

Insuliinidiabeetikon välitön protamiinisulfaattiallergia

Tuula Petäys, Raija Kiistala ja Soili Mäkinen-Kiljunen

Protamiinisulfaatin aiheuttama anafylaksia on tunnettu, joskin harvinainen komplikaatio verisuonileikkausten yhteydessä. Herkistävänä tekijänä saattaa olla toistuvasti suoneen annettu protamiinisulfaatti, jos leikkauksia joudutaan tekemään useita. Myös pitkävaikutteisten »neutral protamine Hagedorn» eli NPH-insuliinien käyttö voi johtaa herkistymiseen. Protamiinisulfaatille herkistymistä ei yleensä ole pidetty välittömänä allergiana. Esitämme artikkelissamme kaksi potilastapausta, joissa kummassakin todettiin IgE-välitteinen allergia protamiinisulfaatille.

Protamiinit muodostuvat ryhmästä yksinkertaisia proteiineja, joissa esiintyy vain rajallinen valikoima erilaisia aminohappoja (MERCK Index 1978). Kaikki protamiinit sisältävät arginiinia,alaniinia ja seriiniä. Tyrosiinia ja tryptofaania niissä ei ole lainkaan. Lääketeollisuudessa käytettävä protamiinisulfaatti valmistetaan lohikalojen maidista.

Protamiinisulfaatilla yksin on veren hyytymistä estävä vaikutus, mutta kun sitä annetaan yhdessä hepariinin kanssa, muodostuu stabiili suola ja molempien aineiden veren hyytymistä estävä vaikutus kumoutuu. Tästä syystä protamiinisulfaattia käytetään suonensisäisesti etenkin verisuonikirurgisissa leikkauksissa, kun hepariinin vaikutus halutaan kumota (Gilman 1985). Protamiinisulfaattia käytetään myös yhdessä sinkkikloridin kanssa pitkävaikutteisissa insuliineissa (isofaani- eli »neutral protamine Hagedorn»- eli NPH-insuliinit) pidentämään insuliinin vaikutusaikaa; protamiinisulfaatti hidastaa insuliinin imeytymistä pistoskohdasta (MERCK Index 1978, Gilman 1985).

Välitön herkistyminen protamiinisulfaatille on harvinaista. Suurinta osaa protamiinisulfaatin käyttöön liittyvistä reaktioista pidetään anafylaktoideina, ja niiden arvellaan liittyvän IgG-luokan vasta-aineiden aiheuttamaan komple-

menttiaktivaatioon sekä anafylatoksiinien vapautumiseen (Horrow 1985, Hobbhahn ym. 1991, Levy 1996). Protamiinisulfaatin aiheuttamat anafylaktiset reaktiot on myös yhdistetty kala-allergiaan (Knappe ym. 1981, Chung ja Miles 1984).

Protamiinisulfaatin diabeetikoille aiheuttamasta anafylaksiasta löysimme kirjallisuudesta kymmenen kuvausta (Moorthy ym. 1980, Knappe ym. 1981, Cobb ja Fung 1982, Vontz ym. 1982, Stewart ym. 1984, Weiss ym. 1990, Roelofse ja van der Bijl 1991, Kim 1993, Dykewicz ym. 1994, Blanco ym. 1996). Kahdessa kuvattiin sama potilastapaus.

On sanottu, ettei välitöntä protamiiniallergiaa voida osoittaa ihotesteillä eikä seerumin IgE-vasta-aineiden osoitustesteillä menetelmien huonon spesifisyyden vuoksi (Gottschlich ym. 1988, Horrow ym. 1996).

Räsänen ym. (1995) kuvasivat potilastapauksen, jossa insuliinidiabeetikolle oli kehittynyt viivästynyt protamiiniallergia. Sen oireena pitkävaikutteisen insuliinin pistoskohtiin ilmestyi muutaman tunnin kuluessa urtikariapaukemia, jotka hävisivät 2–3 päivän kuluessa. Viivästynyt protamiiniallergia osoitettiin ihonsisäisellä testillä ja lymfosyyttistimulaatiokokeella. Välitöntä protamiiniallergiaa ei voitu osoittaa.

Kuvaamme seuraavassa kaksi potilasta, joista toinen oli saanut anafylaktisen reaktion verisuonikirurgisen leikkauksen yhteydessä. Molemmat olivat saaneet protamiinia sisältävää isofaani-insuliinia diabeteksen hoitoon, ja molemmilla oli esiintynyt paikallisia urtikariapaukama insuliinipistoskohdissa. Molemmilla potilailla voitiin osoittaa välitön allergia protamiinisulfaatile.

Omat potilaat

P o t i l a s 1 on 55-vuotias nainen, jolla ei ollut atopiaaustaa. Hänet oli leikattu kolme kertaa (keisari-leikkaus 1963, ohutsuolitukkeuma 1972, kohdunpoisto-leikkaus 1978). Penisilliinihoidon yhteydessä potilas oli saanut nuoruudessaan kerran ihottumareaktion, jota pidettiin penisilliiniallergianä. Koholla olevan verenpaineen hoitoon oli 1970-luvulla käytetty atenolia.

Vuonna 1994 todettiin tyypin II diabetes, jonka estohoidoksi aloitettiin oraalinen guarkumilääkitys. Lääke vaihdettiin sittemmin klibenklamidiin. Suurten verengluukoosiarvojen vuoksi alettiin joulukuussa 1995 käyttää isofaani-insuliinia (Protaphan Human, Novo Nordisk). Hoito jouduttiin lopettamaan jo kuukauden kuluttua pistoskohtiin ilmestyneen urtikarian sekä iltapistosten jälkeen esiintyneiden yleisoireiden vuoksi (pahoinvointi, vatsan turvotus, ihon pistely ja väristykset).

Insuliiniallergiaepäilyn vuoksi potilas lähetettiin HYKS:n iho- ja allergiasairaalaan helmikuussa 1996. Ihopistokokeet ja ihonsisäiset kokeet tehtiin kaupallisella testisarjalla (Humaninsulin test kit, Hoechst), jossa insuliinin lisäaineita testattiin ihopistokokeissa laimennoksella 1:1. Ihonsisäisissä testeissä laimennokset olivat 1:1 ja 1:10. Positiivisena vertailuaineena käytettiin histamiinidihydrokloridia; pistotesteissä sen pitoisuus oli 10 mg/ml ja ihonsisäisissä testeissä 1 mg/ml. Negatiivisena vertailuaineena oli fysiologinen keittosuola. Insuliinilla ei tuolloin tehty ihonsisäistä testiä lainkaan. Ihopistokokeissa potilaan oma isofaani-insuliini (100 IU/ml, 1:1) antoi samankokoisen paukaman kuin histamiini. Perusliuos ei aiheuttanut mitään reaktiota.

Potilaan seerumin kokonais-IgE-arvo oli normaali (10 kU/l, viitealue alle 110 kU/l). Potilaan seerumista ei voitu osoittaa IgE-luokan vasta-aineita insuliinia (Protaphan) kohtaan immunospot-menetelmällä (Mäkinen-Kiljunen ja Haahtela 1997). Sen sijaan protamiinisulfaatti (0.1 mg/ml, Hoechst) sitoi jonkin verran IgE-vasta-aineita. Tutkimustulosten perusteella päädyttiin protamiinisulfaattiallergiaan. Potilaan diabetesta on sen jälkeen hoidettu metformiinilla. Sillä ei ole kuitenkaan päästy hyvään hoitotasapainoon, sillä elokuussa 1997 verengluukoosin paastoarvo oli 12.1 mmol/l ja HbA_{1c}:n arvo 11.6 %.

Maaliskuussa 1998 ihopistokokeet ja ihonsisäiset testit tehtiin uudelleen protamiinisulfaatilla ja insuliiniliuksilla, joiden pitoisuus oli 40 IU/ml (Grammer ym. 1983). Ihopistokokeessa saatiin protamiinisulfaatilla viitteellinen tulos. Ihonsisäisessä testissä saatiin selvät välittömät aller-

giset reaktiot sekä Protaphan Human- että Actrapid Human -insuliineilla (Novo Nordisk) laimennoksilla 1:1 ja 1:10. Protamiinisulfaatti 10 mg/ml antoi positiivisen tuloksen vielä laimennoksella 1:10 000.

Lohi-RAST-tulos oli kielteinen. Tulokset on koottu taulukkoon 1.

Taulukko 1. Molempien potilaiden protamiinisulfaattiallergian tutkimustulokset.

Tutkimus	Tulokset		
	Laimennos	Potilas 1	Potilas 2
<i>Ihopistokoe</i>			
Actrapid 40 IU/ml	1:1	0	2 ²
Protaphan 40 IU/ml	1:1	0	3 ²
Protamiinisulfaatti 10 mg/ml	1:1	2 ²	3 ²
Histamiinidihydrokloridi 10 mg/ml	1:1	5 ²	5 ²
<i>Ihonsisäinen koe 0.02 ml</i>			
Actrapid 40 IU/ml	1:1	5/5 ¹	7/20 ¹
	1:10	5/5 ¹	7/15 ¹
	1:100	0	5/10 ¹
Protaphan 40 IU/ml	1:1	7/10 ¹	Ei tehty
	1:10	5/8 ¹	Ei tehty
	1:100	4/4 ¹	Ei tehty
	1:1000	0	Ei tehty
	1:10 000	0	6/10 ¹
	1:100 000	0	3/3 ¹
Protamiinisulfaatti 10 mg/ml	1:1000	6/10 ¹	Ei tehty
	1:10 000	5/7 ¹	10/15 ¹
	1:100 000	0	6/10 ¹
Histamiini 1 mg/ml	1:1	15/20 ¹	10/30 ¹
NaCl 9 mg/ml	1:1	0	0
<i>Seerumin IgE-tutkimus</i>			
RAST /kU/l):			
Ihmisinsuliini (Humulin Regular)	Ei tehty	< 0.35	
Protamiini	< 0.35	1.4 ⁴	
Lohi	< 0.35	< 0.35	
<i>Immunospot</i>			
Protaphan	+	++	
Muut ihmisinsuliinit ³	Ei tehty	kielteinen	
Protamiini	+/- (0.1 mg/ml)	+	(10 mg/ml)

¹ paukama/punoitus; läpimitta millimetreinä

² paukaman läpimitta millimetreinä

³ Humulin NPH, Humulin Regular, Humalog, Actrapid

⁴ Rast-luokka 2

Potilas 2 on 45-vuotias nainen. Hänen molemmilla vanhemmillaan ja sisaruksillaan on astma. Potilaalla itsellään ei ole esiintynyt atopiaa. Noin 20 vuotta sitten fenoksimetyyliipenisilliinihoidon aikana esiintynyt ihottuma tulkittiin lääkeaineallergiaksi ja potilasta kehoitettiin välttämään penisilliiniä. Kesäkuussa 1983 potilas sai erytromysiinikuurin virusstomatiittiin. Seuraavana päivänä ylävartalolle oli tullut urtikariaa, johon liittyi myös subjektiivinen nielun turvotusoire.

Potilaalla todettiin vuonna 1984 diabetes, jolloin aloitettiin hoito sikainsuliinilla. Vuotta myöhemmin insuliinipistoskohtaan ilmestyi satunnaisesti urtikariaa. Tämä oli tulkittu allergiaksi jollekin insuliinin säilytysaineista, ja lääkitys vaihdettiin isofaani-insuliiniksi (Protaphan Human, Novo Nordisk). Vuosia myöhemmin myös se alkoi aiheuttaa satunnaista urtikariaa pistoskohtiin. Myöhemmin urtikariaoireilu ja suun limakalvojen pistely yleistyivät ja liittyivät mm. sitrushedelmien, suolapähkinöiden ja perunalastujen syömiseen samanaikaisesti suklaan kanssa.

Keväällä 1996 potilas sai angioödeemakohtauksen, josta hän toipui kotona antihistamiinin avulla.

Vuotta myöhemmin potilas joutui sairaalan sisätauti-päivystykseen allergiseksi tulkitun angioödeeman vuoksi. Hän oli ottanut Litalgin- (Leiras) ja propanololitabletit sekä insuliinin noin 3.5 tuntia aiemmin. Seurannassa reaktio rauhoittui ja potilas kotiutettiin entisellä lääkityksellä. Hänet lähetettiin jatkotutkimuksiin HYKS:n iho- ja allergiasairaalaan.

Kesäkuussa 1997 lasko, punasolujen keskitilavuus ja verihiutaleiden määrä olivat hiukan suurentuneet. Muut verikokeet olivat normaalit. Myös perinnöllisen angioödeeman (HAE) testitulokset (C1-esteraasin estäjä, C3 ja C4) olivat viitealueella. Kaupallisella RAST-tutkimuksella ei löydetty potilaan seerumista vasta-aineita protamiinia sisältämätöntä ihmisinsuliinia kohtaan (c73, Pharmacia). Laajoissa ihopistotesteissä esiintyi selvä allerginen reaktio ainoastaan koiraan. Tutkimukset jäivät kesken, koska potilas ei tullut sovitulle käynnille.

Elokuussa 1997 potilas sai verisuonileikkauksen yhteydessä anafylaktisen reaktion, josta hän toipui hyvin. Leikkauksessa hän oli saanut protamiinisulfaattia suoneen. Anafylaktisen reaktion aiheuttajaksi epäiltiin protamiinisulfaattia.

Marraskuussa potilas tuli uudelleen allergiatutkimuksiin HYKS:n iho- ja allergiasairaalaan. S-IgE-vasta-aineet kaupallista protamiinisulfaattia (Rc7, Pharmacia) kohtaan olivat selvästi lisääntyneet. Kaupallinen lohi-RAST-testi antoi kielteisen tuloksen kuten myös ihmisinsuliini-RAST-testi (Pharmacia). Seerumin kokonais-IgE-arvo oli hieman suurentunut (280 kU/l, viitealue alle 110 kU/l).

Ihopistokokeissa protamiinisulfaatti (10 mg/ml) ja Protaphan Human -insuliini (100 IU/ml) aiheuttivat viitteellisesti allergisen reaktion. Ihonsisäisessä testissä Protaphan (0.05 ml, laimennus 1:10) antoi selvän allergisen reaktion.

Potilaan seerumista tehdyssä immunospot-tutkimuksessa voitiin osoittaa IgE-vasta-aineiden heikko sitoutuminen Protaphan Human -insuliiniin (100 IU/ml), mutta ei muihin tutkittuihin insuliineihin (Humulin NPH 100 IU/ml (Lilly), Humulin regular 100 IU/ml (Lilly), Humalog 100 IU/ml (Lilly) ja Actrapid Human 100 IU/ml. Sitä vastoin

sitoutuminen protamiinisulfaattiin (10 mg/ml, Leiras) oli hyvin voimakasta ja tulos selvästi positiivinen.

Potilaan seerumista ei ollut osoitettavissa saostavia IgG-luokan vasta-aineita millekään viidestä insuliinista. Sen sijaan protamiinisulfaattiin kohdistuvia IgG-vasta-aineita oli osoitettavissa. Tuloksella ei kuitenkaan ollut diagnostista merkitystä, koska sama tulos saatiin oireettomilla verrokeilla.

Hoitava lääkäri vaihtoi Protaphan Humanin Insulin Lenteen (Novo Nordisk). Vaihdoksen jälkeen ei pistoskohdissa ole ollut ihottumaa, mutta suun limakalvo-oireita ja satunnaisia urtikarialehteluja esiintyy edelleen esimerkiksi perunalastujen ja suklaan syömisen yhteydessä.

Maaliskuussa 1998 ihopistokokeet ja ihonsisäiset kokeet uusittiin vielä vertailun vuoksi insuliiniyhdisteillä, joiden pitoisuus oli 40 IU/ml, ja ihonsisäisessä testissä käytettiin myös pienempää määrää (0.02 ml) kuin edellisellä kerralla. Molemmat testatut insuliiniyhdisteet ja protamiinisulfaatti aiheuttivat allergisen reaktion myös ihopistokokeessa laimennoksella 1:1. Ihonsisäisissä kokeissa Actrapid Human antoi positiivisen reaktion aina laimennokseen 1:100 saakka, Protaphan Human vielä laimennoksella 1:10 000 ja protamiinisulfaatti 10 mg/ml laimennoksella 1:100 000. Tulokset on esitetty taulukossa 1.

Pohdinta

Potilaan 1 oireena oli paikallinen urtikaria insuliinipistoskohdissa, mikä viittasi herkistymiseen insuliinivalmisteelle. Herkistäjänä voi insuliinin ohella olla jokin sen apuaineista, jotka kaikki voidaan testata.

Potilas oli ilmeisesti herkistynyt protamiinisulfaatille hyvin nopeasti insuliinihoidon aloittamisen myötä. Selvät välittömät allergiset reaktiot saatiin ainoastaan ihonsisäisissä kokeissa sekä insuliinilla että protamiinisulfaatilla. Ihopistokokeiden ja kaupallisen RAST-testin tulokset jäivät kielteisiksi. Tämä johtui todennäköisesti siitä, että altistuminen protamiinisulfaatille oli ollut hyvin lyhytaikainen ja siitä oli jo kulu- nut useita kuukausia ennen tutkimuksia. Sen sijaan heikko seerumin IgE-vaste protamiinisulfaattivalmisteeseen voitiin osoittaa immunospot-tutkimuksen avulla. Reaktion heikkous saattaa osittain johtua testatun aineen pienestä pitoisuudesta (0.1 mg/ml). Allergiatutkimusten perusteella potilaalla todettiin välitön protamiinisulfaattiallergia. Hän ei ole saanut protamiinisulfaattia leikkausten yhteydessä. Anafylaksian mahdollisuus on kuitenkin huomioitava protamiini-infuusion yhteydessä.

Potilaan 2 oireina olivat epäselvä urtikaria-lehahtelu, suun ja nielun limakalvo-oireet sekä satunnainen ihottuma insuliinipistokohdissa. Oireilun syyn selvittäminen oli vaikeaa sen vaihtelevan ja satunnaisten esiintymisen vuoksi. Suurin osa reaktioista oli rauhoittunut kotona antihistamiinilääkityksellä. Sairaalamerkintä oli ainoastaan erytromysiinihoidon aikaisesta reaktiosta vuonna 1983 ja ensimmäisen kerran allergiatutkimuksiin johtaneesta angioödema-kohtauksesta. Laajoista allergiatesteistä huolimatta kohtauksen aiheuttajaa ei saatu selville. HAE ja ihmisiin insuliiniallergia suljettiin tutkimuksilla pois. Anafylaktinen reaktio verisuoni-leikkauksen yhteydessä herätti epäilyn herkistymisestä protamiinisulfaatille, jota potilas oli saanut suoneen leikkauksessa. Allergiatutkimuksilla voitiin osoittaa välitön allergia protamiinisulfaatille. Potilaan diabeteksen hoitoon oli käytetty pitkävaikutteista insuliinia, jolloin hän oli todennäköisesti herkistynyt valmisteeseen protamiinille. Ihopistokokeessa todettiin myös välitön allerginen reaktio insuliiniin. Kuitenkin noin 40 %:lla pitkäaikaista insuliinihoitoa saavista potilaista ihopistokoe osoittaa positiivisen reaktion insuliiniin ilman kliinistä allergiaa (Blanco ym. 1996). Myös protamiiniin kohdistuvia IgG-vasta-aineita esiintyy ilman, että niillä olisi kliinistä merkitystä (Harrow ym. 1996).

Protamiiniallergisen diabeetikon insuliinihoito voidaan toteuttaa monipistoshoidona lyhytvaikutteisilla insuliineilla tai pitkävaikutteisilla insuliinivalmisteilla, joiden vaikutusaikaa on pidennetty sinkkikloridilla (Insulin Humutard, Insulin Lente, Insulin Monotard ja Insulin Ultra-tard).

HYKS:n iho- ja allergiasairaalassa käytetään allergioiden selvittelyssä ns. immunospot-menetelmää etsittäessä IgE-vasta-aineita harvinaisille allergeeneille, joille ei ole kaupallista testiä (Mäkinen-Kiljunen ja Haahtela 1997). Vuosina 1990–98 on tutkittu 11:n insuliiniallergiasta epäillyn diabeetikon seerumit. Insuliinivasta-aineita ei löytynyt keneltäkään, ja ainoastaan kuvaamissamme kahdessa tapauksessa on ollut osoitettavissa protamiinisulfaattispesifinen IgE.

Artikkelissa kuvattu herkistyminen protamiinisulfaatille sen aiheuttama anafylaktinen reak-

tio suonensisäisen infuusion yhteydessä ovat harvinaisia. On kuitenkin syytä muistaa, että pitkäaikainen insuliinihoito saattaa johtaa herkistymiseen joko insuliinille tai valmisteeseen muille aineosille. Oireet voivat olla hyvin epäspesifisiä. Myös anafylaktisen reaktion mahdollisuus on syytä pitää mielessä insuliinihoitoa saavan potilaan leikkausta suunniteltaessa. Jos herkistymistä epäillään, potilaan allergeeni-IgE-vasta-aineet voidaan selvittää esimerkiksi kaupallisel-

Kirjallisuutta

- Blanco C, Castillo R, Quirarte J, ym. Anaphylaxis to subcutaneous neutral protamine Hagerdorn insulin with simultaneous sensitization to protamine and insulin. *Allergy* 1996; 51: 421–4.
- Chung F, Miles J. Cardiac arrest following protamine administration. *Can Anesth Soc J* 1984; 31: 314–8.
- Cobb C 3d, Fung D. Shock due to protamine hypersensitivity. *Surg Neurol* 1982; 17: 245–6.
- Dykewicz M, Kim H, Orfan N, Yoo T, Lieberman P. Immunologic analysis of anaphylaxis to protamine component in neutral protamine Hagerdorn human insulin. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 93: 117–25.
- Gilman A, Goodman L, Rall T, Murad F. The pharmacological basis of therapeutics. New York: MacMillan publishing Co., 1985.
- Gottschlich G, Gravlee G, Georgitis J. Adverse reactions to protamine sulfate during cardiac surgery in diabetic and non-diabetic patients. *Ann Allergy* 1988; 61: 277–81.
- Grammer L, Chen P, Patterson R. Evaluation and management of insulin allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1983; 71: 250–4.
- Hobbs J, Habazettl H, Conzen P, Peter K. Complications caused by protamine. *Anaesthesia* 1991; 40: 363–4.
- Harrow J, Pharo G, Levit L, Freeland C. Neither skin tests nor serum enzyme-linked immunosorbent assay tests provide specificity for protamine allergy. *Anesth Analg* 1996; 82: 386–9.
- Kim R. Anaphylaxis to protamine masquerading as an insulin allergy. *Del Med J* 1993; 65: 17–23.
- Knape J, Schuller J, de Haan P, de Jong A, Bovill J. An anaphylactic reaction to protamine in a patient allergic to fish. *Anesthesiology* 1981; 55: 324–5.
- Levy J. The human inflammatory response. *J Cardiovasc Pharmacol* 1996; 27: 31–7.
- MERCK Index. 10th edition 1978, s. 1136.
- Moorthy S, Pond W, Rowland R. Severe circulatory shock following protamine (an anaphylactic reaction). *Anesth Analg* 1980; 59: 77–8.
- Mäkinen-Kiljunen S, Haahtela T. Reagienneista allergeenien molekyyli-biologiseen avaamiseen. *Suom Lääkäril* 1997; 52: 2169–79.
- Roelofse J, van der Bijl P. An anaphylactic reaction to protamine sulfate. *Anesth Prog* 1991; 38: 99–100.
- Räsänen L, Tuomi M L, Lahtela J, Knip M. Herkistyminen protamiinia sisältäville insuliinivalmisteille. *Duodecim* 1995; 10: 914–20.
- Stewart W, McSweeney S, Kellett M, Faxon D, Ryan T. Increased risk of severe protamine reactions in NPH insulin-dependent diabetics undergoing cardiac catheterization. *Circulation* 1984; 70: 788–92.
- Weiss M, Chatham F, Kagey-Sobotka A, Adkinson N Jr. Serial immunological investigations in a patient who had life-threatening reaction to intravenous protamine. *Clin Exp Allergy* 1990; 20: 713–20.
- Vontz F, Puestow E, Cahill D Jr. Anaphylactic shock following protamine administration. *Am Surg* 1982; 48: 549–51.

**TUULA PETÄYS, LL, vs. sairaalalääkäri
Hassellundintie 61, 02400 Kirkkonummi**

**RAIJA KIISTALA, LKT, erikoislääkäri
SOILI MÄKINEN-KILJUNEN, FT, sairaalakemisti
HYKS Iho- ja allergiasairaala
PL 160, 00029 HYKS**

Jätetty toimitukselle 16.6.1998
Hyväksytty julkaistavaksi 29.10.1998