09/32-06/217
Rev. bras. alerg. imunopatol.
Copyright © 2009 by ASBAI

ARTIGO DE REVISÃO

Reações de hipersensibilidade à insulina

Insulin hypersensitivity reactions

Adriana T. Rodrigues[1], Laila S. Garro[2], Luciana K. Tanno[3], Antonio A. Motta[4], Luis F. Ensina[5]

Resumo

As reações de hipersensibilidade à insulina têm diminuído significativamente após a introdução da preparação de insulina humana. No entanto, alguns casos continuam sendo observados na prática clínica. Revisamos os principais aspectos relacionados à fisiopatologia, às manifestações clínicas, ao diagnóstico e ao tratamento das reações de hipersensibilidade a insulina.

As reações à insulina podem estar relacionadas a qualquer um dos quatro mecanismos de Gell e Coombs. As manifestações clínicas surgem geralmente nas quatro primeiras semanas de tratamento e incluem mais frequentemente reações locais, mas também urticária, angioedema e anafilaxia. A sensibilização à insulina pode ser avaliada pelo teste cutâneo de leitura imediata, pesquisa de IgE sérica específica, teste intradérmico e pesquisa de IgG específica. O tratamento envolve o uso de adrenalina, anti-histamínicos e corticosteróides, dependendo do tipo e gravidade da reação. Em alguns casos a dessensibilização deve ser considerada.

Rev. bras. alerg. imunopatol. 2009; 32(6):217-220 hipersensibilidade a drogas, insulina, diagnóstico, tratamento, desensibilização imunológica

Abstract

Hypersensitivity reactions to the insulin have been decreesing significantly after the introduction of the preparation of human insulin. However, some cases continue being observed in clinical practice. We revised the main aspects related to the physiopathology, clinical manifestations, diagnosis and treatment of the insulin hypersensitivity reactions.

Insulin reactions can be related with any one of the four mechanisms of Gell and Coombs. Clinical manifestations usually appear in the first 4 weeks of treatment and they more frequently include local reactions, but also urticaria, angioedema and anaphylaxis. Insulin sensitization can be evaluated by the prick test, serum specific IgE, intradermal test and serum specific IgG.

Rev. bras. alerg. imunopatol. 2009; 32(6):217-220 drug hypersensitivity, insulin, diagnosis, treatment, immunologic desensitization

1. Médica especialista em alergia pela ASBAI e colaboradora do Serviço de Imunologia Clínica e Alergia do HC-FMUSP
2. Médica especialista em alergia pela ASBAI e Pós-graduanda da Disciplina de Imunologia Clínica e Alergia da FMUSP
3. Médica especialista em alergia pela ASBAI e colaboradora do Serviço de Imunologia Clínica e Alergia do HC-FMUSP
4. Doutor em Medicina pela USP e Médico Assistente do Serviço de Imunologia Clínica e Alergia do HC-FMUSP
5. Mestre em Imunologia pela USP, Professor Adjunto da Faculdade de Medicina de Santo Amaro e Médico colaborador do Serviço de Imunologia Clínica e Alergia do HC-FMUSP

Artigo submetido em 18.02.2010, aceito em 10.03.2010.

Introdução

As reações de hipersensibilidade à insulina têm diminuído significativamente após a introdução da preparação de insulina humana. Considera-se reação de hipersensibilidade aquelas reações objetivas, iniciadas por estímulo definido, cujos sinais e sintomas podem ser reproduzidos[1]. A prevalência de reações de hipersensibilidade à insulina, que variava entre 10 e 56% antes do uso da insulina purificada, passou para 0,1 a 2% após a introdução da insulina humana e análogos[1]. No entanto, alguns casos continuam sendo observados na prática clínica, relacionados mais freqüentemente com a insulina bovina, seguida pela porcina e menos freqüentemente com a humana[2, 3].

Fisiopatologia

A imunogenicidade da insulina guarda relação direta com o tipo de insulina, com suas impurezas, com a presença de aditivos não protéicos e também com sua estrutura terciária[3]. Fatores individuais como idade, HLA (DR 2, 3, 4), o modo de administração da insulina (subcutânea > intravenosa) e a regularidade de uso, podem ter participação no mecanismo imunogênico[3]. O tipo da insulina heterologa é determinado pelas diferenças na seqüência de aminoácidos em relação à insulina humana. A seqüência primária de aminoácidos da insulina bovina difere da humana por 3 aminoácidos, enquanto a da porcina difere por 1 aminoácido, o que explicaria a maior antigenicidade da insulina bovina quando comparada com a porcina[3].

As proteínas homólogas da insulina humana podem ser estruturalmente alteradas e se tornarem antigênicas. É postulado que determinantes antigênicos na insulina humana ocorrem como resultado de seu processamento e conseqüente alteração da estrutura terciária, e que alterações semelhantes podem ocorrer no processamento de insulinas de origem animal, resultando em sítios antigênicos similares na insulina bovina, porcina e humana[4].

Em relação à presença de contaminantes protéicos não-insulina e outros aditivos, a insulina purificada contém menos que 10 ppm de impurezas e tem menor probabilidade de causar reação de hipersensibilidade. Em um estudo de reatividade cutânea da insulina em um grupo de pacien-

tes com diabete melito (DM) insulino-dependente demonstrou-se que aproximadamente 50% da reatividade cutânea foi causada por outras proteínas heterólogas não relacionadas à insulina porcina e bovina[5]. Um contaminante protéico comum é o peptídeo C[6]. Aditivos não protéicos, como o zinco, podem agir como hapteno e se ligar a proteínas carreadoras, sendo reconhecidos pelo sistema imune e desencadeando uma reação de hipersensibilidade tardia[5].

A protamina, um aditivo comum à insulina, é um pequeno polipeptídeo policatiônico, proteína de baixo peso molecular, derivado do esperma do salmão e serve para retardar a absorção da insulina. Pacientes tratados com insulina contendo protamina têm risco 40 vezes maior de sensibilização a esta substância[1, 7]. Apesar disso, a protamina está contida em várias preparações de insulina, como a NPH (neutral protamine Hagedorne) e PZI (protamine zinc insulin). Há relatos de reação de hipersensibilidade sistêmica com a insulina NPH secundária à protamina[8]. Embora tenham sido relatados alguns casos de pacientes com reação à insulina que apresentaram teste cutâneo positivo para protamina, ainda há dúvida se existe mecanismo imunológico envolvido nestas reações[7, 9] (Tabela 1).

Tabela 1 - Insulinas disponíveis no Brasil e seus aditivos

Tipo de insulina	Aditivos				Duracão de ação
	Zinco	Protamina	Cresol	Outros	
Aspart	+	-	+	fenol, glicerol	2 a 5hs
Lispro	+	-	+	glicerol	2 a 5hs
Glargina	+	-	+	glicerol	2 a 5hs
Humana NPH	+	+	+	fenol, glicerol	6 a 10hs
Biossintética humana	-	-	-	fenol, glicerol	2 a 4hs

As reações de hipersensibilidade alérgica à insulina podem estar relacionadas aos mecanismos do tipo I, III e IV de Gell & Coombs. O tempo de surgimento das reações é importante para distinguirmos qual o mecanismo imunológico mais provavelmente envolvido[5, 10].

Manifestações Clínicas

As reações de hipersensibilidade à insulina podem se manifestar no local da aplicação com eritema, prurido e edema local podendo progredir para uma reação generalizada, incluindo urticária, angioedema, broncoespasmo, hipotensão e choque[11, 12]. Surgem mais freqüentemente nas primeiras quatro semanas após o início do tratamento e podem durar alguns dias. As reações IgE mediadas ocorrem mais freqüentemente em torno de 12 dias após a introdução da insulina, e é comum observar reações locais mais intensas precedendo as reações sistêmicas[7].

A reação local que ocorre após 4 horas, descrita como reação de Arthus (por imunocomplexo IgG), é rara e sua história natural e tratamento não são bem estabelecidos[13]. A doença do soro, mediada por anticorpo IgG, se manifesta por nódulo não eritematoso pequeno, localizado, doloroso, com hematoma central, e ocorre entre 6 e 8 horas após a injeção, dura usualmente 48 horas[11]. Os pacientes apresentam elevados níveis de IgG contra insulina[5].

As reações de hipersensibilidade do tipo IV são mediadas por linfócitos, e se manifestam através de nódulos cutâneos que podem ser distinguidos das reações de hipersensibilidade do tipo III porque surgem usualmente em 24 horas ou mais e duram de 4 a 7 dias[11].

Resistência à insulina

A resistência à insulina é mais rara que a hipersensibilidade à insulina (menos de 0,01% dos pacientes tratados com insulina) e ocorre quando uma dada concentração de insulina produz resposta menor que o normal. Há desenvolvimento de IgG anti-insulina o que muitas vezes faz com que seja necessário o uso de mais de 200 U de insulina por dia para o controle do diabete. O mecanismo da resistência à insulina pode estar relacionado com mecanismos imunológicos ou não-imunológicos[7, 10]. É mais comum em pacientes com mais de 40 anos, e ocorre mais freqüentemente no primeiro ano de tratamento. O mecanismo imunológico de resistência envolve a formação de anticorpos contra a insulina ou seu receptor. Anticorpos anti-insulina são mais comuns em pacientes tratados com insulina heteróloga e com exposição intermitente a insulina. No entanto, nem sempre ocorre formação de anticorpos bloqueadores, podendo a resistência à insulina estar relacionada a fatores como obesidade, hipertensão, estresse, infecção, puberdade, gravidez e outras síndromes associadas como Síndrome de Cushing e acromegalia[7,10]. Seu espectro clínico é heterogêneo e é mais comum no DM não insulino-dependente. O tratamento da resistência à insulina imuno-mediada envolve uso de insulina altamente purificada ou insulina sulfatada (25 U/mg de insulina equivale a 12,5 U/mg de insulina sulfatada) e corticosteróides sistêmicos com redução gradativa da dose por um período de 6 a 12 meses[7, 10].

Outras manifestações

Há alterações secundárias ao uso de insulina cujo mecanismo imunológico não é bem estabelecido como, por exemplo, a lipodistrofia[5]. Trata-se de uma atrofia do tecido subcutâneo no local de aplicação da insulina, podendo ter associação com aplicações repetidas no mesmo local ou com insulina pouco purificada. Insulinas purificadas aliviam este problema de forma significativa. Uma forma alternativa de tratamento é a aplicação concomitante de insulina e de dexametasona[5, 10]. A lipohipertrofia é vista em 25% dos pacientes e a lipotrofia em 2,5% dos que usam insulina animal. A biópsia mostra áreas lipoatróficas com deposição de substâncias imunológicas na derme e pequenos vasos. Há formação de complexos imunes, fixação de complemento e mediadores inflamatórios[10].

Diagnóstico

A sensibilização à insulina pode ser avaliada pelo teste cutâneo de leitura imediata, pesquisa de IgE sérica específica, teste intradérmico e pesquisa de IgG específica[14]. Uma abordagem prática para o diagnóstico está demonstrada na figura 1.

O teste cutâneo de leitura imediata deve ser realizado com a insulina que causou o sintoma e com insulinas alternativas, além dos aditivos[5]. A concentração para o teste cutâneo de puntura é de 40UI/ml e para o intradérmico é de 5UI/ml de insulina[3, 5]. A positividade é determinada por uma reação papular com diâmetro maior que 3mm em 15

minutos. A histamina a 10mg/ml e diluente (soro fisiológico 0,9%) servirão como controle positivo e negativo respectivamente. O teste cutâneo de puntura com a protamina é realizado na concentração de 10mg/ml. O teste intradérmico para protamina não é realizado por apresentar reações falso positivas na concentração de 1µg/ml e 10µg/ml[3]. Na reação de hipersensibilidade à protamina, a insulina a ser utilizada não deve conter este aditivo[1]. Nos casos de hipersensibilidade à insulina também deve ser avaliada a hipersensibilidade ao látex[5, 14, 15].

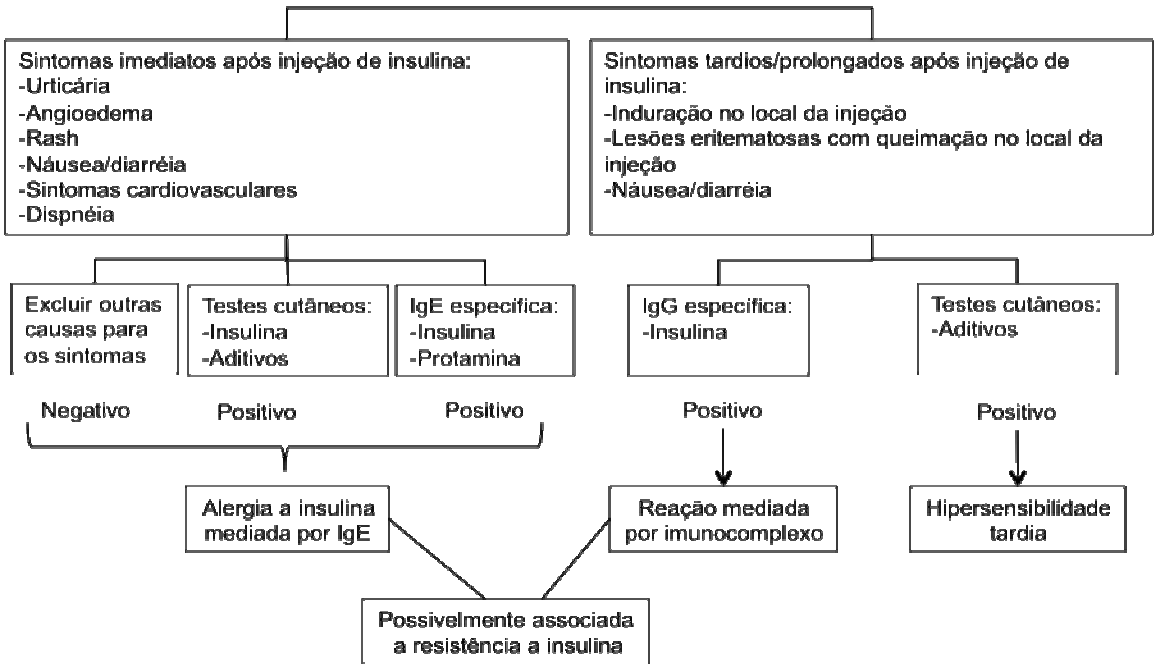

Figura 1 - Abordagem diagnóstica na suspeita de alergia a insulina[26]

O teste cutâneo negativo é útil para excluir o diagnóstico de alergia a insulina. Já o teste positivo, pode não indicar reação alérgica, mas apenas sensibilização. Lieberman *et al.* relatou incidência de 40% de reatividade cutânea positiva em pacientes diabéticos em uso de insulina e Arkins *et al.* de 50%. Tais estudos foram conduzidos em pacientes diabéticos sem história de alergia a insulina[16, 17].

Tratamento

O tratamento das reações locais deve ser feito com o uso de anti-histamínico oral associado ou não ao corticosteróide tópico ou sistêmico. A dose da insulina deve ser dividida com aplicações em locais diferentes até que a reação desapareça.

Nas reações sistêmicas é muito importante que a insulina não seja descontinuada, sua dose deve ser reduzida em um terço e progressivamente aumentada 2 a 5U por aplicação[7]. Se mais de 24 horas se passaram desde a reação podemos realizar a dessensibilização. Quando não há urgência, a dessensibilização deve ser feita no decorrer de dias. Se houver cetoacidose ou complicação clínica, a dessensibilização rápida é a mais indicada[7].

Dessensibilização

A dessensibilização é uma possibilidade terapêutica e deve ser feita em ambiente hospitalar. Durante este procedimento, acredita-se que ocorra diminuição da IgE específica e aumento de IgG protetora, embora o mecanismo específico da dessensibilização para a insulina ainda não esteja bem elucidado[5]. A indução de anergia ou deleção específica de células T tem sido sugerida assim como a indução de células T regulatórias e modulação de produção de anticorpo e de citocinas[5]. A dessensibilização tem apresentado bons resultados em alguns casos e ela pode ser feita com o uso de análogos da insulina como alternativa. É comum a utilização de análogos como lispro, aspart e glargina. Na insulina lispro há a mudança de dois aminoácidos (B28-prolina e B-29 lisina), na aspart há a mudança de um aminoácido (B28-aspartato ou A21-glicina) e na glargina há a adição de dois aminoácidos (B31-arginina e B32-arginina)[18].

Existem diversos protocolos de dessensibilização: Scheer *et al.* administrou injeção de 0,1ml de cada diluição a cada 30 minutos num protocolo rápido de dessensibilização (tabela 2)[19]. Utilizando outro esquema, Pföhler *et al.* administrou injeção subcutânea associada ao uso de fexofenadina 180mg duas vezes ao dia com regressão do uso em 6 meses, num esquema lento de dessensibilização que durou 3 dias (tabela 3)[1]. A dessensibilização através da técnica de "ultra-rush" é uma opção. Wessbecher e Barranco realizaram tratamento com esquema "ultra-rush" atingindo tolerância à insulina em três dias[20, 21].

Tabela 2 - Esquema rápido de dessensibilização para a insulina[19]

Tempo	Concentração da insulina administrada
0	0,0001U SC
30 minutos	0,001U SC
60 minutos	0,01U SC
90 minutos	0,1U SC
120 minutos	1U SC
150 minutos	5U SC
180 minutos	10U SC

Tabela 3 - Esquema lento de dessensibilização para a insulina[1]

Dia	Concentração da insulina administrada
1° dia*	0,004U
	0,01U
	0,02U
	0,04U
	0,1U
	1U
2°dia*	1U
	2U
	3U
	5U
3° dia*	6U
	6U

*Tempo de intervalo entre as doses deverá ser de 30 minutos

No caso de reação local, a última dose deve ser repetida até não ocorrer mais a reação e então deve-se prosseguir com a dessensibilização. Se ocorrer reação sistêmica, a dose deve ser reduzida pela metade. Durante o procedimento, a glicemia deve ser controlada com hipoglicemiante oral e dieta no DM tipo 2, ou bomba de análogo de insulina no DM tipo 1[5].

Alguns autores ainda sugerem a infusão subcutânea continua (ICIS) ou intravenosa de insulina, mas há uma restrição da qualidade de vida nestes pacientes[1]. Estudos de dessensibilização através da ICIS com insulina Lispro ou Aspart em pacientes com DM grave sugerem que a bomba de insulina e a insulina de curta ação podem ser uma alternativa para o tratamento da reação à insulina. No entanto existem casos descritos de dermatite de contato relacionada a presença de acrilato, resina epóxi e sulfato de níquel na bomba de infusão[11].

Conclusões

Atualmente as reações à insulina se tornaram menos freqüentes com a introdução das insulinas humanas. No entanto, reações ainda podem ocorrer e devem ser identificadas. A caracterização clínica das reações permite a identificação do provável mecanismo imunológico envolvido e, conseqüentemente, a escolha do melhor método para o diagnóstico. O tratamento das reações é sintomático e a dessensibilização é a alternativa final para os pacientes com reações sistêmicas.

Referências

1. Pföhler C, Müller CSL, Hasselmann DO, Tilgen W. Successful desensitization with human insulin in a patient with an insulin allergy and hypersensitivity to protamine: a case report. J Med Case Reports 2008;2:283.
2. Fernandez L, Duque S, Montalbán C, Bartolomé B. Allergy to human insulin. Allergy 2003;58:1317.
3. Vervloet D, Pradal M, Birnbaum J, Koeppel MC. Drug Allergy. Editions de Condé 2009; 253-254 e 322-324.
4. Grammer LC, Metzger BE, Patterson R. Cutaneous allergy to human (rDNA) insulin. JAMA 1984;251:1459-1460.
5. Grammer L. Insulin Allergy. Clin Rev Allergy 1986; 4: 189-200.
6. Kumar D, Rosenquist RJ, Parameswaran V. Insulin allergy: Reaginic antibodies to insulin and proinsulin. J Clin Endocrinol Metab 1979;49:252-254.
7. Grammer LC. Immunologic reactions to high molecular weight therapeutic agents. In Grammer LC, Greenberger PA, ed Paterson's Allergic Diseases 2002; 6°ed. Lippincott Williams & Wilkins: 360-363.
8. Sánchez MB, Paolillo M, Chacón RS, Camejo M. Protamine as a cause of generalized allergic reactions to NPH insulin. Lancet 1982:1243.
9. Weiler JM, Freiman P, Sharath MD, Metzger WJ, Smith JM, Richerson HB, Ballas ZK, Halverson PC, Shulan DJ, Matsuo S, *et al.* Serious adverse reactions to protamine sulfate: Are alternatives needed? J Allergy Clin Immunol 1985;75:297-303.
10. Goldfine AB, Kahn CR. Insulin Allergy and Insulin Resistance. Current Therapy in Endocrinology and Metabolism 1994; 5: 461-4.
11. Radermecker RP, Scheen AJ. Allergy reactions to insulin: effects of continuous subcutaneous insulin infusion and insulin analogues. Diabetes Metab Res Rev 2007;23:348–355.
12. Ross JM. Allergy to insulin. Pediatr Clin North Am 1984;31: 673-687.
13. deShazo RD, Boehm TM, Kumar D, Galloway JA, Dvorak HF. Dermal hypersensitivity reactions to insulin: Correlations of three patterns to their histopathology. J Allergy Clin Immunol 1982;69:229-237.
14. Lee AY, Chey WY, Choi J, Jeon JS. Insulin-induced drug eruptions and reliability of skin tests. Acta Derm Venereol 2002;82: 114–117.
15. Bodtger U, Wittrup M. A rational clinical approach to suspected insulin allergy: status after five years and 22 cases. Diabetic Medicine 2004;22:102–106.
16. Lieberman P, Patterson R, Metz R, Ucenaet G. Allergic reactions to insulin. JAMA 1971;215:1106-1112.
17. Arkins JA, Engbring NH, Lennon EJ. The incidence of skin reactivity to insulin in diabetic patients. J Allergy 1962;33:69-72.
18. Darmon P**,** Castera V, Koeppel MC, Petitjean C, Dutour A**.** Type III allergy to insulin detemir. Diabetes Care 2005;28:2980.
19. Scheer B.G, Sitz KV. Suspected Insulin Anaphylaxis and Literature Review. J Ark Med Soc 2001;9:311-313.
20. Wessbecher R, Kiehn M, Stoffel E, Moll. I. Management of insulin allergy. Allergy 2001;56:919–920.
21. Barranco R, Herrero T, Tornero P, Barrio M, Frutos C, Rodriguez A *et al.* Systemic allergic reaction by a human insulin analog. Allergy 2003;58:536–537.

Correspondência:
Luis Felipe Ensina
Rua Barata Ribeiro, 490 – Cj. 67
01308-000 - São Paulo – SP
e-mail: lfensina@yahoo.com.br