

HIPERSENSIBILIDADE IMEDIATA A INSULINA HUMANA, ANÁLOGOS DE INSULINA E A ANTIBIÓTICOS BETA-LACTÂMICOS – UM CASO CLÍNICO

Pedro Andrade¹, Luísa Barros², Rosa Mascarenhas³, Margarida Gonçalo¹

¹Serviço de Dermatologia e Venereologia e ²Serviço de Endocrinologia, Hospitais da Universidade de Coimbra, EPE;

³Serviço de Dermatologia, Hospital Distrital da Figueira da Foz, EPE

RESUMO – A insulina é um agente terapêutico indispensável para o controlo da *diabetes mellitus*. Os efeitos adversos da sua administração, em particular fenómenos de hipersensibilidade, são raros, particularmente após o desenvolvimento de preparações de insulina humana recombinante, no entanto podem originar reacções graves.

Apresentamos o caso de um doente de 69 anos, diabético do tipo 2, referenciado por episódios recorrentes de lesões urticariformes nos locais de administração subcutânea de insulina Humalog® Mix 25, surgindo minutos após as injeções e regredindo espontaneamente ao fim de horas. Esta situação evoluía desde há um ano, após início de insulino-terapia. O doente não referia outra sintomatologia e negava alergias medicamentosas, à excepção de reacção generalizada não especificada na infância após administração de penicilina intramuscular.

Foram realizados *prick tests* com diversos tipos de insulina humana e análogos, todos com reacções positivas. Os testes epicutâneos com as Séries Básica, de Veículos e de Metais revelaram reacção positiva ao nitrato de prata, sem relevância actual. Observou-se elevação dos níveis de IgE sérica (312 UI/ml) e as provas RAST foram positivas para as insulinas humana, bovina e porcina (classe 3) e para os antibióticos beta-lactâmicos (classe 2). Após suspensão da insulino-terapia não houve recorrência das lesões cutâneas, obtendo-se perfil glicémico razoável com nova combinação de antidiabéticos orais.

A hipersensibilidade imediata a análogos de insulina é rara, exigindo um diagnóstico precoce e a suspensão do tratamento, podendo representar um desafio terapêutico importante e requerer uma abordagem multidisciplinar.

PALAVRAS-CHAVE – Hipersensibilidade imediata; IgE; Urticária; Prick tests; Insulina humana; Análogos de insulina; Penicilina; Antibióticos beta-lactâmicos.

TYPE 1 IG-E MEDIATED ALLERGY TO HUMAN INSULIN AND INSULIN ANALOGUES IN ASSOCIATION WITH HYPERSENSITIVITY TO BETA-LACTAM ANTIBIOTICS – A CASE REPORT

ABSTRACT – Insulin, a crucial therapeutic agent for diabetes mellitus, has been rarely associated with hypersensitivity events, particularly after introduction of recombinant human insulin analogs. The authors describe the case of a 69-year-old type-2 diabetic patient presenting with recurrent urticariform lesions on the sites of subcutaneous injection of Humalog® Mix 25 insulin, arising minutes after the administration and regressing spontaneously within hours. This condition had started one year before, soon after starting insulin analogues due to insufficient disease control with oral antidiabetic drugs. The patient denied any other symptoms and had no known allergies, except an unspecific generalized cutaneous reaction after intramuscular penicillin in childhood.

Prick tests revealed positive reactions to all tested human insulins and insulin analogues. Patch tests with the Portuguese Baseline, Metal and Excipient Series were negative, except a non relevant reactivity to silver nitrate. Serum IgE was moderately increased (312 UI/ml) and RAST tests were reported as class 3 for human, bovine and porcine insulins, and class 2 for beta-lactam antibiotics. No further recurrence of cutaneous lesions was observed after insulin suspension and a reasonable glycaemic control was achieved with complex oral anti-diabetic agent combinations.

Caso Clínico

Type 1 IgE-mediated allergy to insulin analogues is rare and eventually severe, demanding a precocious diagnosis and suspension of the treatment. In many diabetic patients this might represent a significant therapeutic challenge, and a multidisciplinary approach is therefore recommended.

KEY-WORDS – *Incontinencia pigmenti, Genodermatosis; Blaschko.*

Correspondência:

Dr. Pedro Andrade

Serviço de Dermatologia e Venereologia

Hospitais da Universidade de Coimbra

Praceta Mota Pinto

3000-075 Coimbra

Tel: 239400420 / 963065343

Fax: 239400490

E-mail: pedro.andrade@portugalmail.com

INTRODUÇÃO

A insulina é um fármaco de extrema importância no tratamento da *diabetes mellitus*, sendo indispensável para a sobrevivência dos doentes diabéticos de tipo 1 e fundamental para o controlo da doença em muitos diabéticos de tipo 2. Desde a sua introdução nos circuitos comerciais na década de 20, a proteína tem sido alvo de uma investigação alargada e é hoje em dia uma das moléculas biológicas mais extensivamente estudadas. Inicialmente de origem animal, a generalidade das insulinas utilizadas hoje em dia são proteínas recombinantes da insulina humana obtidas por manipulação genética de bactérias como a *Escherichia coli*. As insulinas humanas, como são conhecidas, são estruturalmente muito próximas da insulina endógena e permitiram reduzir drasticamente a frequência de reacções adversas observadas em doentes sujeitos a insulino-terapia, em particular fenómenos de hipersensibilidade imediata. Mais recentemente surgiram os análogos da insulina, que resultam de pequenas modificações da cadeia de aminoácidos por engenharia genética, com vista a obtenção de diferentes características farmacocinéticas e funcionais. São exemplos de análogos de acção curta as insulinas lispro e aspártico, e de análogos de acção longa as insulinas detemir e glargina. As reacções alérgicas a insulina humana ou aos análogos de insulina são, hoje em dia, raras, mas não menos graves que outrora. Além de interferir de forma transitória ou persistente com a actividade biológica da molécula, e, por conseguinte, com a sua eficácia terapêutica precipitando episódios de hiper ou hipoglic-

cémia, podem também desencadear uma sequência de eventos graves e potencialmente letais, como o choque anafilático. A associação a hipersensibilidade a outras moléculas não aparentadas, como os antibióticos beta-lactâmicos, não é rara.

CASO CLÍNICO

Observámos um doente caucasiano, do sexo masculino, de 69 anos de idade, diabético tipo 2 desde há 6 anos, referenciado à consulta externa de Dermatologia por episódios recorrentes de lesões papulosas eritematosas grosseiramente circulares, com 1-2cm de diâmetro, por vezes com halo periférico esbranquiçado, pruriginosas, surgindo minutos após a administração subcutânea de insulina pré-misturada *Humalog® Mix 25* (combinação de análogos de insulina lispro e lisproprotamina) no local da injeção, e desaparecendo espontaneamente sem lesão residual ao fim de horas (Fig. 1). Por vezes, outras lesões urticariformes surgiam à distância do local das injeções desencadeantes. Este quadro clínico evoluía há cerca de um ano, tendo surgido pouco após a introdução de insulino-terapia por controlo glicémico insuficiente e intolerância hepática a alguns antidiabéticos orais. Segundo o doente o quadro manifestara-se inicialmente por discreto prurido no local das injeções, tendo surgido progressivamente as lesões de urticária, com intensidade e duração crescentes, não havendo, no entanto, outra sintomatologia associada. Apesar disso, o doente apresentava um bom controlo glicémico sob insulino-terapia (com glicemias

Caso Clínico



Fig. 1 - Lesão urticariforme abdominal em local de prévia administração de insulina Humalog® Mix 25. Superiormente, à esquerda, observa-se uma pequena lesão semelhante de evolução sincrónica não relacionada directamente com a injeccção.



Fig. 2 - Teste de provocação com 2U de Humalog® Mix 25 no braço direito, com desenvolvimento de pápula eritematosa com 7mm de diâmetro aos 20 minutos após injeccção.

capilares entre 70 e 160mg/dl), sem necessidade de alteração da dose total diária com a progressão da dermatose. A suspeita inicial de reacção adversa ao metal das agulhas subcutâneas de administração já tinha justificado a alteração das mesmas, não tendo induzido qualquer melhoria.

Para além da *diabetes mellitus*, o doente apresentava obesidade de grau 1 (índice de massa corporal 31), hipertensão arterial, dislipidemia e hiperplasia benigna da próstata, estando medicado regularmente desde há vários anos com telmisartan e hidroclorotiazida (80/12,5mg, *per os*, *id*), atorvastatina (20mg *per os*, *id*), triflusal (300mg *per os*, *id*), finasterida (5mg *per os*, *id*) e omeprazol (20mg *per os*, *id*). Não havia referência a introdução recente ou ocasional de outros fármacos. O doente negava antecedentes de atopia ou urticária, referindo apenas episódio único de erupção cutânea generalizada de tipo não especificado na infância após administração intramuscular de penicilina, interpretado na altura como sendo de natureza alérgica, justificando a evicção de antibióticos beta-lactâmicos desde então. Desconhecia outras alergias medicamentosas.

Perante a hipótese clínica de hipersensibilidade imediata a análogos de insulina, realizámos teste de provocação com injeccção subcutânea na região deltoideia direita de 2U da combinação pré-misturada de análogos de insulina utilizada regularmente pelo doente (Humalog® Mix 25), que desencadeou, ao fim de alguns minutos, o aparecimento de pápula eritematosa pruriginosa no local de administração, semelhante às lesões apresentadas pelo doente (Fig. 2). Na sequência deste resultado, realizámos *prick tests* a nível da face ventral de ambos os antebraços utilizando diversas for-

mulações comerciais de insulinas humanas e análogos de insulina (*tal qual*), solução de histamina (Merck®) a 10mg/ml (controlo positivo) e soro fisiológico isotónico (controlo negativo). Aos 20 e aos 60 minutos as leituras do controlo positivo revelaram pápulas de 5mm e 7mm de diâmetro, respectivamente. Foi, assim, considerado como limiar de positividade para os restantes testes a presença de induração com diâmetro superior ou igual a 3mm aos 20 minutos após teste. Todas as insulinas humanas (Actrapid® e Humulin®) e análogos de insulina testados (lispro - Humalog®; detemir - Levemir®; glargina - Lantus®) induziram pápulas urticariformes (Fig. 3), por vezes com esboço de pseudópodes e com diâmetros entre 3 e 9mm aos 20 e 60 minutos (Quadro I).

Os níveis séricos de IgE total revelaram valores três vezes superiores ao normal (312 UI/ml). O doseamento das IgE específicas para as insulinas humana, bovina e suína por RAST (*radioallergosorbent tests*) revelou valores de 13,2KU/L, 16,0KU/L e 14,3KU/L, respectivamente, enquadráveis na classe 3. Foram adicionalmente doseadas as IgE séricas específicas para os antibióticos beta-lactâmicos, revelando valores de classe 2 para a penicilina G (1,0 KU/L), a penicilina V (0,94 KU/L), a ampicilina (0,87 KU/L) e a amoxicilina (0,72 KU/L), e de classe 0 para o cefaclor (0,08 KU/L). Os testes epicutâneos de leitura retardada com a Série Básica alargada do Grupo Português para o Estudo das Dermatites de Contacto (GPEDC), as Séries de Metais e de Veículos dos Hospitais da Universidade de Coimbra – EPE e as diferentes insulinas humanas/análogos de insulina, com aplicação dos alergenos em oclusão em Finn Chambers® sob fita adesiva Scanpor® (Epitest Ltd Oy), não revelaram reacções positivas em D2 ou D3.

Caso Clínico

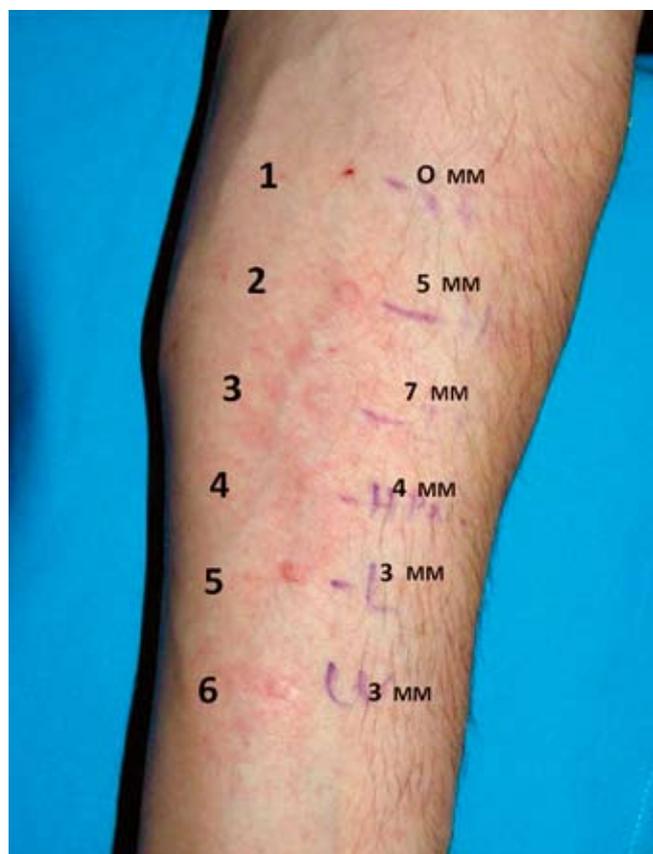


Fig. 3 - Aspecto parcial dos prick tests (antebraço esquerdo) com insulinas e análogos de insulina aos 20 minutos: 1- Controlo positivo de histamina (10mg/ml); 2- Controlo negativo de cloreto de sódio (0,9%); 3- Humalog® Mix 25; 4 - Humulin® NPH; 5 - Lantus®; 6 - Levemir®.

A confirmação do diagnóstico de hipersensibilidade imediata do tipo 1 mediada por IgE simultaneamente para a insulina humana e para os diversos análogos de insulina justificou a referência imediata a uma consulta de Endocrinologia, onde foi suspensa a insulino-terapia e iniciado esquema alternativo de associação de antidiabéticos orais (gliclazida 30mg id e metformina 1000mg 2id). Não houve recorrência das lesões cutâneas desde então, obtendo-se um controlo glicémico razoável nos três meses consequentes, com valores de glicose em jejum variando entre 100 e 200mg/dl e de hemoglobina glicosilada (HgA1c) de 7,2%. Apesar disso, tratando-se de um doente diabético de elevado risco com diversas comorbilidades metabólicas e cardiovasculares associadas, a eficácia terapêutica foi considerada insuficiente pelo que o doente foi proposto para iniciar protocolo de dessensibilização à insulina humana por via subcutânea.

Quadro I

RESULTADOS DOS PRICK TESTS COM DIFERENTES INSULINAS HUMANAS E ANÁLOGOS DE INSULINA AOS 20 E 60 MINUTOS, CONSIDERANDO COMO POSITIVAS AS REACÇÕES COM INDURAÇÃO DE DIÂMETRO SUPERIOR OU IGUAL A 3MM. NC: NÃO CONSIDERADO (POR GRATTAGE SOBRE O LOCAL)

	Induração (mm)	
	20 min	60 min
Cloreto de sódio (0,9%)	0	0
Histamina (10mg/ml)	5	7
Humalog® Mix 25 (Lilly)	7	NC
Humulin® Regular (Lilly)	6	9
Humulin® NPH (Lilly)	4	6
Lantus® (Sanofi-Aventis)	3	5
Levemir® (Novo Nordisk)	3	7
Humulin® M3 (Lilly)	5	NC
Actrapid® (Novo Nordisk)	8	NC

DISCUSSÃO

A hipersensibilidade de tipo 1 (IgE-mediada) a insulina é uma entidade rara em doentes diabéticos do tipo 2, particularmente após o desenvolvimento recente das insulinas humanas e seus análogos, resultantes de manipulação genética¹⁻³. Estes preparados representam hoje em dia a quase totalidade das formulações de insulina disponíveis no mercado, sendo muito menos imunogénicos do que as precedentes insulinas bovina ou porcina^{1,3}, obtidas a partir de tecido pancreático animal. A hipersensibilidade é, na maioria dos casos, dirigida contra diferentes determinantes antigénicos da proteína recombinante, ausentes na proteína endógena³, ou contra aditivos do preparado comercial, como o sulfato de protamina, o zinco, ou o metacresol, entre outros^{1,4}.

Na maioria dos casos, apresenta-se sob a forma de lesões urticariformes que surgem de forma quase imediata habitualmente nos locais de administração de insulina, podendo por vezes afectar áreas de prévias administrações de insulina, à distância, pelo facto de poderem persistir a nível da derme resíduos cristalizados do fármaco⁵. Em alguns casos poderá não haver lesões cutâneas evidenciáveis mas apenas sensação de prurido local após as injeções. Como qualquer reac-

ção de hipersensibilidade imediata, poderá associar-se a quadros mais graves com sintomatologia sistémica, em particular angioedema, dispneia, hipotensão ou choque anafilático, potencialmente fatais^{1,3,6}. Por outro lado, a ligação da IgE específica à insulina administrada poderá, em teoria, promover a inactivação da molécula ou potenciar a sua degradação, podendo ser responsável por uma diminuição da sua eficácia terapêutica e um aumento progressivo das doses necessárias para um controlo estável da doença. Por esse motivo, os sintomas descritos não deverão ser desvalorizados e qualquer suspeita clínica deverá ser cuidadosamente investigada. Perante a confirmação do diagnóstico, a suspensão ou modificação da insulino-terapia será a regra, devendo impor-se nestes casos uma abordagem multidisciplinar. A utilização de anti-histamínicos H1 poderá ser uma alternativa temporária para alívio sintomático³, no entanto não é, no nosso entender, adequada para controlo definitivo da doença perante um cenário de re-exposição contínua e, na maioria dos casos, vitalícia, particularmente em casos de agravamento progressivo do quadro ou em caso de sintomatologia acompanhante. Nos casos de hipersensibilidade a insulina humana, a utilização de análogos de insulina tem sido considerada como uma alternativa segura e eficaz^{3,7-10}. No entanto, ao longo dos últimos anos têm sido descritas várias situações de hipersensibilidade imediata para vários análogos de insulina, por vezes de forma simultânea, demonstrando assim o seu potencial imunogénico^{3,11-14}, que é, segundo alguns autores, superior ao da insulina humana¹⁵. O caso presente é, tanto quanto sabemos, o primeiro em que se observa hipersensibilidade imediata do tipo 1 mediada por IgE não só para a insulina humana (Actrapid® e Humulin®) mas também para três análogos de insulina distintos – lispro (Humalog®), glargina (Lantus®) e detemir (Levemir®) – confirmando o potencial alergénico dos análogos de insulina de acção rápida e lenta e estabelecendo uma ligação entre os fenómenos imunológicos dirigidos contra estes e a insulina humana.

No caso descrito, apesar de um controlo razoável da glicemia capilar após suspensão da insulino-terapia, o elevado risco da doença, a hipersensibilidade dirigida a todas as insulinas testadas (incluindo as insulinas de acção rápida, inviabilizando a sua utilização segura em caso de descompensação aguda da diabetes), a história prévia de intolerância a alguns anti-diabéticos orais e a associação a múltiplas co-morbilidades justificaram a proposta para inclusão num protocolo de dessensibilização à insulina. Esta imunoterapia específica é baseada na exposição a quantidades regularmente

crescentes de insulina subcutânea, sob monitorização em meio hospitalar, com vista a indução de tolerância imunológica às doses terapêuticas do fármaco^{1,3}. Recentemente, protocolos alternativos de imunoterapia por exposição subcutânea contínua^{1,4} ou intravenosa¹⁶ têm sido descritos com bons resultados. Apesar de não isenta de potenciais complicações, a imunoterapia por re-exposição controlada é habitualmente bem tolerada e eficaz, permitindo a reintrodução de insulino-terapia em doentes diabéticos graves com baixo risco de recorrência de sintomatologia^{1,3}.

Finalmente, nestes casos não é raro observar a presença de IgE específica contra outros alérgenos, em particular antibióticos beta-lactâmicos^{2,3,17}, podendo, em alguns casos, estar associados a fenómenos clínicos de hipersensibilidade contra aqueles fármacos. No caso descrito, apesar dos níveis séricos de IgE específica (classe 2) serem, em termos absolutos, insuficientes para o diagnóstico definitivo de alergia a penicilina, consideramos serem relevantes, atendendo à descrição de um episódio clínico compatível ocorrido há várias décadas após administração de penicilina, e à conseqüente evicção do fármaco e moléculas relacionadas desde então, facto que poderia explicar os baixos títulos observados. Por outro lado, é interessante observar a ausência de reactividade cruzada com as cefalosporinas.

REFERÊNCIAS

1. Akinci B, Yener S, Bayraktar F, Yesil S: Allergic reactions to human insulin: a review of current knowledge and treatment options. *Endocrine* 37: 33-9 (2010).
2. Caruso C, Alonzi C, Gaeta F, Viola M, Romano A: Same-patient allergy to ampicillin and human insulin. *Allergy* 64: 1105-7 (2009).
3. Heinzerling L, Raile K, Rochlitz H, Zuberbier T, Worm M: Insulin allergy: clinical manifestations and management strategies. *Allergy* 63: 148-55 (2008).
4. Radermecker RP, Scheen AJ: Allergy reactions to insulin: effects of continuous subcutaneous insulin infusion and insulin analogues. *Diabetes Metab Res Rev* 23: 348-55 (2007).
5. Wessbecher R, Kiehn M, Stoffel E, Moll I: Management of insulin allergy. *Allergy* 56: 919-20 (2001).
6. Scheer BG, Sitz KV: Suspected insulin anaphylaxis and literature review. *J Ark Med Soc* 97: 311-3 (2001).

Caso Clínico

7. Airaghi L, Lorini M, Tedeschi A: The insulin analog aspart: a safe alternative in insulin allergy. *Diabetes Care* 24: 2000 (2001).
8. Kumar D: Lispro analog for treatment of generalized allergy to human insulin. *Diabetes Care* 20: 1357-9 (1997).
9. Lluch-Bernal M, Fernandez M, Herrera-Pombo JL, Sastre J: Insulin lispro, an alternative in insulin hypersensitivity. *Allergy* 54: 186-7 (1999).
10. Panczel P, Hosszufalusi N, Horvath MM, Horvath A: Advantage of insulin lispro in suspected insulin allergy. *Allergy* 55: 409-10 (2000).
11. Barranco R, Herrero T, Tornero P, Barrio M, Frutos C, Rodriguez A et al: Systemic allergic reaction by a human insulin analog. *Allergy* 58: 536-7 (2003).
12. Durand-Gonzalez KN, Guillausseau N, Pecquet C, Gayno JP: Glargine insulin is not an alternative in insulin allergy. *Diabetes Care* 26: 2216 (2003).
13. Takata H, Kumon Y, Osaki F, Kumagai C, Ariti K, Ikeda Y et al: The human insulin analogue aspart is not the almighty solution for insulin allergy. *Diabetes Care* 26: 253-4 (2003).
14. Blumer IR: Severe injection site reaction to insulin detemir. *Diabetes Care* 29: 946 (2006).
15. Sola-Gazagnes A, Pecquet C, M'Bemba J, Larger E, Slama G: Type I and type IV allergy to the insulin analogue detemir. *Lancet* 369: 637-8 (2007).
16. Asai M, Yoshida M, Miura Y: Immunologic tolerance to intravenously injected insulin. *N Engl J Med* 354: 307-9 (2006).
17. Jegasothy BV: Allergic reactions to insulin. *Int J Dermatol* 19: 139-41 (1980).