

# Systemisk og lokal allergi over for humant insulin

Minna Wittrup, Julie Pildal, Åse Krogh Rasmussen,  
Birgit Guldhammer Skov, Jørgen Petersen &  
Thomas R. Mandrup-Poulsen

Antistoffer mod eksogent insulin har været kendt siden 1928 [1]. Ikke overraskende fremkalder artsfremmede insuliner udtalt antistofdannelse, mens årsagerne til insulins immunogenicitet hos mennesker er mindre klar. Vi beskriver her fire tilfælde af symptomatiske immunreaktioner mod humant insulin.

## Sygehistorier

I. *Systemisk type 1-allergi*. Patienten var en 28-årig mand med atopi. Et år efter debut af type 1-diabetes havde patienten universel urticaria og hævede læber. *Radio allerge sorbent test* (RAST)-test mod insulin og test for IgG-antiinsulin/antistoffer var negative. Intradermal testning med humant, bovin og porcint insulin samt tilsætningsstoffer udløste en kraftig svedetur ledsaget af kulderystelser, hævelse af underlæben og kraftig dermal reaktion over for alle tilsætningsstoffer, men ikke insulin. Et skift til isophan-insulin og insulin lispro, men ikke zink-insulin eller insulin i pumpe (Actrapid), afhjalp symptomerne.

II. *Lokal type 1-allergi*. Patienten var en 52-årig kvinde uden atopi. Hun led af type 1-diabetes sekundært til kronisk pankreatit. Efter tre måneders neutral protamin Hagedorn (NPH)-insulinbehandling fik patienten kløende kvadler efterfulgt af induration 20 min efter injektion. En intradermal test viste straksreaktion over for humant, porcint og bovin insulin samt svag reaktion over for Protamin. Et skift fra isophan insulin (Insulatard) til zinkinsulin (Monotard), antihistaminbehandling og ændret injektionssted afhjalp patientens gener.

III. *Lokal type 3-allergi*. Patienten var en 47-årig kvinde uden atopi. Hun led af type 1-diabetes og essentiel trombocytose og var sygemeldt pga. indurerede infiltrater, der havde været persisterende i flere døgn efter injektion af Actrapid og Insulatard. En intradermal test viste reaktion over for humant, porcint og bovin insulin, men ikke over for tilsætningsstoffer. Ingen effekt af ændring af injektionssted eller insulin type. En hudbiopsi viste leukocytoklastisk vaskulit (**Fig. 1**). Prednisolon samt azathioprin (senere methotrexat) inducerede komplet remission [2].

IV. *Lokal type 4-allergi*. Patienten var en 48-årig mand uden atopi. Han led af type 2-diabetes, der var blevet behandlet med Insulatard til natten og metformin. Efter fire måneders insulinbehandling fik patienten kløende kvadel umiddelbart

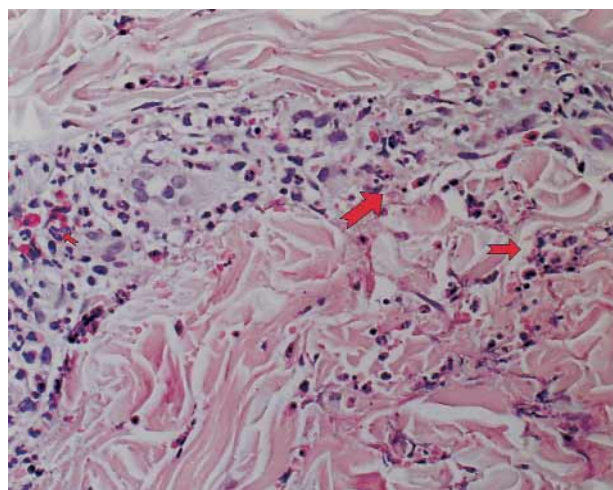


Fig. 1. Leukocytoklastisk vaskulit (sygehistorie III) karakteriseret ved eosinofil og neutrofil infiltration og »kernestøv« (fragmenterede neutrofilocytkerner).

Mindste størrelse pil: eosinofile granulocytter.  
Mellemste størrelse pil: neutrofile granulocytter.  
Største størrelse pil: kernestøv.

efter injektion, rødme efter en time, intens kløe efter 5 timer og øm induration i to dage. En intradermal test viste positiv reaktion over for humant og porcint insulin. En langsomtvirkende insulinanalog afhjalp symptomerne.

## Diskussion

Symptomatiske hypersensitivetsreaktioner over for insulin kan inddeles i tre kliniske manifestationer: 1) IgE-medierede type 1-immunologiske straksreaktioner fra kløe og kvadedannelser på injektionsstedet til angioneurotisk ødem og anafylaktisk shock [3]. 2) Type 3 (Arthus-type) hypersensitivetsreaktioner forårsaget af nedslag af antistof/antigenkomplekser i karvæggen, aktivering af komplement C5a og rekruttering og aktivering af neutrofile granulocytter, som beskadiger karvæggen. 3) Type 4 (forsinket) hypersensitivitet med cellulære infiltrater domineret af perivaskulært lokaliserede lymfocytter [4].

De beskrevne tilfælde illustrerer, at kliniske blandingsmanifestationer ses, og at intradermal insulinallergitestning ofte kun er vejledende. I svære tilfælde må hudbiopsi derfor overvejes.

Behandling af insulinhypersensitivitet baserer sig på kasuistiske meddelelser. Man bør udrede, hvilken komponent i insulin- eller injektionsmaterialet, der er årsag til reaktionen,

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | KASUISTIK

og om muligt bør det immunogene agens undgås. Lette, lokale type 1-reaktioner svinder ofte spontant efter 1-2 mdr., og antihistamin kan have en god virkning. Ved sværere eventuelt systemiske reaktioner synes hurtigtvirkende insulininfusion med pumpe at afhjælpe symptomerne [5]. Ved lette type 4-reaktioner er det ofte tilstrækkeligt at ændre injektionsstedet. Ved udtalte type 3- og 4-reaktioner kan immunosuppressiv behandling eller segmental pancreastransplantation komme på tale.

**Summary**

Minna Wittrup, Julie Pildal, Åse Krogh Rasmussen, Birgit Guldhammer Skov, Jørgen Petersen & Thomas R. Mandrup-Poulsen:  
**Systemic and local allergy to human insulin.**  
Ugeskr Læger 2003;165:2207-8.

After introduction of recombinant human insulin, immunological reactions have become rare, but symptomatic immune reactions to insulin still occur.

We present four insulin-treated diabetic patients who developed hypersensitivity to insulin or additives to insulin preparations.

We show that symptomatic immunological reactions to insulin have not been eliminated by the introduction of recombinant human insulin. Furthermore it demonstrates the importance of skin-biopsy-verified diagnoses and the relevance of differentiation between different types of insulin allergy.

Reprints: *Thomas Mandrup-Poulsen*, Steno Diabetes Center, Niels Steensens Vej 2, DK-2820 Gentofte. E-mail: tmpo@steno.dk

Antaget den 3. marts 2003.  
Steno Diabetes Center, Gentofte,  
H:S Rigshospitalet, Reumatologisk Klinik, RHIMA-Centret, og  
Amtssygehuset i Gentofte, Patologisk Institut.

**Litteratur**

1. Tuft L. Insulin hypersensitivity: immunologic considerations and case reports. *Am J Med Sci* 1928;176:707-20.
2. Mandrup-Poulsen T, Mølvig J, Pildal J et al. Leucocytoclastic vasculitis induced by subcutaneous injection of human insulin in a patient with Type 1 diabetes and essential thrombocytemia. *Diabetes Care* 2002;25:1-2.
3. Abdu TAM, Wilkins J, Yelland M et al. Generalised allergic reaction to human insulin. *Pract Diab Int* 2000;17:31-4.
4. DeShazo RD, Boehm TM, Kumar D et al. Dermal hypersensitivity reactions to insulin: correlations of three patterns to their histopathology. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:229-37.
5. Nagai T, Nagai Y, Tornizawa T et al. Immediate-type human insulin allergy successfully treated by continuous subcutaneous insulin infusion. *Intern med* 1997;36:575-8.