

İnsülin lisproya karşı sistemik allerjik cilt reaksiyonu*

Systemic allergic skin reaction to insulin lispro

Ayşe BAÇÇIOĞLU KAVUT¹, Şenay ARIKAN DURMAZ²

¹ Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Allerji ve İmmünoloji Hastalıkları Bölümü, Erzurum, Türkiye
Department of Allergy and Immunology, Erzurum Regional Training and Research Hospital, Erzurum, Turkey

² Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji Bölümü, Erzurum, Türkiye
Department of Endocrinology, Erzurum Regional Training and Research Hospital, Erzurum, Turkey

* Bu olgu, 2011 EAACI-İstanbul ve 2011 AID-Antalya kongrelerinde poster olarak sunulmuştur.

ÖZ

Rekombinant insan insülin preparatlarının geliştirilmesini takiben, insülin allerjisi çok nadir görülür hale gelmiştir. Burada rekombinant insan insülinine karşı allerjik reaksiyon gösteren bir olgu sunulmaktadır. Yirmi dört yaşındaki erkek hasta, tip 1 diabetes mellitus tanısıyla rekombinant-analog-karışım-insülini (%75 insülin-lispro-protamin-süspanسیونu + %25 insülin-lispro-enjeksiyonu), insülin kalemi kullanarak, subkütan yolla sorunsuz uygulamakla, son iki aydır insülin enjeksiyonundan 15 dakika sonra enjeksiyon bölgesinden tüm vücuda yayılan ve müdahale edilmeksizin bir saat içinde gerileyen ürtiker, ciltte kızarıklık ve kaşıntı yaşamaya başlamış. Hastada, ilaç allerjisi risk faktörü olarak, subkütan yolla ve düzensiz insülin kullanımı mevcuttu. Aynı zamanda en az allerjik insülin preparatını kullanmaktaydı. Serum total IgE (15.1 IU/mL) ve kanda eozinofil düzeyi (100/mm³) normal sınırlarda, serum domuz, sığır ve insan insülin spesifik IgE ve aeroallerjenler ile deri prik testleri negatifti. Regüler insülin, NPH insülin, insülin lispro ve protamin ile yapılan deri prik testleri negatif

ABSTRACT

Allergy to insulin became a rare complication due to the introduction of highly purified recombinant human insulin preparations. Here we report a case of allergy to recombinant insulin. A 24-year-old man with a diagnose of type-1 diabetes mellitus had been using subcutaneous analogue recombinant mixed insulin (75% insulin-lispro-protamine-suspension + 25% insulin-lispro-injection) with insulin pen on twice daily for a year without a problem. In the last 2 months, he began to experience itching and erythema at the injection sites following generalized urticaria, skin rash and pruritus which was starting 15 min after the injection and resolving within an hour spontaneously. About risk factors of insulin allergy, he was using insulin irregularly and subcutaneously. Also he was using the least allergic type of insulin. Total IgE (15.1 IU/mL) and blood eosinophil count (100/mm³) were in normal limits. Porcine, bovine, and human insulin specific IgE, and skin prick tests (SPT)s with aeroallergens were negative. SPTs with regular insulin, NPH insulin, insulin lispro, and protamine were

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Uzm. Dr. Ayşe BAÇÇIOĞLU KAVUT
SB Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Erişkin Allerji ve İmmünoloji Bölümü, Dr. Refik Saydam Caddesi 25750
Erzurum, Türkiye
e-posta: ayshe_dr@yahoo.com

iken, intradermal testler pozitif sonuçlanarak insülin intoleransı olduğu gösterildi. Tedavi yaklaşımı, öncelikle eski kullandığı insülini oral antihistaminik altında kullanmasıydı ve bununla klinik düzelmeye sağlandı; ancak hasta her gün oral antihistaminik kullanmayı reddetti ve ürtikeri tekrarladı. Hastanın tanısı endokrinoloji bölümü tarafından yeniden değerlendirildi ve genç-yaşta-başlayan-diyabet (MODY) tanısı konularak insülin tedavisi kesildi. Sıkı diyabet tıbbi beslenme tedavisi yanında oral antidiyabetik ile glisemik kontrolü başarılı bir şekilde sağlandı. Hastada rekombinant-insan-insülininden sonra gelişen erken tip ürtikeryal reaksiyon, deri provokasyon testlerinin pozitifliği ve insülin spesifik IgE negatifliği psödoallerjik ilaç reaksiyonunu düşündürmektedir. Ancak spesifik IgE sensitivitesinin %100 olmadığı düşünülürse, IgE aracılı allerjik reaksiyon da dışlanamaz. Bu olgu, yeni geliştirilmiş daha saf insülin preparatlarının bile insanda allerjik reaksiyona yol açabileceğini göstermektedir.

(*Asthma Allergy Immunol 2012;10:43-47*)

Anahtar kelimeler: Allerji, diabetes mellitus, insülin, ürtiker

Geliş Tarihi: 11/10/2011 • Kabul Ediliş Tarihi: 25/12/2011

GİRİŞ

İnsüline karşı reaksiyon olguları bildirilmekle beraber, insan insülin preparatlarının geliştirilmesini takiben, insülin allerjisi çok nadir görülür hale gelmiştir^[1]. İnsülin lispro en az allerjik insülin kabul edilip, diğer insan insülinlerine hipersensitivite durumlarında alternatif olarak önerilmektedir^[2]. Burada insülin lisproya karşı sistemik allerjik reaksiyon gösteren bir olgu sunulmaktadır.

OLGU SUNUMU

Yirmi dört yaşındaki erkek hasta, iki yıl önce tip 1 diabetes mellitus tanısı alarak rekombinant-analog-karışım-insülin (Humalog® Karışım 75/25™, 100 U/mL, Eli Lilly, Indianapolis, Amerika Birleşik Devletleri) (%75 insülin-lispro-protamin + %25 insülin-lispro) preparatını insülin kalemi ile günde iki kez ve subkütan yolla sorunsuz uygularken, son iki aydır insülin enjeksiyonundan 15 dakika sonra allerjik şikayetleri başlamış. Reaksiyon, önce enjeksiyon bölgesinde 2-3 adet 1-2 cm'lik kabarıklık, kıza-

negative, whereas intradermal tests revealed positive to all insulin products. Even though the patient well tolerated insulin injections under oral antihistamine treatment, he rejected to use continuous antiallergic treatment, and his urticarial lesions reoccurred. Endocrinology department reassessed the patient, and insulin therapy was stopped after a new diagnose of maturity-onset-diabetes of the young (MODY). The patient's glycaemic control was regulated with medical nutrition therapy, and oral antidiabetic drug. We suggested this generalized insulin reaction was a pseudoallergic reaction with immediate symptoms, positivity in skin tests, and negativity of insulin specific IgE. On the other hand, we cannot exclude an IgE-mediated allergic reaction, since the sensitivity of specific IgE method is not 100%. This case shows that even though newer and purer insulin preparations are available, insulin can still evoke local and systemic hypersensitivity responses after injection.

(*Asthma Allergy Immunol 2012;10:43-47*)

Key words: Allergy, diabetes mellitus, insulin, urticaria

Received: 11/10/2011 • Accepted: 25/12/2011

rıklık ve kaşıntıyı içeren ürtikeryal lezyonlar şeklinde olup tüm vücuda yayılan ve 2-3 saatte müdahale edilmeksizin kendiliğinden gerileyen karakterdeymiş.

Hasta bu şikayetleriyle endokrinoloji bölümünden allerji bölümüne ilaç allerjisi ön tanısıyla danışıldı. Hastanın öyküsünde ilaç allerjisi risk faktörü olarak atopi, ilaç reaksiyonu veya balık allerjisi yoktu, sadece bazı günler hiç kullanmama gibi düzensiz ve subkütan yolla insülin kullanımı mevcuttu. Aynı zamanda en az allerjik insülin preparatı olan insülin lispro kullanılmaktaydı. Serum total IgE (15.1 IU/mL) ve kanda eozinofil düzeyi (100/mm³) normal sınırlarda, serum domuz, sığır ve insan insülini spesifik IgE negatifti (Immunoenzymatic assay, Alisei, SAC, İtalya). Hastanın dermografizmi olmaması üzerine yapılan standart panel allerji deri prik testleri (dermatophagoides pteronyssinus ve farinae, kedi, köpek, polen karışımları, lateks ve balık türleri) negatif bulundu (ALK-Abello, İspanya). Regüler insülin (Humulin R;

Lilly), NPH insülin (Humulin N; Lilly) ve insülin lispro (Humalog; Lilly) ile yapılan deri prik testleri negatif iken, intradermal testler tüm insülinlerle pozitif sonuçlanarak insülin intoleransı olduğu gösterildi (Tablo 1). Ayrıca, insülin preparatında bulunan katkı maddelerinden protamin ile deri prik ve intradermal test ve çinko ile yama testi negatif bulundu. İnsülinler ile yapılan testler sağlıklı beş kişiye uygulandı ve negatif bulundu.

Tedavi yaklaşımında, önce enjeksiyon yerinin değiştirilmesi sağlanarak karın yerine kalça ve üst kol bölgesini kullanmaya başlayan hastanın semptomlarında bir değişiklik olmadı. Bunun üzerine, kullandığı insülini oral antihistaminik altında kullanması önerildi ve bununla klinik düzelme sağlandı; ancak hasta her gün oral antihistaminik kullanmayı reddetti ve ürtikeri tekrarladı. Bir başka seçenek ise kullandığı insülin preparatının değiştirilmesiydi, ancak endokrinoloji bölümü hastanın tip 1 diyabet tanısını yeniden gözden geçirdi. Antiglutamik asit dekarboksilaz antikorları negatif, C peptid düzeyleri yüksek, ailesinde diyabetik kişilerin bulunması ve hastalığın 25 yaşından önce başlaması nedeniyle genç yaşta başlayan diyabet (MODY) tanısı konuldu. Böylece, insülin tedavisi kesilip, sıkı bir tıbbi beslenme tedavisi ve oral antidiyabetiğe başlanarak glisemik kontrolü sağlandı.

TARTIŞMA

İnsülinler, elde edilme kaynaklarına göre farklılık göstermektedir. Domuz ya da sığır pankreasından elde edilen semisentetik yapıdakiler, vücudun ürettiği insüline yapısal olarak

benzemediği için allerjiye sık yol açmaktadır^[3]. İnsan insülinleri, insandan elde edilmemekle beraber rekombinant DNA teknolojisiyle üretilmektedir^[3]. Humulin insülin, *Escherichia coli* bakterisinden üretilen biyosentetik yapıda iken, insülin lispro, insülin aspart, insülin glulizin, insülin detemir, insülin glargin ise yüksek derecede saflaştırılmış analog insülinlerdir (Tablo 2). Analog insan insülinleri vücudumuzun ürettiği insülinin neredeyse aynısı olduğu için bu insülinlere karşı vücudun tepki gösterme olasılığı çok az olup, bu olgu insülin lisproya karşı sistemik ürtiker gösteren nadir bir durumdur^[4].

İnsülin reaksiyonları lokal ve/veya sistemik olabilir^[1]. Enjeksiyon yerinde gelişen lokal kızamıklık, şişlik ve kaşıntı, tip 3 veya tip 4 aşırı duyarlılığa bağlı olup, genelde 1-2 hafta içinde kendiliğinden gerilemektedir^[5]. Sistemik allerji ise daha nadir ama daha ciddi olabilen anafilaksi, sistemik ürtiker, anjiyoödem, bronkospazm atağı gibi klinikleri içerebilmekte ve tip 1-erken tip IgE aracılı, tip 3-immün kompleks veya tip 4-gecikmiş tip aşırı duyarlılık mekanizmaları sonucu gelişebilmektedir^[1]. Hastada rekombinant-insan-insülininden sonra gelişen erken tip ürtikeryal reaksiyon, deri provokasyon testlerinin pozitifliği ve insülin spesifik IgE negatifliği psödoallerjik ilaç reaksiyonunu düşündürmektedir. Ancak spesifik IgE metodunun duyarlılığının %100 olmadığı düşünülürse, IgE aracılı aşırı duyarlılık reaksiyonu da dışlanamaz. Tüm insülin çeşitlerine karşı deri testlerinde gözlenen pozitif reaksiyon ise insülin preparatları arasındaki çapraz reaksiyona bağlı olabilir.

Tablo 1. İnsülin allerjisi için tanısal test sonuçları verilmiştir

Etken madde (ticari preparat)	Doz (1/1)	Deri prik test (1/1)	İntradermal test		Spesifik IgE
			(1/10)	(1/100)	
NPH (Humulin N)	100 U/mL	(-)	x	(+)	(-)
Regüler insülin (Humulin R)	100 U/mL	(-)	x	(+)	(-)
İnsülin lispro (Humalog)	100 U/mL	(-)	x	(+)	(-)
Protamin HCl (Protamin)	10 µg/mL	(-)	(-)	(-)	x

x: Yapılmadı.

Tablo 2. Ülkemizde bulunan insan insülin çeşitleri

Etken madde	Ticari preparat	Etki süresi
Regüler insülin	Humulin R®	Kısa etkili
NPH	Humulin N®	Uzun etkili
NPH + Regüler insülin	Humulin M®	Uzun + kısa etkili
İnsülin lispro	Humalog R®	Hızlı ve kısa etkili
İnsülin lispro + Protamin	Humalog-Mix®	Hızlı + uzun etkili
İnsülin aspart	Novorapid®	Hızlı etkili
İnsülin aspart + Protamin	Novomix®	Hızlı ve orta etkili
İnsülin glulizin	Apidra®	Hızlı etkili
İnsülin detemir	Levemir®	Uzun etkili
İnsülin glargin	Lantus®	Uzun etkili

İnsülin allerjisi için risk faktörü hastamızda, düzensiz ve subkütanöz yolla insülin kullanımıydı. Literatürde intravenöz yolun subkütanöz yola göre daha az reaksiyona yol açtığı bildirilirken, diğer insülin allerji risk faktörleri olarak atopi, deniz mahsulleri allerjisi, lateks allerjisi ve perkütanöz transluminal koroner anjiyoplasti gösterilmektedir^[6,7].

Karışım insülinlerinin katkı maddesi olan protamin ve çinko kristalleri de allerjik reaksiyon nedeni olabilmektedir^[1]. Bu nedenle, protamin ile prik ve intradermal test ve çinko ile yama testi insülin allerjisi durumlarında yapılmamalıdır. Ayrıca, bazı balıkların protamin içerdiği göz önüne alınarak, deniz mahsulleri allerjisi açısından sorgulama ve allerji testleri de öneriler arasındadır. Bir başka nokta ise insülin flakon ve kalemlerinde yer alabilen lateksin allerjik reaksiyona yol açabileceği akılda tutulmalıdır^[5].

İnsülin allerjisi tedavisine yaklaşımda sırasıyla enjeksiyon bölgesinin değiştirilmesi, anti-histaminik ile premedikasyon, tanının yeniden değerlendirilmesi, kullandığı insülin preparatının başka bir analog insülin tipiyle değiştirilmesi önerilmektedir^[1]. Hasta tüm insülin tiplerine allerjik ise desensitizasyon yani devamlı subkütanöz insülin infüzyonu da bir tedavi seçeneğidir^[8,9]. Ayrıca, gelecekte anti-immünglobulin E (omalizumab) insülin allerjisi tedavisi-

nin bir parçası haline gelebilir. Hastamızda, sistemik cilt reaksiyonu söz konusu olduğu için enjeksiyon bölgesinin değiştirilmesiyle klinik düzelme sağlamadı. Sonuçta insülin tedavisi kesilerek, diyabet diyeti ve oral antidiyabetikler ile glisemik ve allerjik reaksiyonları kontrol altına alındı.

Yayınlarında, reaksiyon yapan regüler insülin yerine Tablo 2’de gösterilen analog insülinleri önerilmektedir. Regüler insüline allerjik iken lispro insülinin ya da kısa ve orta etkili insüline allerjik iken uzun etkili insülinin tolere edilebildiği gösterilmiştir^[2,4,9]. Ancak analog insüline allerjisi olanlarda regüler insülinin tolere edilebildiğine dair yayın bulunmamaktadır. Her ikisi de insan insülini olmasına rağmen, analog insülinin saflık derecesinin daha yüksek olması, daha az immünojenik ve allerjik olmasını sağlarken, deriden hızlı emilimi ve monomerizasyonu olgumuzda olduğu gibi allerjiye yol açıyor olabilir^[8,10]. Bu da analog insülinin polimerize haldeyken immünojenik kısımlarının gizli kalmasıyla açıklanmaktadır^[10].

İnsülin, insülin bağımlı diyabeti olan hastalar için hayati öneme sahip olduğu için allerji durumunda hızlı tanılmalı ve uygun tedavi yaklaşımı kritik öneme sahiptir. Bu nedenle, insülin allerjisine yaklaşım endokrinoloji ve allerji bölümlerinin iş birliği ile yürütülmelidir. Bu olgu,

yeni geliştirilmiş tekniklerle daha saf hale getirilen analog insülin preparatlarının bile insanda allerjik reaksiyona yol açabileceğini göstermesi açısından önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Heinzerling L, Raile K, Rochlitz H, Zuberbier T, Worm M. Insulin allergy: clinical manifestations and management strategies. *Allergy* 2008;63:148-55.
2. Kara C, Kutlu AO, Evliyaođlu O, Bilgili H, Yıldırım N. Successful treatment of insulin allergy in a 1-year-old infant with neonatal diabetes by lispro and glargine insulin. *Diabetes Care* 2005;4:983-4.
3. Çorakçı A, Taşlıpınar A. Analog insülinler: Güncel insülin tedavisi ve hedefler. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2007;3:16-26.
4. Sokup A, Swiatkowski M, Tyloch M, Szymanski W. Insulin lispro as an alternative for insulin Humulin U in the treatment of an obese gestational diabetic woman with allergy to Humulin U. Case report. *Przegl Lek* 2005;62:260-1.
5. Richardson T, Kerr D. Skin-related complications of insulin therapy: epidemiology and emerging management strategies. *Am J Clin Dermatol* 2003;4:661-7.
6. Asai M, Yoshida M, Miura Y. Immunologic tolerance to intravenously injected insulin. *N Engl J Med* 2006;354:307-9.
7. Wang C, Ding ZY, Shu SQ, Liu Y, Chen YC, Ran XW, et al. Severe insulin allergy after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Clin Ther* 2009;31:569-74.
8. Castéra V, Dutour-Meyer A, Koepfel M, Petitjean C, Darmon P. Systemic allergy to human insulin and its rapid and long acting analogs: successful treatment by continuous subcutaneous insulin lispro infusion. *Diabetes Metab* 2005;31:391-400.
9. Adachi A, Fukunaga A, Horikawa T. A case of human insulin allergy induced by short-acting and intermediate-acting insulin but not by long-acting insulin. *Int J Dermatol* 2004;43:597-9.
10. Yokoyama H, Fukumoto S, Koyama H, Emoto M, Kitagawa Y, Nishizawa Y. Insulin allergy; desensitization with crystalline zinc-insulin and steroid tapering. *Diabetes Res Clin Pract* 2003;61:161-6.