

Απευαισθητοποίηση αλλεργίας στην ινσουλίνη σε κορίτσι 7 ετών με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1

Δ.Κ. Χατζής¹
Χ. Λάριου²
Ι. Ιωάννου²
Χρ. Μπαρτσόκας¹

Περίληψη

Περιγράφεται σπάνια περίπτωση αναφυλαξίας (πολλαπλά επεισόδια με κνίδωση και βρογχόσπασμο) στην ανθρώπινη ινσουλίνη, σε κορίτσι 7 ετών με ΣΔΤ1 από τριετίας. Παραδόξως, μετά από επιτυχή απευαισθητοποίηση, η ασθενής ξαναπαρουσίασε αναφυλακτικά επεισόδια. Η συστηματική προσπάθεια για την αιτιολογία των φαινομένων έδειξε ότι ευαισθησία σε ίχνη πρωτεϊνών από το καλλιεργητικό υλικό σε *saccharomyces cervisiae* πυροδοτούσε, πιθανότατα, την επανεμφάνιση της αλλεργίας στο μόριο της ινσουλίνης. Αλλαγή σκευάσματος, από διαφορετικό σύστημα παραγωγής, δεν προκαλεί αντίδραση και ο ΣΔΤ1 της ασθενούς ρυθμίζεται χωρίς πρόβλημα.

Εισαγωγή

Η καθημερινή χορήγηση ινσουλίνης στην αντιμετώπιση του σακχαρώδους διαβήτη τύπου 1 αποτελεί ανάγκη για την επιβίωση του ασθενούς. Όπως, μπορεί να συμβεί με οποιοδήποτε ξένο μόριο, έτσι και η ινσουλίνη, είναι δυνατόν να προκαλέσει ανοσολογική απάντηση του οργανισμού με την παραγωγή αντισωμάτων. Με τη δημιουργία αντισωμάτων τύπου γ (IgG) κατά της ινσουλίνης επέρχεται αντίσταση στην ινσουλίνη. Αντίθετα, αντισώματα τύπου ε (IgE) κατά της ινσουλίνης είναι υπεύθυνα για αλλεργικές αντιδράσεις τύπου I κατά Gell και Coombs. Αντιδράσεις υπερευαισθησίας τύπου I εκδηλώνονται με διάφορες μορφές, από απλό κνιδωτικό εξάνθημα μέχρι πλήρη αναφυλακτική αντίδραση^{1,2}. Τα φαινόμενα αυτά ήταν, σχετικά, συχνά με τα διάφορα σκευάσματα ζωικής προελεύσεως (κυρίως βόειου τύπου). Σήμερα, με τη χορήγηση ανθρώπινης ινσουλίνης, η οποία παράγεται με την τεχνική του ανασυνδυαζομένου DNA, αν και έχουν περιγραφεί, αντιδράσεις από αντισώματα κατά της ινσουλίνης είναι σπάνιες^{3,4}. Πρέπει να σημειωθεί εδώ ότι και τα νεότερα ανάλογα ινσουλίνης έχουν, επίσης, προκαλέσει αλλεργικές αντιδράσεις⁵⁻⁷.

Περιγράφεται, περίπτωση ασθενούς με αλλεργία στην ανθρώπινη ινσουλίνη και επιτυχής απευαισθητοποίηση. Αναφέρονται, επίσης, διεξοδικώς η σπανιότητα της αιτιολογίας στη συγκεκριμένη περίπτωση, η οποία απεδείχθη, τελικά, ότι ήταν το αποτέλεσμα αντίδρασης προς ζυμομύκητα.

¹ Παιδιατρικό Νοσοκομείο
«Μητέρα»

² Γενικό Νοσοκομείο Λεμεσού
Κύπρος

Περιγραφή περίπτωσης

Η επτάχρονη ασθενής με Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 1 (ΣΔΤ1) από ηλικίας 4 ετών παραπέμφθηκε στην Κλινική μας, από την Κύπρο, λόγω αναφυλακτικού τύπου αντιδράσεων στην ινσουλίνη, από τριμήνου.

Αρχικά, εμφανιζόταν βήχας και στη συνέχεια κνίδωση με βρογχόσπασμο, περί τα 20-30 λεπτά μετά τη χορήγηση ινσουλίνης. Το εξάνθημα, αναφέρεται από τους γονείς σαν «τσιμπημα κουνουπιού» είτε σαν από νυγμό υμενοπτερών. Η χορήγηση αντισταμινικών, με την ένεση της ινσουλίνης δεν βελτιώνει τα συμπτώματα. Επειδή είχαν δοκιμαστεί όλα τα κυκλοφορούντα σκευάσματα με τα ίδια αποτελέσματα και ο ΣΔΤ1 απαιτούσε μεγάλες δόσεις ινσουλίνης, χρειαζόταν απευαισθητοποίηση.

Λόγω υψηλών επιπέδων γλυκόζης, η αντιμετώπιση με ταχεία απευαισθητοποίηση, για τα σκευάσματα Actrapid και Protaphane έγινε, ακολουθώντας τα δημοσιευμένα πρωτόκολλα^{1,2,8}, με υποδόριες ενέσεις, κατά αυξανόμενες δόσεις, ανά 10 λεπτά. Ο ΣΔΤ1 ρυθμίστηκε με κανονικές δόσεις ινσουλίνης και η ασθενής δεν είχε καμία αντίδραση. Τρεις ημέρες μετά, η χορήγηση ινσουλίνης συνοδευόταν και πάλι από εξάνθημα. Το εξάνθημα (ερύθημα στο σημείο ενέσεως) με την πάροδο των ημερών είχε αυξητική τάση, ακόμα και με μικρότερες δόσεις, είτε του ενός είτε του άλλου σκευάσματος. Επίσης, παρατηρήθηκε η ανάγκη αύξησης των δόσεων της ινσουλίνης για τη ρύθμιση του ΣΔΤ1. Οι δερματικές δοκιμασίες απέβησαν εκ νέου θετικές, για όλα τα σκευάσματα (Actrapid, Protaphane, Humulin Regular και NPH). Επομένως, ήταν σαφές ότι η ευαισθητοποίηση στην ινσουλίνη είχε επανέλθει. Ακολούθησαν, και πάλι, προσπάθειες απευαισθητοποίησης και στα δύο σκευάσματα που θα ελάμβανε η ασθενής και η απάντηση ήταν ικανοποιητική. Η χορήγηση ινσουλίνης, αρχικά, δεν είχε συνοδό εμφάνιση τοπικού ερυθήματος, το οποίο παρουσιάστηκε εκ νέου, περίπου στο τρίμηρο μετά την τελευταία απευαισθητοποίηση. Το ερύθημα, εμφανιζόμενο αμέσως μετά την υποδόρια ένεση ινσουλίνης, σε οποιαδήποτε σημείο του σώματος, διαρκείας περί τα 10 λεπτά, χωρίς πομφό και κνησμό, μετά από περίοδο 3-4 ημερών όπου το μέγεθός του έφτασε περί τα 2,5 cm, έδειξε βαθμιαία μειωτική τάση μεγέθους και παρέμεινε η διάμετρος του σταθερά 0,5 cm, χωρίς άλλα συνοδά τοπικά ή γενικευμένα συμπτώματα (κνησμός, καύσος, κνιδωτικά στοιχεία, βήχας, κ.λπ.), ούτε αντικειμενικά ευρήματα συμβατά με αλλεργική-αναφυλακτική αντίδραση. Επιπλέον, είχαν αρνητικοποιηθεί οι δερματικές δο-

κιμασίες (και στα 4 σκευάσματα, Actrapid, Protaphane, Humulin Regular και Humulin NPH) και από τον λοιπό εργαστηριακό έλεγχο τα επίπεδα της ολικής IgE από 418 IU/ml υπεχώρησαν στα 240 IU/ml. Η εικόνα, συνεπώς, της ασθενούς δεν ενέπνεε ανησυχία, καθώς το τοπικό ερύθημα μη-κνιδωτικού τύπου είχε τους χαρακτηριστές απύπου δερματίτιδας ή, μάλλον, τοπικού ερεθισμού του δέρματος από την ένεση της ινσουλίνης. Είναι γνωστό ότι η αντίδραση αυτής της μορφής συνήθως υποχωρεί βαθμιαίως^{1,2}. Έτσι, η ασθενής επέστρεψε στην Κύπρο με καλά ρυθμιζόμενο ΣΔΤ1.

Για μικρό διάστημα, η μικρή ασθενής, αρχικά, δεν είχε άλλη αντίδραση. Μετά, όμως, άτυπο ερύθημα στο σημείο ενέσεως της ινσουλίνης επανεμφάνισε τάση αυξήσεως μεγέθους και ερυθρότητας. Τις επόμενες ημέρες, έλαβε, τελικά, τη μορφή εκτεταμένης κνιδωτικής πλάκας, που κάλυψε ολόκληρο σχεδόν το άνω άκρο. Κνιδωτικά στοιχεία, επίσης, παρουσιάστηκαν και σε άλλα σημεία του σώματος. Συγχρόνως δε, η μικρή ασθενής ανέφερε αίσθημα γενικευμένου κνησμού και καύσου. Λόγω της γενικευμένης αυτής αντίδρασης (αναφυλαξία) η ασθενής εισήχθη επείγοντως στο Νοσοκομείο, για συστηματική αντιμετώπιση με αντισταμινικά και στεροειδή, καθώς η κατάστασή της θα μπορούσε να εξελιχθεί περαιτέρω σε καταπληξία (shock), θέτοντας τη ζωή της σε άμεσο κίνδυνο. Μετά από σταθεροποίηση της ασθενούς, διεκομίσθη και πάλι στο Νοσοκομείο μας.

Κατά την τελευταία νοσηλεία, πολλαπλά σχήματα απευαισθητοποίησης δοκιμάστηκαν, όλα ενδοφλεβίως, (βραδέα σχήματα δεν ενδείκνυνται λόγω του επαπειλούμενου κινδύνου ΔΚΟ^{1,2}), τα οποία ήταν επιτυχή, δεδομένου ότι αρνητικοποιούσαν τις, αρχικά, θετικές δερματικές δοκιμασίες στα διάφορα σκευάσματα ινσουλίνης. Παρά ταύτα, κάθε προσπάθεια απευαισθητοποίησης, μετά τρίμηρο χωρίς τοπική αντίδραση, κατέληγε στην εμφάνιση του προαναφερθέντος εξανθήματος. Πάντοτε δε, εχορηγούντο, ως θεραπεία, τα σκευάσματα Actrapid και Protaphane, διότι αυτά ήταν τα μόνα προσιτά, για μελλοντική χρήση στην Κύπρο. Επειδή, όμως, το σχήμα αυτό ενέπνεε ανησυχία απεφασίσθη η δοκιμαστική χορήγηση άλλων παρομοίων σκευασμάτων, δεδομένου ότι οι δερματικές δοκιμασίες ήταν αρνητικές και για τα προτεινόμενα και, συνεπώς, κίνδυνος αμέσου αλλεργικής αντιδράσεως δεν υφίστατο. Αλλαγή σκευασμάτων (από Actrapid και Protaphane, σε Humulin Regular και Humulin NPH, αντιστοίχως) δεν παρουσίασε καμία αντίδραση. Η χωρίς αντί-

δραση υποδόριος χορήγηση Humulin Regular και Humulin NPH, διατηρήθηκε και πέραν του τριημέρου. Τελικά, η ασθενής εξήλθε, σε αρίστη γενική κατάσταση, με καλώς ρυθμιζόμενο ΣΔΤ1, και χωρίς τοπική αντίδραση, πλέον, στο σημείο ενέσεως της ινσουλίνης.

Συζήτηση

Η ασθενής περίπου 3 χρόνια μετά την έναρξη της αγωγής με ινσουλίνη παρουσίασε αναφυλακτικά επεισόδια, με τη χορήγηση της ινσουλίνης. Η συμμετοχή δύο συστημάτων (δέρμα και αναπνευστικό) αποτελεί αναφυλακτικό επεισόδιο. Η χορήγηση αντιισταμινικών ίσως να μείωσε την ένταση των συμπτωμάτων, δεν απέτρεψε, όμως, την αναφυλαξία. Είναι προφανές, επίσης, ότι η δέσμευση της ινσουλίνης από τα αντισώματα επέφερε και «αντίσταση» στην ινσουλίνη, με αποτέλεσμα την απορρύθμιση του ΣΔΤ1.

Η ασθενής υποβλήθηκε, επίσης, σε πλήρη και εκτεταμένο κλινικό, και εργαστηριακό έλεγχο για τη διερεύνηση πιθανής αιτιολογίας των αλλεργικών φαινομένων. Δεν διαπιστώθηκαν ατοπική διάθεση [αεροαλλεργιογόνα, τροφές, λάστιχο (Latex)], με RAST και δερματικές δοκιμασίες. Επιπλέον, ούτε αντισώματα εναντίον της ινσουλίνης (βόειος, χοίρειος, ανθρώπινη) τύπου IgE (RAST) ανιχνεύθηκαν, αλλά η μέθοδος είναι λιγότερο ευαίσθητη συγκριτικά με τις δερματικές δοκιμασίες. Διαπιστώθηκε, όμως, αρνητικοποίηση των δερματικών δοκιμασιών στα διάφορα σκευάσματα ινσουλίνης, μετά την απευαισθητοποίηση. Με τον έλεγχο διαπιστώθηκαν φυσιολογικές τιμές αντισωμάτων εναντίον διαφόρων ιών, ανοσοσφαιρινών, δεικτών φλεγμονής, συμπληρώματος, που είναι δυνατόν να συνδέονται αιτιολογικά (μέσω αναφυλακτοειδούς μηχανισμού) με κνίδωση ή και αναφυλαξία. Δεν αιτιολογείται επίσης η όλη κλινική εικόνα από ανοσοσυμπλέγματα, αυτοάνοσα νοσήματα. Μαστοκυττάρωση, επίσης, δεν στοιχειοθετείται (δερματικός ερεθισμός από ένεση θα μπορούσε σε αυτή την περίπτωση να πυροδοτεί γενικευμένη αποκοκκίωση των μαστοκυττάρων, με αποτέλεσμα κνιδωτικό εξάνθημα ή ακόμα και αναφυλακτικά επεισόδια). Η νεφρική και η ηπατική λειτουργία είναι φυσιολογικές, όπως επίσης το λοιπό ενδοκρινικό σύστημα.

Αξιοσημείωτα, όμως, παθολογικά ευρήματα είναι:

1. η αυξημένη ολική IgE, αρχικά, και η πτώση της στα φυσιολογικά επίπεδα, μετά την απευαι-

σθητοποίηση,

2. μη ανιχνεύσιμο C-πεπτίδιο,

3. θετικά αντισώματα ινσουλίνης (IAA),

4. θετικά αντισώματα κατά της αποκαρβοξυλάσης του γλουταμινικού οξέος (GAD).

Η αιτιολογία των αναφυλακτικών αντιδράσεων που συνδέονται με τη χορήγηση ινσουλίνης πρέπει να αποδοθεί στο μόριο της ανθρώπινης ινσουλίνης, που παράγεται με την τεχνολογία του ανασυνδυασμένου DNA, για τους ακόλουθους λόγους:

1) η ενδογενής παραγωγή της σταμάτησε, και συνεπώς, η εξωγενής αποτελεί πλέον ξένο μόριο,

2) οι αλλεργικές-αναφυλακτικές αντιδράσεις είχαν χρονική συσχέτιση με τη χορήγηση εξωγενούς ινσουλίνης,

3) διεπιστώθηκε πομφός και ερύθημα με τις δερματικές δοκιμασίες, χρησιμοποιώντας ως αντιγόνο ανθρώπειο ινσουλίνη (θετική δοκιμασία),

4) αρνητικοποίηση των δερματικών δοκιμασιών με την απευαισθητοποίηση, και

5) ο λοιπός έλεγχος δεν παρέχει ευρήματα που να δικαιολογούν αντιδράσεις αυτής της μορφής.

Η απόφαση για την προσπάθεια απευαισθητοποίησης ήταν απαραίτητη, επειδή δεν υπήρχαν εναλλακτικές θεραπείες. Αντλία ινσουλίνης δεν ενδείκνυται, διότι ούτε τεχνική υποστήριξη είναι εφικτή στην Κύπρο. Υπογλυκαιμία, πιθανώς, μπορεί να συμβεί με τη χορήγηση των νεότερων ανάλογων ινσουλίνης (τροποποιημένο μόριο ινσουλίνης), λόγω της άμεσου ενάργεως της δράσεώς των. Τα ανάλογα ινσουλίνης, επιπλέον, ίσως, δρουν πλέον αντιγονικά. Έχουν, μάλιστα, αναφερθεί περιστατικά αλλεργίας από ανάλογα ινσουλίνης⁵⁻⁷. Τέλος, η χορήγηση εισπνεόμενης ινσουλίνης δεν έχει ακόμα εφαρμοσθεί κλινικά.

Το μη κνιδωτικό εξάνθημα, περί τις 48-72 ώρες, μετά από κάθε απευαισθητοποίηση (μη αλλεργική αντίδραση τύπου I), ήταν η απαρχή περαιτέρω αντιδράσεων αλλεργικής αιτιολογίας. Η πρωταρχική εκδήλωση (εξάνθημα με χαρακτηρισές τύπου ερεθιστικού ή εξ επαφής δερματίτιδας) δεν αποτελεί αντίδραση υπερευαισθησίας τύπου I κατά Gell και Coombs. Με άλλα λόγια, επειδή δεν συσχετίζεται με IgE αντισώματα δεν ενέχει κινδύνους αναφυλαξίας. Η πορεία των αντιδράσεων όμως, υπήρξε επιδεινούμενη καθώς το εξάνθημα από ερεθιστικό έγινε κνιδωτικό, ακολούθησε βήχας (βρογχόσπασμος) και, τελικά, πλήρης αναφυλακτική αντίδραση. Η βαθμιαία αυτή επιβάρυνση αποτελεί χαρακτηριστικό των άμεσου τύπου αντιδράσεων υπερευαισθησίας (τύπος I κατά Gell και Coombs), εφόσον η έκθεση στο αντιγόνο παραμένει.

Τοπική αντίδραση στο σημείο ενέσεως της ινσουλίνης είναι συνήθως παροδική. Εάν επιμένει, η χορήγηση αντισταμικών με ή χωρίς κορτικοστεροειδές (τοπικώς ή συστηματικώς) κατευνάζει τα τοπικά ενοχλήματα^{1,2,9-12}. Η συμπτωματική θεραπεία, όμως, καλύπτει (χωρίς να αναστείλει) φαινόμενα αναφυλαξίας, με μοιραίο ενδεχομένως αποτέλεσμα. Είναι πιθανόν δηλαδή να επέλθει αναφυλακτικό shock και ο ασθενής να αργήσει να αναζητήσει ιατρική βοήθεια διότι δεν έχει εξάνθημα ή κνησμό κ.λπ.

Όπως είναι σαφές από τα προηγούμενα η εμφάνιση του τοπικού μη κνιδωτικού ερυθήματος που ακολουθούσε την απευαισθητοποίηση προβληματίσε πολύ. Ως πιθανός μηχανισμός, θα μπορούσε να προταθεί ότι το εξάνθημα, μη κνιδωτικό, αλλά μάλλον, ερεθισμός ή τύπου δερματίτιδας εξ επαφής λειτούργησε ως πύλη εισόδου για το αντιγόνο. Το αποτέλεσμα είναι η εκ νέου ευαισθητοποίηση στην ινσουλίνη και τελικά η έλευση αναφυλαξίας. Κάτι παρόμοιο συμβαίνει και με τις αλλεργικές αντιδράσεις που προκαλούνται από λάστιχο (Latex)¹, δηλαδή: τοπικός ερεθισμός ή δερματίτιδας εξ επαφής ή δημιουργία ειδ. IgE ή αλλεργικές αντιδράσεις.

Τα 4 σκευάσματα ινσουλίνης που χρησιμοποιήθηκαν έχουν πανομοιότυπη σύσταση όσον αφορά τα έκδογά τους, όπως συνοψίζονται στον πίνακα 1. Η διαφορετική σύσταση σε ψευδαργυρούχα άλατα ($ZnCl_2$, ZnO_2) δεν δικαιολογεί τα φαινόμενα που παρουσίασε η ασθενής μας, διότι θα έπρεπε να τα παρουσιάζει σε όλα τα σκευάσματα λόγω ψευδαργύρου. Η προταμίνη έχει ενοχοποιηθεί για αντιδράσεις¹³⁻¹⁷. Προταμίνη υπάρχει μόνον στα μακράς δράσεως σκευάσματα (Protaphane και Humulin NPH). Αν ήταν υπεύθυνη για τις αντιδράσεις, μόνον τα μακράς δράσεως σκευάσματα θα προκαλούσαν εξάνθημα. Το ίδιο ισχύει και για το

Disodium Phosphate. Το μόριο της ανθρώπινης ινσουλίνης είναι το ίδιο ακριβώς σε όλα τα προαναφερθέντα σκευάσματα και παράγεται με την τεχνική του ανασυνδυασμένου DNA^{18,19}, αλλά σε διαφορετικά συστήματα καλλιέργειας. Τα σκευάσματα Actrapid και Protaphane προέρχονται από καλλιέργεια σε ζυμομύκητες (*saccharomyces cervisiae*, baker's yeast, «μαγιά της μπίρας»). Αντίθετα, για τα σκευάσματα Humulin Regular και Humulin NPH η καλλιέργεια γίνεται σε *E.coli*. Ίχνη πρωτεϊνών από κάθε σύστημα καλλιέργειας είναι παρόντα σε κάθε σκεύασμα. Προφανώς, η αιτία των τοπικών αντιδράσεων της ασθενούς ειδικά μετά από κάθε απευαισθητοποίηση είναι τα ίχνη πρωτεϊνών από τους ζυμομύκητες. Αντιδράσεις αλλεργικού τύπου από τους ζυμομύκητες έχουν αναφερθεί²⁰⁻²². Δυστυχώς, το κατάλληλο αντιγόνο δεν ήταν διαθέσιμο σε κεκαθαρωμένη μορφή για δερματικές δοκιμασίες. Για τον λόγο αυτό, ο μόνος δυνατός τρόπος ελέγχου για την ενοχοποίηση του πιθανολογούμενου αντιγόνου είναι η δοκιμασία «διά διπλού νυγμού» (prick-and-prick) χρησιμοποιώντας άμεσο υλικό που περιέχει το αντιγόνο. Η μέθοδος αυτή εφαρμόζεται για την τεκμηρίωση τροφικής αλλεργίας, επί υποψίας για αλλεργία σε συγκεκριμένο τρόφιμο. Στην προκειμένη περίπτωση το άμεσο υλικό είναι ο ζύθος (μπύρα). Πράγματι, με τη μέθοδο prick-and-prick, η ασθενής αντέδρασε με το ίδιο ακριβώς τοπικό ερυθήμα όπως με τα σκευάσματα Actrapid και Protaphane. Σε επανάληψη της δερματικής δοκιμασίας prick-and-prick, προκλήθηκε η ίδια ακριβώς απάντηση, στο δέρμα της ασθενούς, σε αντίθεση προς υγιείς μάρτυρες όπου η δοκιμασία ήταν αρνητική.

Συμπερασματικά, έχοντας τεκμηριώσει την αιτιολογία του όλου προβλήματος της αλλεργίας

Πίνακας 1

Έκδοχο/σκεύασμα	Actrapid	Protaphane	Humulin Regular	Humulin NPH
$ZnCl_2$	+	+	-	-
ZnO_2	-	-	-	+
Protamine	-	+	-	+
Phenol	+	+	-	-7
Glycerol	+	+	+	+
Metacresol	+	+	+	+
Disodium Phosphate	-	+	-	+
NaOH	+	+	+	+
HCl	+	+	+	+
H_2O	+	+	+	+
Σύστημα καλ. υλικού	<i>S. cervisiae</i>	<i>S. cervisiae</i>	<i>E.coli</i>	<i>E.coli</i>

στην ινσουλίνη και με αρίστη πορεία της ασθενούς με Humuli Regular και NPH, θεωρείται ότι, προς το παρόν τουλάχιστον, η ασθενής είναι ασφαλής. Καθώς δεν υπάρχει εκτεταμένη εμπειρία όσον αφορά τις αλλεργικές αντιδράσεις στο μόριο της ανθρωπίνης ινσουλίνης, η πιθανότητα για τυχόν μελλοντικές αντιδράσεις δεν μπορεί να αποκλειστεί κατά τρόπο απόλυτο. Στην περίπτωση όπου κάποια αντίδραση εμφανιστεί απαιτείται ενδελεχής έλεγχος για την αποκάλυψη της αιτιολογίας και εκτεταμένη αναζήτηση εναλλακτικών λύσεων ακίνδυνης θεραπείας. Η απευαισθητοποίηση, πρέπει να τονιστεί, αποτελεί μία οδό για την προσπέλαση του σοβαρού αυτού προβλήματος για τη θεραπεία του ατόμου με διαβήτη.

Abstract

Chatzis DK, Larmou Ch, Ioannou J, Bartzokas Ch. Desensitization for insulin allergy in a 7 year-old girl with diabetes mellitus type 1. Hellen Nephrol 2006; 2: 145-149.

A rare case of allergy to human recombinant insulin, with multiple episodes of urticaria along with bronchospasm is described, on a 7-year-old female patient with DM-1 since the age of 4 years. Paradoxically, even though the desensitization process was successful, the administration of insulin was again associated with the development of anaphylaxis. After a thorough work-up, it appeared that sensitivity to protein traces from the *saccharomyces cervisiae* culture system was most likely the initiating factor for the subsequent development of allergy to insulin molecule. Change to insulin preparation from *E.coli* culture system solved the problem and the patient's DM-1 is now well regulated.

Βιβλιογραφία

1. Grammer LC. Immunologic Reactions to High-Molecular-Weight Therapeutic Agents, in Patterson's Allergic Diseases, 6th Edition, 2002.
2. Grammer LC and Greenberger P. Drug Allergy and Protocols for management of Drug Allergies. 3rd Edition, 2003.
3. Schernthaner G. Immunogenicity and allergenic potential of animal and human insulins. Diabetes Care 1993; 16 Suppl 3: 155-65.
4. Patterson R, Roberts M, Grammer LC. Insulin allergy: re-evaluation after two decades. Ann Allergy 1990; 64: 459-62.
5. 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.
6. Barranco R, Herrero T, Tornero P, Barrio M, Frutos C, Rodriguez A, Malvetti V, Luisa Baeza M. systemic allergic reaction by a human insulin analog. Allergy 2003; 58: 536-7.
7. Xiong X, Jianying L, Yulan C, Huixian C. The human insulin analog aspart can induce insulin allergy. Diabetes Care 2004; 27: 2084-5.
8. Chng HH, Leong KP, Loh KC. Primary systemic allergy to human insulin: recurrence of generalized urticaria after successful desensitization. Allergy 1995; 50: 984-7.
9. Lamkin N, Lieberman P, Hashimoto K, Morohashi M, Sullivan P. Clinical conference: Allergic reactions to insulin. J Allergy Clin Immunol. 1976; 58(1 PT. 2): 213-23.
10. Lieberman P, patterson R, metz G, Lucena G. Allergic reactions to unsulin JAMA 1971, 215: 1106-12.
12. Grammar L. Insulin allergy Clin Rev Allergy 1986, 4: 189-200.
13. Dykewicz MS, Kim HW, Orfan N, Yoo TJ, Lieberman P. Immunologic analysis of anaphylaxis to protamine component in neutral protamine Hagedorn human insulin. Allergy Clin Immunol 1994; 93(1 Pt 1): 117-25.
14. Kimmel SE, Sekeres MA, Berlin JA, Ellison N, DiSesa VJ, Strom BL. Risk factors for clinically important adverse events after protamine administration following cardiopulmonary bypass. J Am Coll Cardiol. 1998; 32: 1916-22.
15. Bollinger ME, Hamilton RG, Wood RA. Protamine allergy as a complication of insulin hypersensitivity: A case report. J Allergy Clin Immunol 1999; 104(2 Pt 1): 462-5.
16. Porsche R, Brenner ZR. Allergy to protamine sulfate. Heart Lung 1999; 28: 418-28.
17. Hakala T, Suojaranta-Ylinen R. Fatal anaphylactic reaction to protamine after femoropopliteal by-pass surgery. Ann Chir Gynaecol. 2000; 89: 150-2.
18. Mrkussen J, Damgaard U. Diers I et al Biosynthesis of human insulin in yeast via single chain precursors. Diabetologia 1986, 29: 568A
19. Chance RE, Kroeff EP, Hoffman JA, Frank BH. Chemical, physical, and biological properties of biosynthetic human insulin. Diabetes care 1981; 4: 147-54.
20. Lehrer SB, Horner WE, Reese G. Why are some allergic? Implications for biotechnology. Crit Rev Food Sci Nutr 1999; 36: 553-64.
21. Shimizu H, Ohtani KI, Kudoh T, Tsuchiya T, Takahashi H, Sato N, Iriuchijima T, Mori M. Possible liver damage by biosynthetic human insulin. Diabetes Obes Metab 1999; 1: 179-80.
22. Dimiceli L, Pool V, Kelso JM, Shadomy SV, Iskander J, Team VA. Vaccination of yeast sensitive individuals: review of safety data in the US vaccine adverse event reporting system (VAERS). Vaccine. 2005 Sep 8.

Λέξεις κλειδιά:

Ινσουλίνη
Αλλεργία
Απευαισθητοποίηση

Key words:

Insulin
Allergy
Desensitization