

Prikaz primera/Case report

PREOBČUTLJIVOST NA INZULIN

INSULIN ALLERGY

Jana Makuc, Marjana Predikaka

Splošna bolnišnica Slovenj Gradec, Gosposvetska 1, 2380 Slovenj Gradec

Izveček

Izhodišča *Sladkorni bolniki lahko imajo po dajanju inzulina vrsto težav. Med njimi je zelo redka preobčutljivost na inzulin, ki lahko ima usodne posledice.*

Metode in zaključki *V prispevku je predstavljena preobčutljivost na inzulin, diagnostika in zdravljenje. Opisana je tudi primer bolnika, preobčutljivega na vse vrste pri nas registriranih pripravkov inzulina, ki je (kolikor nam je znano) prvi in edini tak primer v Sloveniji.*

Ključne besede *preobčutljivost; inzulin; desenzibilizacija*

Abstract

Background *Following insulin application, diabetic patients can have a variety of problems. Among them, insulin allergy is very rare, but can have catastrophic consequences.*

Methods and conclusions *In this document, insulin allergy, diagnostics and treatment are presented. A case of a patient, allergic to all registered insulin preparations, is also described, and as far as we know, this is the first and only report in Slovenia.*

Key words *insulin; allergy; desensibilisation*

Uvod

Sladkorni bolniki navajajo po jemanju inzulina vrsto težav, od katerih je le manjši del posledica preobčutljivostne reakcije. Najpogosteje gre za bolečino, pojav zatrdlin ali manjših podkožnih krvavitvev, ki so posledica nepravilnega dajanja inzulina,¹ med drugimi vzroki so navedene tudi različne kožne bolezni.² Prave preobčutljivostne reakcije so manj pogoste, prevalenca velikega kliničnega suma je manjša od 2,5%.³ Podatki ene tujih specializiranih ustanov kažejo, da je kljub velikemu kliničnemu sumu 41 % reakcij nealergijskega izvora, sama preobčutljivost na inzulin pa je redka (27 %).² V ostalih primerih gre za preobčutljivost na druge sestavine pripravka (aditive, ki preprečujejo razrast bakterij in plesni in tako daljšajo živ-

ljenjsko dobo zdravila; cink in protamin, ki upočasnjuje absorpcijo srednjedolgo- in dolgodelujočih inzulinov), na materiale, iz katerih so izdelani pripomočki za dajanje (guma, lateks), na razkužilo^{2,4}. Glede na imunološke mehanizme so v literaturi opisane reakcije na inzulin, kot so takojšnje anafilaktične reakcije (tip I, posredovana s protitelesi IgE), reakcije tipa III (povzročene z imunskimi kompleksi) ali odložene preobčutljivostne reakcije (tip IV). Odrzijo se lahko v obliki lokalnih simptomov (rdečina, srbež, oteklinna), ki se lahko sočasno pojavijo tudi na mestih prejšnjih dajanj zdravila, ali kot sistemska reakcija (koprivnica, angioedem, dispneja, hipotenzija).⁴ V nadaljevanju predstavljamo primer bolnika s sistemsko reakcijo po dajanju inzulina.

Avtor za dopisovanje / Corresponding author:

Jana Makuc, Splošna bolnišnica Slovenj Gradec, Gosposvetska 1, 2380 Slovenj Gradec, tel.: 02 / 88 23 400, e-mail: jana.makuc@gmail.com

Prikaz primera

V naši diabetični ambulanti (DA) se 15 let vodi sedaj 71-letni bolnik z zdravljenjo arterijsko hipertenzijo, dolgoletni kadilec, ki so mu zaradi periferne arterijske okluzivne bolezni amputirali levi spodnji ud. Ima sladkorno bolezen tipa 2. Zaradi neurejenih vrednosti krvnega sladkorja (KS) smo mu aprila 2007 uvedli inzulinsko zdravljenje. Sprva je prejemal bifazični analog v kombinaciji s kratkodelujočim aspartom (NovoMix 30, NovoRapid) in prvih 7 mesecev ni navajal nobenih težav. Nato je na mestih dajanja inzulina pričel opazovati rdečino, vendar le-ta ob kontrolah v DA ni bila vidna. KS je bil urejen. Dva meseca kasneje, januarja 2008, je bil prvič sprejet v bolnišnico zaradi koprivnice. Zdravilo smo zamenjali za bifazični analog z inzulinom lispro (Humalog Mix₂₅). Prva 2 tedna ni imel težav, nato je ponovno opazil lokalno rdečino, zato smo mu ob naslednji kontroli v DA (februarja 2008) ponovno zamenjali zdravilo. Tokrat je prejel bifazični humani inzulini (Mixtard 30). Tudi tokrat je bil v prvih dneh brez težav, sledila je nekajdnevna lokalna reakcija, dokler ni 11. dan neposredno po dajanju nastopila sistemska anafilaktična reakcija III. stopnje (po Muellerjevi lestvici) z navalom vročine, otrplim jezikom, oteklimi ustnicami ter generalizirano koprivnico. Sosed zdravnik mu je vbrizgal antihistaminik in kortikosteroid, pripeljan je bil v našo ustanovo. Sprejet je bil hemodinamsko stabilen, opazne so bile posamezne urtike po vsem telesu, edem ustnic. Ugotavljali smo tudi blago hipoglikemijo, najverjetneje kot posledico izpuščenega obroka. Po 3-dnevnem simptomatskem zdravljenju je bil premeščen v Bolnišnico Golnik na Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergijo za nadaljnjo diagnostiko. Glikemijo smo do premetitve uravnavali s peroralnimi pripravki.

Razpravljanje

Na alergijo na inzulini je potrebno posumiti ob prej opisanih simptomih, ki se pojavijo takoj po dajanju zdravila. Temelj diagnostičnih algoritmov je sovpadanje klinične slike s kožnim testiranjem in povišanimi specifičnimi protitelesi. Obstajajo namreč tudi bolniki, pri katerih so kožni testi in specifična protitelesa pozitivna, kliničnih znakov in simptomov pa ni². Prvo stopnjo diagnostike predstavlja kožno testiranje s pozitivnimi in negativnimi kontrolami (inzulini, ki naj bi sprožili reakcijo; alternativni inzulini, aditivi, komponente testa), sledi kvantifikacija specifičnih protiteles IgE in IgG ter na 3. stopnji analiza krivulj vezave/razvezave nevtralizacijskih protiteles za oceno njihovega kliničnega pomena⁵. Glede na naravo bolezni sočasno z diagnostiko poteka tudi zdravljenje. V prvi vrsti je zdravljenje simptomatsko, odvisno od stopnje preobčutljivostne reakcije (antihistaminiki, kortikosteroidi, adrenalin, infuzije tekočine). Pripravek inzulina je potrebno zamenjati: če je reakcija nastopila po humanem inzulinu, vpeljemo analog; če bolnik že ima analog, le-tega zamenjamo za drugega. Na splošno velja, da je na analoge manj reakcij. Vzrokov je več: modificirana, manj alergena kemijska sestava molekule, hitrejša absorpcija, drugačna proiz-

vodnja, ki omogoča večjo čistost pripravka (manj dodanih proteinov, manjša možnost okužbe pripravka z bakterijami)^{4,6}. Na pojav reakcije vpliva tudi način dajanja zdravila (manj pri nepretrgani infuziji) in vmesne prekinitve zdravljenja (prekinitve poveča verjetnost reakcije ob naslednjem dajanju). Tako naslednjo stopnjo pri zdravljenju predstavlja kontinuirana podkožna infuzija (inzulinska črpalka). Če tudi ta ni uspešna, je potreben postopek desenzibilizacije. Postopek je tvegan in se uporablja le, ko ni alternativnih metod. Monitoriranemu bolniku se v podkožje neprekinjeno vbrizgavajo majhne, naraščujoče količine alergena. Odmerek se količinsko in časovno prilagaja glede na odziv. V primeru pojava reakcije se isti odmerek alergena ponavlja oz. se zmanjša, hkrati lahko bolnika tudi simptomatsko zdravimo. KS se v tem času uravnava z dieto, peroralnim zdravljenjem oz. alternativnim inzulinom; v primeru padca KS tudi z infuzijo glukoze. Stranski učinek uspešne desenzibilizacije je tudi manjša potreba po inzulinu.⁶ V tuji literaturi je ob neuspešni desenzibilizaciji s podkožno črpalko opisan tudi primer neprekinjenega dajanja alergena preko centralnega venskega katetra,⁷ od drugih strategij še anti-IgE zdravljenje z omalizumabom in presaditev trebušne slinavke.^{6,8}

Bolnik, katerega primer je opisan, je bil ustrezno obravnavan in zdravljen. Kožno testiranje je potrdilo preobčutljivost na vse vrste inzulina (Apidra, Actrapid, Insulatard, Levemir, Lantus, NovoMix 30, Humalog Mix₂₅, Mixtard 30, Humulin M3), najmanjša je bila reakcija na novejši analog glulisin. Povišana so bila specifična protitelesa IgE proti sami molekuli inzulina (3,29 kE/L; normalno < 0,35). Bolnik nad novostmi, kakršna je inzulinska črpalka, ni navdušen. KS ima trenutno zadovoljivo urejen z dieto in peroralnimi pripravki.

Zaključki

Preobčutljivost na inzulini je redka, vendar lahko usodna bolezen. V prispevku je predstavljena narava bolezni, diagnostika in zdravljenje. Opisan je tudi primer bolnika, preobčutljivega na vse pri nas registrirane pripravke inzulina, ki je (kolikor nam je znano) prvi in edini tak primer v Sloveniji.

Zahvala

Prim. mag. Francu Verovniku, dr. med., se zahvaljujemo za pregled prispevka in konstruktivne pripombe.

Literatura

1. Phillips PJ, Weightman W. Is it insulin allergy? *Aust Fam Physician* 2008; 37(4): 245-6.
2. Bodtger U, Wittrup M. A rational clinical approach to suspected insulin allergy: status after five years and 22 cases. *Diab Med* 2005; 22: 102-6.
3. Fineberg SE, Huang J, Brunelle R, Gulliyi KS, Anderson JHJ. Effect of long-term exposure to insulin lispro on the induction of antibody response in patients with type 1 or type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 89-96.
4. Heinzerling I, Raile K, Rochlitz H, Zuberbier T, Worm M. Insulin allergy: clinical manifestations and management strategies. *Allergy* 2008; 63: 148-55.

5. 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: 416–21.
6. Matheu V, Perez E, Hernández M, Díaz E, Darias R, González A, et al. Insulin allergy and resistance successfully treated by desensitisation with Aspart insulin. *Clin Mol Allergy* 2005, 3:16.
7. Asai M, Yoshida M, Miura Y. Immunologic tolerance to intravenously injected insulin. *N Engl J Med* 2006; 354: 307–9.
8. Oh HK, Provenzano R, Hendrix J, el-Nachef MW. Insulin allergy resolution following pancreas transplantation alone. *Clin Transplant* 1998; 12: 593–5.

Prispelo 2008-05-16, sprejeto 2008-10-02

V tej številki so sodelovali:

Aleš Berce, dr. med., specializant ortopedske kirurgije, Ortopedska bolnišnica Valdoltra

Jasna Čuk Rupnik, dr. med., specialistka pediatrije, Zdravstveni dom Logatec

prof. dr. Janko Kersnik, dr. med., specialist splošne medicine, Medicinska fakulteta Maribor

Simon Kovač, dr. med., specialist ortoped, Ortopedska bolnišnica Valdoltra

prim. Bogdan Leskovic, dr. med., specialist internist, Ljubljana

asist. mag. Jana Makuc, dr. med., univ. dipl. biol., Interni oddelek, Splošna bolnišnica Slovenj Gradec

Marjana Predikaka, dr. med., specialistka internistka, Interni oddelek, Splošna bolnišnica Slovenj Gradec

doc. dr. Peter Pregelj, dr. med., specialist psihiater, Psihiatrična klinika Ljubljana

prim. Rafael Šabec, dr. med., specialist kirurg, Ljubljana

doc. dr. Vida Škrabanja, univ. dipl. inž. živilske tehnologije, Biotehniška fakulteta Ljubljana

asist. mag. Rihard Trebše, dr. med., specialist ortoped, Ortopedska bolnišnica Valdoltra

asist. dr. Irena Zupanič Pajnič, univ. dipl. biol., Inštitut za sodno medicino, Medicinska fakulteta Ljubljana
