

REFERATE GENERALE

Hipersensibilitatea la preparatele de insulină**Hypersensitivity to insulin preparations**

Irena Nedelea, Diana Deleanu

First published: 01 martie 2018**Editorial Group:** MEDICHUB MEDIA**DOI:** 10.26416/Aler.2.1.2018.1470**Abstract**

Hypersensitivity to insulin preparations represents the immunologically mediated reaction to insulin or additives contained in the preparation. It has reduced incidence, but it raises real diagnostic and treatment problems, especially in the case of multiplesensitization. Insulin desensitization is a potential therapeutic strategy in patients with multiple hypersensitivities and requiring insulin therapy.

Keywords

insulin hypersensitivity, insulin desensitization

Rezumat

Hipersensibilitatea la preparatele la insulină reprezintă reacția mediată imunologic față de insulină sau aditivii conținuți în preparat. Aceasta are o incidență redusă, însă ridică reale probleme de diagnostic și tratament, mai cu seamă în cazul sensibilizării la preparate multiple. Desensibilizarea la insulină reprezintă o potențială strategie terapeutică la pacienții cu hipersensibilitate la preparate multiple și la care se impune insulinoterapia.

Cuvinte cheie

hipersensibilitate insulină (/reviste/alergologia?tag=hipersensibilitate insulină)

desensibilizare insulină (/reviste/alergologia?tag=desensibilizare insulină)

Introducere

Hipersensibilitatea la preparatele la insulină reprezintă reacția mediată imunologic față de insulină sau aditivii conținuți în preparat (protamină, crezol, fenol, zinc). Hipersensibilitatea la preparatele de insulină poate fi întâlnită la orice categorie de vârstă, survine în egală măsură în diabetul zaharat de tip 1 și de tip 2 și are o incidență redusă, care variază, în raport cu datele publicate, între 0,1% și 3%⁽¹⁻³⁾. Introducerea în anul 1980 a preparatelor de insulină umană purificată, în defavoarea preparatelor relativ impure, heterologe, de insulină bovină și/sau porcină, a condus la descreșterea semnificativă a ratei reacțiilor de hipersensibilitate⁽⁴⁾.

Tablou clinic

Hipersensibilitatea la preparatele de insulină îmbracă următoarele forme clinice (tabelul 1):



Tabelul 1. Manifestări clinice în hipersensibilitatea la preparatele de insulină

(/image/4872/0/tabelul_1_manifestari_clinice_in_hipersensibilitatea_la_preparatele_de_insulina_4872.png)

- reacții locale⁽⁵⁻⁸⁾;
- reacții sistemice^(5,7,9,10).

Severitatea manifestărilor clinice variază în limite largi, de la forme locale, ușoare, la forma severă, potențial fatală, a anafilaxiei, și diferă de la o administrare la alta⁽⁵⁾. Au fost raportate cazuri de anafilaxie fatală la insulină⁽¹¹⁻¹³⁾.

În raport cu momentul debutului, reacțiile locale și cele sistemice pot fi:

- **imEDIATE**, ce debutează, în mod tipic, în decursul primei ore de la expunere și, în mod excepțional, la minute sau secunde de la administrare. În general, cu cât manifestările debutează mai repede, cu atât tabloul clinic este mai sever⁽¹⁴⁾.
- **tardive**, care debutează, în general, între 6 și 24 de ore de la expunere.

Reacțiile de hipersensibilitate la preparatele de insulină debutează, de obicei, la un interval de luni sau ani de la inițierea tratamentului. Au fost raportate însă cazuri de hipersensibilitate la insulină cu ocazia primelor expuneri, ce ar putea fi interpretate drept reacții încrucișate față de determinanți antigenici conținuți în insulina endogenă sau la preparate de insulină administrate anterior^(15,16).

Patogenie

Din perspectiva mecanismelor patologice implicate, reacțiile de hipersensibilitate la preparatele de insulină pot fi:

- 1. Reacții de hipersensibilitate de tipul I, imediate, IgE-mediate** (reacții imediate locale și/sau sistemice)⁽¹⁷⁾.
- 2. Reacții de hipersensibilitate de tipul III**, mediate prin complexe imune (mai probabil responsabile pentru apariția nodulilor subcutanați)⁽⁶⁾.
- 3. Reacții de hipersensibilitate de tipul IV**, întârziate, mediate de limfocitele T (reacțiile tardive de tipul leziunilor eczematiforme la locul administrării, exantem maculopapulos; unii pacienți pot prezenta, alături de erupții cutanate tardive, manifestări sistemice, constituționale, nespecifice, precum astenie, fatigabilitate, greață, sindrom diareic, cefalee, ca manifestări ale hipersensibilității tardive, mediate de limfocitele T și eozinofile față de aditivii din preparatele de insulină, respectiv crezol, metacrezol, protamină, zinc)^(3,8).

Atât **insulina** umană, cât și **analogii de insulină** (de exemplu, lispro, apart, glarnin, glulisin, detemir, degludec) sunt potențial imunogene. Epitopul care induce răspuns imun poate fi:

- „self“ modificat;
- nou format (epitopi conformaționali, expuși ca urmare a procesului de manufacturare sau de purificare a preparatelor de insulină sau prin degradarea insulinei la nivel subcutanat);
- în cele mai multe cazuri, răspunsul imun este generat de un epitop „non-self“ (proteine recombinante, care au o structură terțiară diferită, sau componente neproteice din preparatul de insulină)^(18,19).

Protamina sulfat, izolată din lichid seminal de pește, contribuie la întârzierea absorbției insulinei. Cazuri de hipersensibilitate imediată, IgE-mediată față de protamină, au fost raportate atât în contextul administrării de preparate de insulină cu absorbție lentă, cât și în situația administrării acestora ca antagonist al heparinei^(12,20-22). Expunerea anterioară la protamină este un factor de risc pentru alergia la aceasta. Alergia la pește nu a fost validată ca factor de risc pentru alergia la protamină⁽²³⁾. Expunerea la protamină poate sensibiliza sau poate induce reacții imediate, ca urmare a activării sistemului complement⁽²⁴⁾.

Crezolul, aditiv conținut în majoritatea preparatelor de insulină, poate induce reacții de hipersensibilitate imediată⁽²⁵⁾.

Latexul (membranele dispozitivelor preparatelor de insulină conțin urme de latex), responsabil, arareori, pentru reacțiile de hipersensibilitate imediată. Actualmente, multe dintre seringile de insulină nu conțin latex^(26,27).

Abordarea diagnostică a pacientului cu suspiciune de alergie la preparate de insulină

- Sistarea preparatului de insulină și terapie adecvată (terapia reacțiilor de hipersensibilitate nu face obiectul lucrării de față).
- Investigarea sensibilizării la preparatul suspectat.

Investigarea *in vivo*: testarea cutanată la insulină, precum și la aditivii din preparat (tabelul 2). Sensibilitatea și specificitatea testării cutanate la preparatele de insulină sunt incerte, din cauza datelor insuficiente (număr mic de pacienți cu reacții de hipersensibilitate la preparatele de insulină recombinantă). S-au raportat cazuri de sensibilizare *in vivo* și *in vitro* irelevantă clinic la pacienții tratați cu insulină umană⁽²⁸⁾.

Tabelul 2. Investigarea *in vivo* a sensibilizării la preparatele de insulină^(5,8,31)

(/image/4871/0/tabelul_2_investigarea_in_vivo_a_sensibilizarii_la_preparatele_de_insulina_4871.png)

Interpretarea testării cutanate se face în context clinic; testarea cutanată la insulină și protamină poate aduce rezultate fals pozitive.

Investigarea *in vitro*:

- IgE specifice față de insulină, latex, protamină.
- Testul de activare a bazofilelor (BAT; Basophil Activation Test) evaluează hipersensibilitatea de tipul I.
- IgG anti-insulină (sunt frecvent întâlniți la pacienții tratați cu insulină, nu au întotdeauna semnificație patologică). Titruri înalte ale IgG1 anti-insulină sunt detectate la pacienții cu reacții de hipersensibilitate locale^(29,30).
- Testul de transformare limfoblastică evaluează răspunsul specific al limfocitelor T față de insulină și poate fi util în investigarea hipersensibilității tardive.

Alte investigații utile:

- **Biopsia cutanată** poate aduce date suplimentare în cazul nodulilor subcutanați: caracterizarea infiltratului celular; confirmarea/excluderea vasculitei, a reacțiilor granulomatoase, a reacțiilor Arthus localizate (complexe imune, formate din IgG anti-insulină și insulină, care precipită în țesuturi)^(6,29,30).
- **Diagnosticul pozitiv** este susținut de: istoricul clinic sugestiv; confirmarea sensibilizării la insulină sau la aditivii din preparatele de insulină și excluderea altor cauze de manifestări similare (tabelul 3) este importantă, întrucât testarea la preparatele de insulină poate să inducă reacții fals pozitive^(31,32).

Tabelul 3. Diagnosticul diferențial al alergiei la preparatele de insulină⁽⁸⁾

(/image/4870/0/diagnosticul_diferential_al_alergiei_4870.png)

Abordarea terapeutică a pacientului cu alergie la insulină

Obiective:

- Educarea pacientului asupra afecțiunii, consolidarea parteneriatului medic - pacient.
- Completarea cardului pacientului, care include date privind: substanța incriminată, potențiale surse ascunse (protamina din preparatele de insulină), alternativele ce pot fi administrate în siguranță, trusa de urgență (antihistaminic, corticosteroizi, seringă preîncărcată cu adrenalină).
- Evitarea preparatului incriminat și investigarea toleranței la preparate alternative, sigure și eficiente. Managementul pacientului cu alergie la insulină este dificil în situația sensibilizării la multiple preparate. Atunci când nu se poate identifica o alternativă față de care există toleranță imunologică, este indicată desensibilizarea la insulină.

Desensibilizarea la insulină

Constă în administrarea de doze progresiv crescătoare, subcutanată sau intravenoasă. Diferite protocoale sunt publicate în literatură. Premedicația (cu antihistaminic, corticosteroizi, modificatori de leucotriene) s-a dovedit eficientă în unele cazuri⁽³³⁻³⁸⁾.

Mecanismul prin care se induce toleranța imunologică este insuficient elucidat. O serie de mecanisme au fost propuse: inducerea anergiei sau depleția limfocitelor T specifice, inducerea limfocitelor T reglatoare, modularea exprimării profilului citokinelor. Descreșterea IgE specifice și escaladarea titrului IgG specifice au fost documentate în cursul desensibilizării la insulină^(39,40).

Este indicată în cazul sensibilizării la multiple preparate de insulină și atunci când preparatul tolerat nu controlează glicemia.

Este în general bine tolerată⁽⁴¹⁾, însă au fost raportate cazuri în care statusul de desensibilizare nu a fost atins sau nu s-a obținut răspuns suținut^(9,42). Posibile reacții adverse: reacții de hipersensibilitate imediată, locale sau sistemice, hipoglicemie, inducerea sintezei de IgG specifice antiinsulină, responsabile pentru rezistența la insulină. Terapia anti-IgE, transplantul pancreatic și terapia imunosupresoare (rituximab, micofenolat mofetil) au fost raportate drept alternative în cazurile complicate, refractare la desensibilizare⁽⁴³⁻⁴⁶⁾.

Concluzii

Deși hipersensibilitatea la preparatele de insulină este rar întâlnită, aceasta ridică reale probleme de diagnostic și tratament.

Reacțiile de hipersensibilitate pot fi cauzate de insulină sau de aditivii din preparat.

Alergia la insulină îmbracă diferite forme de severitate, de la reacții ușoare, locale, până la anafilaxie fatală. Istoricul clinic permite, în general, diferențierea reacțiilor imediate de cele tardive, oferă informații privind mecanismul incriminat și ghidează evaluarea paraclinică ulterioară.

Alergia la insulină este o adevărată provocare pentru clinician și pentru pacient deopotrivă, mai cu seamă în cazul sensibilizării la preparate multiple. Desensibilizarea la insulină reprezintă o potențială strategie terapeutică la pacienții cu hipersensibilitate la preparate multiple și la care se impune insulinoterapia.

Bibliografie

1. Fernández L, Duque S, Montalbán C, Bartolomé B. Allergy to human insulin. *Allergy* 2003; 58:1317.
2. Radermecker RP, Scheen AJ. Allergy reactions to insulin: effects of continuous subcutaneous insulin infusion and insulin analogues. *Diabetes Metab Res Rev* 2007; 23:348.
3. Ghazavi MK, Johnston GA. Insulin allergy. *Clin Dermatol* 2011; 29:300.
4. Fernandez L, Duque S, Montalbán C, Bartolomé B. Allergy to human insulin. *Allergy* 2003; 58:1317.2.
5. Blanco C, Castillo R, Quirarte J, Delgado J, García I, de Pablos P et al. Anaphylaxis to subcutaneous neutral protamine Hagedorn insulin with simultaneous sensitization to protamine and insulin. *Allergy* 1996; 51:421–424.
6. 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.
7. Mandrup-Poulsen T, Molvig J, Pildal J, Rasmussen AK, Andersen L, Skov BG et al. Leukocytoclastic vasculitis induced by subcutaneous injection of human insulin in a patient with type 1 diabetes and essential thrombocytemia. *Diabetes Care* 2002; 25:242–243.
8. Bodtger U, Wittrup M. A rational clinical approach to suspected insulin allergy: status after five years and 22 cases. *Diabet Med* 2005; 22:102.
9. Chng HH, Leong KP, Loh KC. Primary systemic allergy to human insulin: recurrence of generalized urticaria after successful desensitization. *Allergy* 1995; 50:984.
10. Gonzalo MA, De Argila D, Revenga F, et al. Cutaneous allergy to human (recombinant DNA) insulin. *Allergy* 1998; 53:106.
11. Sharath MD, Metzger WJ, Richerson HB, et al. Protamine-induced fatal anaphylaxis. Prevalence of anti-protamine immunoglobulin E antibody. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985; 90:86.
12. Chu YQ, Cai LJ, Jiang DC, et al. Allergic shock and death associated with protamine administration in a diabetic patient. *Clin Ther* 2010; 32:1729.
13. Kaya A, Gungor K, Karakose S. Severe anaphylactic reaction to human insulin in a diabetic patient. *J Diabetes Complications*, 2007; 21:124.
14. Hasselmann C, Pecquet C, Bismuth E, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion allows tolerance induction and diabetes treatment in a type 1 diabetic child with insulin allergy. *Diabetes Metab* 2013; 39:174.
15. Patterson R, Lucena G, Metz R, Roberts M. Reaginic antibody against insulin: demonstration of antigenic distinction between native and extracted insulin. *J Immunol* 1969; 103:1061.
16. Alvarez-Thull L, Rosenwasser LJ, Brodie TD. Systemic allergy to endogenous insulin during therapy with recombinant DNA (rDNA) insulin. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1996; 76:253.
17. Velcovsky HG, Federlin KF. Insulin-specific IgG and IgE antibody response in type I diabetic subjects exclusively treated with human insulin (recombinant DNA). *Diabetes Care* 1982; 5 Suppl 2:126.
18. Scherthaner G. Immunogenicity and allergenic potential of animal and human insulins. *Diabetes Care* 1993; 16 Suppl 3:155.
19. Grammer L. Insulin allergy. *Clin Rev Allergy* 1986; 4:189.
20. Porsche R, Brenner ZR. Allergy to protamine sulfate. *Heart Lung* 1999; 28:418.
21. Stewart WJ, McSweeney SM, Kellett MA, et al. Increased risk of severe protamine reactions in NPH insulin-dependent diabetics undergoing cardiac catheterization. *Circulation* 1984; 70:788.

22. Sharath MD, Metzger WJ, Richerson HB, et al. Protamine-induced fatal anaphylaxis. Prevalence of anti-protamine immunoglobulin E antibody. J Thorac Cardiovasc Surg 1985; 90:86.
23. Levy JH, Zaidan JR, Faraj B. Prospective evaluation of risk of protamine reactions in patients with NPH insulin-dependant diabetes. Anesth Analg 1986; 65:739.
24. Weiss ME, Adkinson NF Jr. Allergy to protamine. Clin Rev Allergy 1991; 9:339.
25. Wheeler BJ, Taylor BJ. Successful management of allergy to the insulin excipient metacresol in a child with type 1 diabetes: a case report. J Med Case Rep 2012; 6:263.
26. Roest MA, Shaw S, Orton DI. Insulin-injection-site reactions associated with type I latex allergy. N Engl J Med 2003; 348:265.
27. Danne T, Niggemann B, Weber B, Wahn U. Prevalence of latex-specific IgE antibodies in atopic and nonatopic children with type I diabetes. Diabetes Care 1997; 20:476.
28. Velcovsky HG, Federlin KF. Insulin-specific IgG and IgE antibody response in type I diabetic subjects exclusively treated with human insulin (recombinant DNA). Diabetes Care 1982; 5 Suppl 2:126.
29. Silva ME, Mendes MJ, Ursich MJ, et al. Human insulin allergy-immEDIATE and late type III reactions in a long-standing IDDM patient. Diabetes Res Clin Pract 1997; 36:67.
30. Darmon P, Castera V, Koeppl MC, et al. Type III allergy to insulin detemir. Diabetes Care 2005; 28:2980.
31. Lee AY, Chey WY, Choi J, Jeon JS. Insulin-induced drug eruptions and reliability of skin tests. Acta Derm Venereol 2002; 82:114.
32. Jaeger C, Eckhard M, Brendel MD, Bretzel RG. Diagnostic algorithm and management of immune-mediated complications associated with subcutaneous insulin therapy. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2004; 112:416.
33. Näf S, Esmatjes E, Recasens M, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion to resolve an allergy to human insulin. Diabetes Care 2002; 25:634.
34. Nagai T, Nagai Y, Tomizawa T, Mori M. Immediate-type human insulin allergy successfully treated by continuous subcutaneous insulin infusion. Intern Med 1997; 36:575.
35. Pratt EJ, Miles P, Kerr D. Localized insulin allergy treated with continuous subcutaneous insulin. Diabet Med 2001; 18:515.
36. Sola-Gazagnes A, Pecquet C, Radermecker R, et al. Successful treatment of insulin allergy in a type 1 diabetic patient by means of constant subcutaneous pump infusion of insulin. Diabetes Care 2003; 26:2961.
37. Fujikawa T, Imbe H, Date M, et al. Severe insulin allergy successfully treated with continuous subcutaneous insulin infusion. Diabetes Res Clin Pract 2012; 97:e31.
38. Wu P, Ji C, Wang M, et al. Desensitization of allergy to human insulin and its analogs by administering insulin aspart and insulin glargine. Ann Endocrinol (Paris) 2013; 74:56.
39. Jutel M, Akdis M, Budak F, et al. IL-10 and TGF-beta cooperate in the regulatory T cell response to mucosal allergens in normal immunity and specific immunotherapy. Eur J Immunol 2003; 33:1205.
40. Mattson JR, Patterson R, Roberts M. Insulin therapy in patients with systemic insulin allergy. Arch Intern Med 1975; 135:818.
41. Heinzerling L, Raile K, Rochlitz H, et al. Insulin allergy: clinical manifestations and management strategies. Allergy 2008; 63:148.
42. Frigerio C, Aubry M, Gomez F, et al. Desensitization-resistant insulin allergy. Allergy 1997; 52:238.
43. Cavelti-Weder C, Muggli B, Keller C, et al. Successful use of omalizumab in an inadequately controlled type 2 diabetic patient with severe insulin allergy. Diabetes Care 2012; 35:e41.
44. Yong PF, Malik R, Arif S, et al. Rituximab and omalizumab in severe, refractory insulin allergy. N Engl J Med 2009; 360:1045.
45. Léonet J, Malaise J, Goffin E, et al. Solitary pancreas transplantation for life-threatening allergy to human insulin. Transpl Int 2006; 19:474.
46. Léonet J, Malaise J, Squifflet JP. Refractory insulin allergy: pancreas transplantation or immunosuppressive therapy alone? Transpl Int 2010; 23:e39.

MedicHub

Acasă (/acasa)

Misiunea noastră (/misiunea-noastra)

Știri (/stiri)

Reviste (/reviste)

Contact (/contact)

Contact

+40 31 425 40 40 (tel:+40314254040)

+40 31 425 40 41

office@medichub.ro (mailto:office@medichub.ro)

MedicHub.ro (https://www.facebook.com/MedicHub.ro/)

Adresa

Tabelul 1 Manifestări clinice în hipersensibilitatea la preparatele de insulină

Reacții locale	Reacții sistemice
1. IMEDIATE ■ edem ■ eritem ■ prurit 2. TARDIVE ■ leziuni eczematiforme ■ noduli subcutanați, uneori pruriginoși/sensibili la palpare ■ indurație ■ debut: tipic, după o oră de la administrare (până la câteva ore – 1, 2 zile) ■ de obicei, sunt tranzitorii, se remit spontan în decursul tratamentului la sediul administrării	Manifestări izolate sau asocierea oricăreia dintre următoarele: ■ prurit (în general, palmo-plantar) ■ urticarie, angioedem ■ reactivarea unor reacții locale simultan, la sediul unor administrări anterioare ■ rinită/rinoconjunctivită ■ manifestări respiratorii (wheezing, dispnee, tuse, disfonie) ■ manifestări digestive (greață, vărsături, diaree, sindrom dureros abdominal) ■ manifestări cardiovasculare (hipotensiune, tahicardie, colaps cardiovascular) ■ pierderea conștienței ■ altele (convulsii, metroragii, incontinență sfincteriană, confuzie, tremor, diplopie, cefalee)
Reacții locale extinse	
edem; eritem; prurit pe suprafață extinsă (diametrul >10 cm)	
Reacțiile locale pot să preceadă manifestările sistemice	
Reacțiile locale se pretează la diagnostic diferențial cu reacțiile de tip iritativ, context în care se recomandă ca metode de profilaxie: ■ sistarea utilizării de soluții iritative dezinfectante la locul injectării ■ schimbarea frecvență a locului de administrare ■ răcirea ușoară a locului vizat injectării ■ masajul ușor al locului de administrare ■ injectarea într-un mediu liniștit	

Tabelul 2 Investigarea *in vivo* a sensibilizării la preparatele de insulină^{*(5,8,31)}

Substanță	Test prick	Test intradermic	Discuții
Preparatul de insulină care a indus reacția	Nediluat	1/100 (1 U/ml)	Majoritatea preparatelor de insulină au concentrația de 100 U/ml. Interpretarea tardivă , la 24-48 de ore – în cazul în care este pozitivă, pledează pentru o reacție de hipersensibilitate întârziată. Testul patch poate releva sensibilizarea tardivă.
Preparatul de insulină fără aditivi	Nediluat	1/100	În situația în care producătorul pune la dispoziție preparatul fără aditivi.
Preparate alternative de insulină	Nediluat	1/100	Scop: identificarea de alternative terapeutice
Crezol	Soluție 1,5 mg/ml	1/10-1/100 din concentrația folosită la testarea prick	
Protamină 10 mg/ml	Diluție 1/30 333 mcg/ml	1/10-1/100 din concentrația pentru testarea prick	La pacienții cu istoric de anafilaxie, se pornește de la diluții mai mari (1/100.000-1/10.000)**.
Latex	Extract standardizat Prick-to-prick la mănușă din latex	Nu se efectuează	Testul de provocare la latex elucidează diagnosticul în situațiile incerte (istoric clinic sugestiv, IgE specifice negative și test cutanat prick negativ). Testul patch la latex investighează hipersensibilitatea tardivă.
Zinc			Testare patch

* testarea se face în funcție de substanțele disponibile; nu toți agenții menționați sunt disponibili

**Literatura raportează un caz de anafilaxie la test intradermic cu protamină în concentrația de 0,03 ng/ml⁽³⁰⁾

Tabelul 3

Diagnosticul diferențial al alergiei la preparatele de insulină⁽⁸⁾

Urticarie cronică
Urticarie acută
Dermatită atopică
Intoleranță la AINS
<i>Prurigo nodularis</i>
Psoriazis
Dermatită de contact alergică
Alte forme de răspuns imun la insulină (lipodistrofie)