

Caso clinico

A cura di Sebastiano Squatrito

Dipartimento di Biomedicina Clinica e Molecolare, Università degli Studi di Catania

Un diabetico “allergico” alla terapia

Sebastiano Squatrito

Dipartimento di Biomedicina Clinica e Molecolare, Università degli Studi di Catania

Viene alla nostra osservazione un paziente diabetico di 70 anni, in trattamento insulinico, che riferisce comparsa di reazione eritematosa e pruriginosa tutte le volte che si somministra l'insulina, nel sito di iniezione.

Anamnesi personale

Normale sviluppo psico-fisico. Fumatore di circa 4-5 sigarette al giorno. Alvo regolare, poliuria e nicturia (1-2 minzioni a notte).

Anamnesi familiare

Madre diabetica (esordio a 60 anni circa), deceduta per marasma senile. Padre deceduto per marasma senile. Tre sorelle e cinque fratelli (un fratello diabetico e obeso). Una figlia in apparente buona salute.

Anamnesi patologica remota

Riferisce allergia alla gomma e ai tessuti sintetici. Spondiloartrosi. Stato ansioso per cui pratica al bisogno terapia imprecisata. Ipertrofia prostatica in terapia con tamsulosina.

Anamnesi patologica prossima

Diagnosi di diabete mellito circa 5 anni fa in seguito ad accertamenti eseguiti per la comparsa di astenia. Tre anni fa aveva iniziato terapia con ipoglicemizzanti orali (metformina, repaglinide, pioglitazone), sospendendola dopo qualche settimana per intolleranza gastrica.

Circa un anno e mezzo fa, in seguito a peggioramento del compenso glicemico (glicemia a digiuno 280-300 mg/dL), è stata prescritta terapia insulinica. Tale terapia gli provoca la comparsa di reazione eritematosa e pruriginosa nel sito dell'iniezione. Per questo motivo, negli anni, ha cambiato varie insuline (Novorapid®, Novomix®, Levemir®, Humalog®, Lantus®), sempre con lo stesso effetto.

1° Quesito

Alla luce delle informazioni disponibili possiamo parlare di “allergia” all'insulina in questo paziente?

L'allergia all'insulina ricombinante è una condizione rara che oggi si manifesta in meno dell'1% dei pazienti diabetici (soprattutto nel diabete mellito tipo 1) in terapia insulinica. La diagnosi deve essere accurata in quanto in meno di un terzo dei pazienti viene riconosciuta una vera allergia all'insulina. I sintomi sono nella maggior parte dei casi locali e compaiono pochi minuti dopo la somministrazione dell'insulina:

- arrossamento
- gonfiore
- prurito nel sito di iniezione.

In alcuni casi le manifestazioni cliniche si possono presentare dopo 6 ore dall'iniezione o anche più tardivamente (8-24 ore).

Raramente possono manifestarsi sintomi generalizzati (orticaria, shock anafilattico).

Tipi di reazione allergica all'insulina:

- **tipo I:** reazione di ipersensibilità immediata legata ai linfociti B, con produzione di autoanticorpi IgE anti-insulina che inducono il rilascio dei mediatori dell'infiammazione. È la forma più frequente. I sintomi locali iniziano immediatamente nel sito di iniezione. La manifestazione allergica di solito si autolimita e si risolve spontaneamente. Tuttavia, in alcuni casi può progredire verso una forma generalizzata, modificandosi da una semplice orticaria a una anafilassi. Sono state anche riportate forme ritardate di ipersensibilità. In questo caso un indurimento nel sito di iniezione può persistere per diversi giorni. Questa forma di allergia all'insulina si manifesta tipicamente dopo alcune settimane dall'inizio del trattamento o quando questo viene ripreso dopo un periodo di sospensione;
- **tipo III:** forma molto rara, è caratterizzata da una reazione tipo Arthus (reazioni mediate dagli immunocomplessi via linfociti B, con risposta infiammatoria al complesso antigene-anticorpo) e con liberazione locale di istamina e di altri mediatori di ipersensibilità. Coinvolge la fissazione del complemento, l'attrazione leucocitaria e una risposta infiammatoria al complesso antigene-anticorpo. In seguito a tale reazione dopo 4–8 ore dalla somministrazione di insulina si sviluppano dei noduli leggermente eritematosi nel sito di iniezione;
- **tipo IV:** ipersensibilità ritardata mediata dai linfociti T, si manifesta 8–12 ore dopo la somministrazione dell'insulina, con la comparsa di noduli. È dovuta soprattutto agli eccipienti contenuti nelle preparazioni commerciali delle insuline.

2° Quesito

Nel caso si sospetti una allergia all'insulina cosa bisogna fare?

Va eseguita una accurata anamnesi (altre manifestazioni allergiche o disordini autoimmuni) per verificare se realmente si può trattare di una reazione allergica all'insulina o se le lesioni cutanee riscontrate possono essere espressione di modalità non corrette di somministrazione del farmaco.

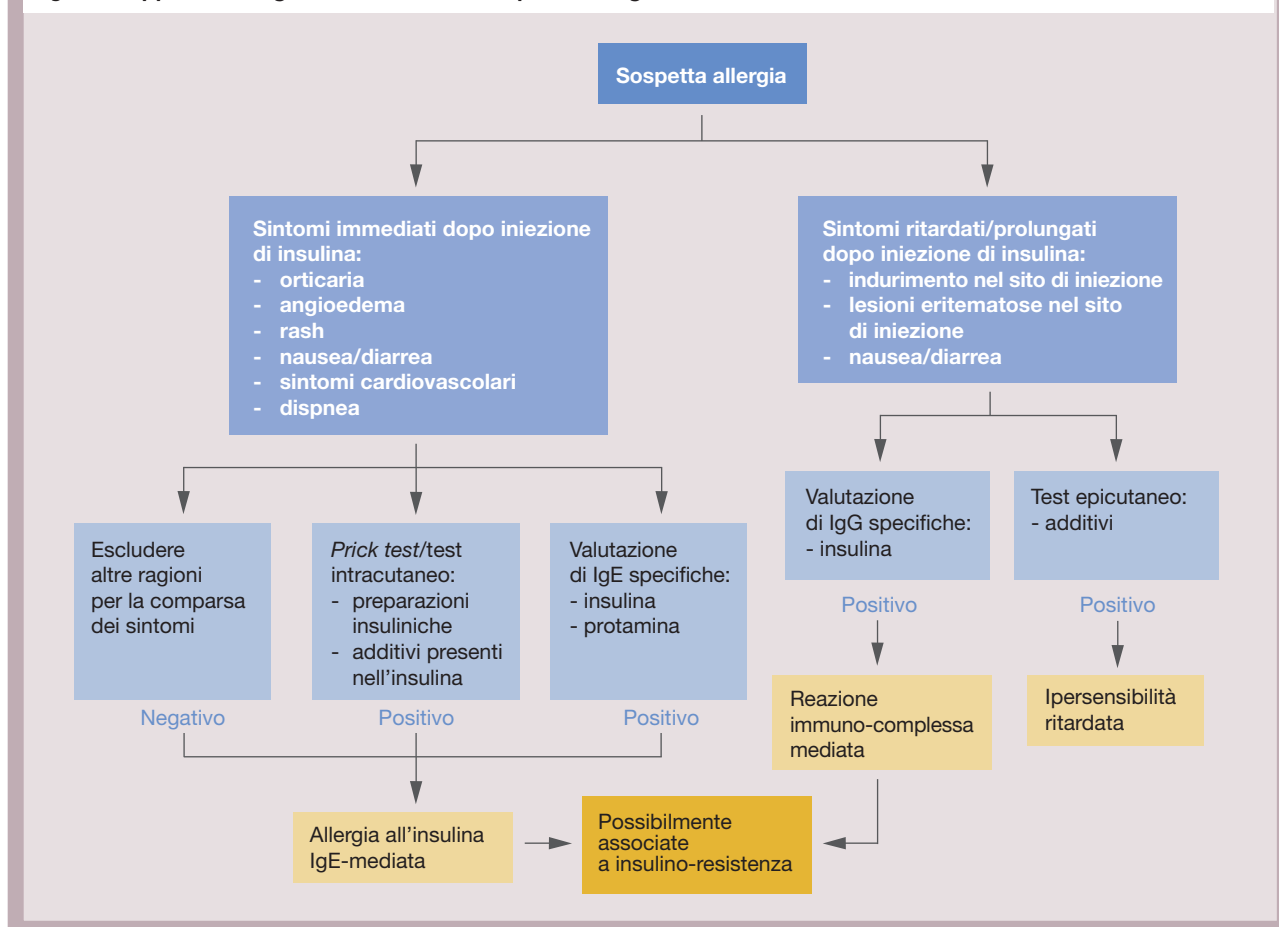
Particolarmente utili per la conferma risultano essere i test cutanei per la valutazione delle allergie (Figura 1). Tra questi ricordiamo il *prick test*, il *patch test* e il test ematico RAST (*Radio Allergo Sorbent Test*).

Il *prick test* è il test principale per la diagnosi delle reazioni da ipersensibilità immediata, ovvero delle allergie. Viene eseguito in pochi minuti a livello ambulatoriale ed è un test assolutamente non invasivo e indolore. Viene effettuato posizionando una goccia di un estratto allergico sulla cute del paziente, a livello dell'avambraccio. Successivamente si “pizzica” (*prick*) la cute sottostante la goccia allergica con una lancetta sterile. In questo modo molecole allergiche riescono a penetrare gli strati superficiali della cute e a venire a contatto con le IgE presenti sulla superficie dei mastociti, cellule importantissime nelle allergie. Successivamente si asciuga la cute, facendo attenzione a che le gocce di allergene non vadano a sovrapporsi o contaminarsi le une con le altre. Dopo circa 15–20 minuti di attesa la cute viene esaminata per valutare eventuali reazioni positive che si presentano come pomfi tondeggianti e rilevati, del diametro di alcuni millimetri, pruriginosi e contornati da eritema. Il *prick test* è un esame molto sensibile (>90%), il cui valore diagnostico è soprattutto negativo; pertanto, di fronte a un risultato negativo si è in grado di escludere la sensibilizzazione allergica nei confronti dell'allergene. Per contro, il *prick test* è gravato da una scarsa specificità e potere predittivo positivo (50–85%): ciò significa che un test positivo non è in grado di assicurare l'effettiva presenza di un'ipersensibilità del paziente, per cui la diagnosi finale di allergia dovrà sempre poggiare su altri test.

Il *patch test* viene eseguito applicando sulla cute del dorso del paziente alcuni cerotti (*patch*) nei quali sono disposte alcune cellette che contengono le sostanze (o apteni) da testare. È un test a lettura ritardata per cui il cerotto viene rimosso dopo 48–72 ore dall'applicazione. Il RAST test rappresenta un'indagine diagnostica allergologica di secondo livello. Quest'esame si basa sul presupposto che una persona allergica a una determinata sostanza presenti nel sangue anticorpi specifici contro quel dato allergene. Pertanto, attraverso il RAST test si ricercano e si dosano le IgE specifiche nei confronti degli allergeni sospettati. In questo modo l'esame può confermare o escludere che il sistema immunitario dell'individuo abbia prodotto elevate quantità di IgE. Tali anticorpi sono presenti nella gran parte dei pazienti con allergia clinicamente manifesta e la loro assenza può essere utilizzata con una certa affidabilità per escludere la sensibilizzazione nei confronti dell'allergene testato.

Essendo il RAST test un esame di secondo livello, come tale viene effettuato soltanto nei casi in cui:

Figura 1 Approccio diagnostico in caso di sospetta allergia all'insulina



Mod. da Heinzerling L, et al. *Allergy* 63: 148–155, 2008.

- i risultati delle prove allergologiche cutanee (*prick test*) non riflettano la storia clinica (possibile falso negativo in presenza di sintomatologia allergica suggestiva);
- vi sia presenza di alterazioni della pelle, come dermografismo cutaneo o dermatite estesa, che controindicano l'esecuzione del *prick test*;
- vi sia assunzione di farmaci antistaminici e cortisonici che renderebbero inaffidabile il risultato del *prick test*.

Il RAST test è meno sensibile e specifico dei test di provocazione cutanea. Al pari di questi, il potere predittivo positivo del RAST test è generalmente più basso rispetto al potere predittivo negativo. Pertanto, di fronte a un risultato negativo si è in grado di escludere con elevata probabilità la sensibilizzazione allergica nei confronti dell'allergene testato, mentre più dubbia è l'effettiva presenza di un'allergia in caso di risultati positivi. L'interpretazione dei risultati deve prendere in considerazione la possibilità di sensibiliz-

zazione senza rilevanza clinica (falsi positivi al RAST test) e di allergie clinicamente rilevanti senza sensibilizzazione (falsi negativi) che possono apprezzarsi in pazienti atopici. Nella valutazione delle allergie all'insulina vanno escluse tutte le allergie agli eccipienti dell'insulina (Tabella 1), (ricordando che la protamina rappresenta il principale additivo responsabile di reazioni allergiche) al lattice, disinfettanti cutanei, sostanze metalliche degli aghi.

3° Quesito

Nel caso in cui si confermi una allergia all'insulina cosa bisogna fare?

Il primo intervento da mettere in atto, oltre a una terapia sintomatica con antistaminici, prevede il passaggio alla terapia con ipoglicemizzanti orali se le condizioni

Tabella 1 **Eccipienti contenuti nelle insuline in commercio**

Insulina (nome commerciale)	Principio attivo	Eccipienti
Novorapid®	Aspart	Glicerolo, fenolo, metacresolo, cloruro di zinco, fosfato bisodico diidrato, cloruro di sodio, acido cloridrico e/o idrossido di sodio (aggiustamento del pH). Acqua per preparazioni iniettabili
Humalog®	Lispro	Protamina solfato m-cresolo (2,20 mg/mL), fenolo (1,00 mg/mL), glicerolo, sodio fosfato bibasico, zinco. Acqua per preparazioni iniettabili. Acido cloridrico e idrossido di sodio possono essere usati per aggiustare il pH a 7,0-7,8
Apidra®	Glulisina	Metacresolo, cloruro di sodio, trometamolo, polisorbato 20, acido cloridrico concentrato, idrossido di sodio. Acqua per preparazioni iniettabili
Lantus®	Glargine	Zinco cloruro, m-cresolo, glicerolo, acido cloridrico, sodio idrossido. Acqua per preparazioni iniettabili
Levemir®	Detemir	Mannitolo, fenolo, metacresolo, acetato di zinco, fosfato bisodico diidrato, cloruro di sodio, acido cloridrico 2 N (regolazione pH), idrossido di sodio 2 N (regolazione pH). Acqua per preparazioni iniettabili
Actrapid®	Insulina umana	Zinco cloruro, glicerolo, metacresolo, idrossido di sodio e/o acido cloridrico (per l'aggiustamento del pH). Acqua per preparazioni iniettabili
Protaphane®	Insulina umana isofano	Zinco cloruro, glicerolo, metacresolo, fenolo, fosfato bisodico diidrato, idrossido di sodio e/o acido cloridrico (per l'aggiustamento del pH). Protamina solfato. Acqua per preparazioni iniettabili

Mod. da Vedovato M. G *It Diabetol Metab* 30: 118-121, 2010

di compenso del paziente lo consentono. Se l'insulina rappresenta invece una scelta obbligata, si prescrive una diversa preparazione di insulina e si prende in considerazione la modifica della via di somministrazione del farmaco. In particolare, nei pazienti che presentano reazioni allergiche ai componenti della preparazione di insulina, il passaggio a una insulina che non contiene l'agente specifico può portare alla scomparsa dei sintomi, anche se si possono manifestare reazioni di ipersensibilità, incluse le forme di allergie di tipo I. Si possono anche utilizzare corticosteroidi per somministrazione locale nel sito della reazione allergica.

Un metodo per indurre tolleranza può essere l'infusione continua di insulina per via sottocutanea attraverso un microinfusore.

Una ulteriore possibilità di trattamento è rappresentata dalla attuazione di un protocollo di desensibilizzazione attraverso somministrazioni ripetute di insulina per via sottocutanea sotto stretto controllo medico. La dose iniziale per questa immunoterapia dipende dal grado di sensibilizzazione.

Gli eventuali effetti positivi della immunoterapia non sono però spesso permanenti e la sintomatologia può ripresentarsi. La tollerabilità insulinica in casi di grave allergia si può anche ottenere utilizzando l'insulina per via endovenosa.

Tornando al nostro paziente...

La comparsa di lesioni cutanee nel sito di iniezione o di lesioni eritematose al volto, alle ascelle e all'inguine avevano indotto il paziente a ridurre la posologia insulinica con miglioramento di tali manifestazioni, ma con un peggioramento del compenso glicemico (ultima emoglobina glicata 9,0%). Al momento del ricovero il paziente praticava analogo lispro (4-5 UI a colazione, 6-7 a pranzo, 4-5 a cena) e insulina glargine (6-7 UI dopo cena).

Sono state valutate le complicanze croniche del diabete:

- cuore: nulla da rilevare all'elettrocardiogramma, all'ecocardiogramma si evidenzia una ipertrofia concentrica del ventricolo sin
- vasi sanguigni: ispessimento medio-intimale dei tronchi sovraortici, nulla da rilevare a carico degli arti inferiori
- occhio: assenza di retinopatia diabetica
- rene: microalbuminuria negativa; funzione renale nella norma
- neuropatia: nessun segno di neuropatia sensitivo-motoria e autonoma.

Durante la degenza è stata riscontrata una piastrinopenia di tipo III (da aumentata distruzione di piastrine) con normale assetto marziale, normale assetto coagulativo, markers di epatite B e C negativi. L'ecografia

epatica mostra un fegato di volume aumentato, con margini regolari, ecostruttura iperriflettente, come da steatosi di grado moderato. Sulla base di questi dati è stata posta diagnosi di porpora citopenica idiopatica e iniziata terapia cortisonica (idrocortisone 25 mg x 2). In corso di ricovero sono stati eseguiti i test cutanei per la valutazione di possibili reazioni allergiche, ma questi sono risultati negativi. Alla luce di questi risultati è stata progressivamente incrementata la posologia insulinica senza che si sia manifestata sintomatologia riferibile ad allergia, ad eccezione della comparsa di lieve prurito diffuso rapidamente migliorato con l'aggiunta di un antistaminico (oxatomide 30 mg).

Conclusioni

L'allergia all'insulina si è ridotta in maniera drastica con l'avvento delle nuove preparazioni di insulina umana. Per questo motivo, ogni qualvolta ci troviamo di fronte a un sospetto di reazione allergica al farmaco bisogna per prima cosa escludere tutte le condizioni non legate al farmaco che possono essere causa di manifestazioni allergi-

che (tecniche di somministrazione non corrette, agenti disinfettanti locali) e la possibile allergia agli additivi utilizzati nelle preparazioni di insulina. Nel caso in cui si confermi l'allergia bisogna attuare dei trattamenti locali o sistemici con antistaminici, modificare la via di somministrazione o attuare protocolli di desensibilizzazione.

Lettere consigliate

- Heinzerling L, Raile K, Rochlitz H, et al. Insulin allergy: Clinical manifestations and management strategies. *Allergy* 63: 148-155, 2008.
- Akinci B, Yener S, Bayraktar F, Yesil S. Allergic reactions to human insulin: A review of current knowledge and treatment options. *Endocrine* 37: 33-39, 2010.
- Hasani-Ranjbar S, Fazlollahi MR, Mehri A, Larijani B. Allergy to human insulin and specific immunotherapy with glargine; case report with review of literature. *Acta Diabetol* 49: 69-73, 2012.
- Bodtger U, Wittrup M. A rationale clinical approach to suspected insulin allergy: Status after five years and 22 cases. *Diabetic Medicine* 22: 102-106, 2004.
- Matheu V, Perez E, Hernández M, et al. Insulin allergy and resistance successfully treated by desensitisation with Aspart insulin. *Clin Mol Allergy* 3: 16, 2005.

