg	10ml	5ml	5ml
D21	250mg	10ml	5ml	5ml
D22	300mg	1 viên	0,5 viên	0,5 viên
D23	300mg	1 viên	0,5 viên	0,5 viên
D24	300mg	1 viên	0,5 viên	0,5 viên
D25	400mg	1 viên + 4ml	0,5 viên + 2ml	0,5 viên + 2ml
D26	400mg	1 viên + 4ml	0,5 viên + 2ml	0,5 viên + 2ml
D27	400mg	1 viên + 4ml	0,5 viên + 2ml	0,5 viên + 2ml
D28	500mg	1 viên + 8ml	0,5 viên + 4ml	0,5 viên + 4ml
D29	500mg	1 viên + 8ml	0,5 viên + 4ml	0,5 viên + 4ml
D30	500mg	1 viên + 8ml	0,5 viên + 4ml	0,5 viên + 4ml
D31	600mg	2 viên	1 viên	1 viên
D32	600mg	2 viên	1 viên	1 viên
D33	600mg	2 viên	1 viên	1 viên
D34	700mg	2 viên + 4ml	1 viên + 2ml	1 viên + 2ml
D35	700mg	2 viên + 4ml	1 viên + 2ml	1 viên + 2ml

Ngày	Hàm lượng (mg)	Tổng thể tích thuốc (ml)	Lượng thuốc Sáng 7h	Lượng thuốc Tối 19h
D36	700mg	2 viên + 4ml	1 viên + 2ml	1 viên + 2ml
D37	800mg	2 viên + 8ml	1 viên + 4ml	1 viên + 4ml
D38	800mg	2 viên + 8ml	1 viên + 4ml	1 viên + 4ml
D39	800mg	2 viên + 8ml	1 viên + 4ml	1 viên + 4ml
D40	900mg	3 viên	1,5 viên	1,5 viên

Bảng 1. Phác đồ giảm mẫn cảm chậm với Mifros

Trong quá trình giảm mẫn cảm, trẻ xuất hiện một số sản đỏ kèm ngứa vào ngày thứ 15. Tuy nhiên, D-Penicillamine (Mifros) vẫn được duy trì theo phác đồ, đồng thời bổ sung điều trị triệu chứng bằng desloratadine 2,5 mg/ngày trong 4 ngày, cho đến khi các tổn thương da hồi phục hoàn toàn. Đến ngày thứ 40, trẻ dung nạp thành công liều điều trị D-Penicillamine 900 mg/ngày, không ghi nhận thêm phản ứng dị ứng. Sau đó, trẻ được tiếp tục theo dõi ngoại trú tại chuyên khoa gan mật.



Hình 3. Tổn thương ban da xuất hiện ở mặt trước (A) và mặt sau (B) của cẳng tay trong quá trình giảm mẫn cảm với Mifros

3. BÀN LUẬN

Phản ứng quá mẫn cấp tính được ghi nhận ở khoảng 2–10% số người sử dụng D-Penicillamine.⁴ Về biểu hiện da, phần lớn các phản ứng dị ứng mức độ nhẹ liên quan đến thuốc này là mề đay hoặc ban dạng sởi, thường xuất hiện trong những tuần đầu điều trị. Ngoài ra, D-Penicillamine cũng đã được báo cáo có thể gây ra các phản ứng da nghiêm trọng như hoại tử thượng bì nhiễm độc (TEN), hội chứng Stevens-Johnson (SJS) hoặc thể chồng lấp SJS/TEN, mặc dù hiếm gặp.⁵ Trong trường hợp này, phản ứng xuất hiện sau khoảng một tuần sử dụng D-Penicillamine, với biểu hiện ban dạng sởi, phù hợp với các mô tả trong y văn. Tuy nhiên, do biểu hiện lâm sàng chưa hoàn toàn điển hình và chưa loại trừ được các nguyên nhân khác, đặc biệt là nhiễm virus, nhóm điều trị đã quyết định ngừng thuốc tạm thời nhằm hỗ trợ đánh giá mối liên quan giữa thuốc và biểu hiện dị ứng.

Các nghiên cứu trên chuột và chuột lang cho thấy D-Penicillamine có khả năng tăng cường các phản ứng quá mẫn thông qua việc gia tăng hóa ứng động của bạch cầu đa nhân trung tính, cũng như tăng huy động tế bào đơn nhân và lympho bào T.^{6,7} Do đó, test áp da được thực hiện với nồng độ 10% và 30% sau khi trẻ hồi phục hoàn toàn các tổn thương da. Trong chẩn đoán dị ứng thuốc, test áp da có độ nhạy dao động khoảng 30–60% và độ đặc hiệu cao (>90%), phụ thuộc vào loại thuốc và kiểu hình phản ứng, theo khuyến cáo của Hiệp hội Viêm da tiếp xúc châu Âu (ESCD)

và Học viện Dị ứng và Miễn dịch lâm sàng châu Âu (EAACI). Trong trường hợp này, kết quả test áp da dương tính hoàn toàn phù hợp với cơ chế quá mẫn muộn, xuất hiện khoảng một tuần sau khi bắt đầu điều trị, kết hợp với các biểu hiện lâm sàng tương ứng. Vì lý do này và để hạn chế nguy cơ tái phát phản ứng dị ứng nặng, cũng như tránh trì hoãn điều trị, nhóm điều trị không tiến hành test kích thích trên trẻ.

Theo khuyến cáo, Trientine có hiệu quả điều trị bệnh Wilson cao hơn D-Penicillamine.¹ Tuy nhiên, trong bối cảnh hiện tại tại Việt Nam, trientine chưa được lưu hành trên thị trường. Sau khi hội chẩn với bác sĩ chuyên khoa tiêu hóa, quyết định được đưa ra là tiếp tục sử dụng D-Penicillamine đồng thời tiến hành giảm mẫn cảm nhằm tạo khả năng dung nạp cho trẻ. Ngoài ra, trường hợp này không thuộc nhóm các phản ứng da nghiêm trọng như SJS/TEN, ban đỏ mụn mủ cấp tính toàn thân (AGEP) hoặc hội chứng dị ứng thuốc có tăng bạch cầu ái toan và tổn thương cơ quan (DRESS), nên chỉ định giảm mẫn cảm được xem là hoàn toàn phù hợp. Mặc dù giảm mẫn cảm thường không được áp dụng đối với phản ứng quá mẫn muộn do các vấn đề về an toàn, trong bối cảnh không có lựa chọn thay thế và phản ứng dị ứng mức độ nhẹ, đây được coi là một giải pháp khả thi.^{8,9}

Một trong những thách thức của ca lâm sàng này là chưa có phác đồ giảm mẫn cảm chuẩn do D-Penicillamine ít được lưu hành. Các phác đồ giảm mẫn cảm chậm được khuyến cáo có thể kéo dài từ 1–4 tuần, tùy thuộc vào loại thuốc và mức độ đáp ứng của bệnh nhân. Trong trường hợp này, phác đồ giảm mẫn cảm được triển khai nhằm đạt liều điều trị 900 mg trong 40 ngày. Trong quá trình thực hiện, trẻ xuất hiện ban nhẹ, nhưng phác đồ vẫn được duy trì kết hợp với kháng histamin để kiểm soát triệu chứng. Kết quả cho thấy trẻ dung nạp hoàn toàn liều điều trị, không ghi nhận bất kỳ phản ứng dị ứng nào ở liều duy trì và tiếp tục sử dụng D-Penicillamine trong các lần khám ngoại trú sau đó mà không xuất hiện thêm triệu chứng liên quan đến dị ứng.

4. KẾT LUẬN

Phản ứng quá mẫn với D-Penicillamine thường xuất hiện sau vài tuần điều trị, với các biểu hiện lâm sàng hay gặp là ngoại ban dạng sởi hoặc mề đay. Trường hợp này gợi ý rằng patch test có thể hỗ trợ trong chẩn đoán phản ứng quá mẫn muộn. Đồng thời, chiến lược giảm mẫn cảm chậm có thể được cân nhắc ở những bệnh nhân được lựa chọn phù hợp, đặc biệt trong trường hợp không có lựa chọn điều trị thay thế khả thi.

5. TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] Schilsky ML, Roberts EA, Bronstein JM, Dhawan A, Hamilton JP, Rivard AM, Washington MK, Weiss KH, Zimbrian PC. A multidisciplinary approach to the diagnosis and management of Wilson disease: 2022 Practice Guidance on Wilson disease from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2025 Sep 1;82(3):E41-E90.
- [2] Kumar S, Patra BR, Irtaza M, Rao PK, Giri S, Darak H, Gopan A, Kale A, Shukla A. Adverse Events with D-penicillamine Therapy in Hepatic Wilson's Disease: A Single-Center Retrospective Audit. *Clin Drug Investig*. 2022 Feb;42(2):177-184.

- [3] Abbas, O., & Ishak, R. (2013). Penicillamine Revisited: Historic Overview and Review of the Clinical Uses and Cutaneous Adverse Effects. *American Journal of Clinical Dermatology*, 14(3), 223–233.
- [4] Grasedyck K. D-Penicillamin--Nebenwirkungen, Pathogenese und Risikominderung [D-penicillamine--side effects, pathogenesis and decreasing the risks]. *Z Rheumatol*. 1988;47 Suppl 1:17-9.
- [5] Anuntrangsee T, Chanprapaph K, Iamsumang W. D-Penicillamine-Induced Stevens-Johnson Syndrome in a Patient with Gold Cyanide Intoxication: A Case Report. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2024 Oct 28;17:2409-2415.
- [6] Honma T, Nakayama Y. D-penicillamine-induced enhancement of the delayed hypersensitivity reaction in guinea-pigs. *Ann Rheum Dis*. 1982 Feb;41(1):90-2.
- [7] Metushi IG, Zhu X, Uetrecht J. D-penicillamine-induced granulomatous hepatitis in brown Norway rats. *Mol Cell Biochem*. 2014 Aug;393(1-2):229-35.
- [8] Krishna MT, Huissoon AP. Clinical immunology review series: an approach to desensitization. *Clin Exp Immunol*. 2011 Feb;163(2):131-46.
- [9] Vultaggio A, Matucci A, Nencini F, Bormioli S, Vivarelli E, Maggi E. Mechanisms of Drug Desensitization: Not Only Mast Cells. *Front Pharmacol*. 2020 Dec 23;11:590991.
- [10] Scherer K, Brockow K, Aberer W, Gooi JH, Demoly P, Romano A, Schnyder B, Whitaker P, Cernadas JS, Bircher AJ; ENDA, the European Network on Drug Allergy and the EAACI Drug Allergy Interest Group. Desensitization in delayed drug hypersensitivity reactions -- an EAACI position paper of the Drug Allergy Interest Group. *Allergy*. 2013 Jul;68(7):844-52.

