

Szubkután inzulinadagolás által kiváltott lokális amiloidózis – esettanulmány

Böröcz Attila dr.,¹ Kálmán Endre dr.,² Wittmann István dr.,¹ Kun Szilárd dr.¹

¹ Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, II. Belgyógyászati Klinika és Nephrológiai, Diabetológiai Centrum, Pécs

² Pécsi Tudományegyetem, Patológia Intézet, Pécs

Kulcsszavak

- inzulininjekció
- lokális amiloidózis

Összefoglalás

A szubkután inzulin indukálta lokális amiloidózis egy kevésbé ismert fajtája az amiloidózisnak. Ennek oka részben abban keresendő, hogy kevés irodalmi adat áll rendelkezésünkre, emiatt nem is gondolunk a megjelenésére. A betegünknel észlelt ismeretlen eredetű – először lipómának gondolt – szubkután duzzanat több lépésben történő diagnosztikája során eljutottunk a szövettani vizsgálatig, ami az amiloidózis ezen ritka fajtáját igazolta. További lépések történtek esetleges szisztémás amiloid-lerakódással járó betegség felderítésére, amelyek nem igazoltak erre utaló kóros eltérést a szervezetben, ezzel megerősítve a diagnózist. A jelen esetbemutatásunkban arra szeretnénk rávilágítani, hogy az amiloidózis számos egyéb formájával ellentétben ez az elváltozás nem befolyásolja a beteg életminőségét, azonban differenciáldiagnosztikai, illetve különböző terápiás aspektusból fontos ennek felismerése.

Key words

- insulin injection
- localized amyloidosis

Insulin injection-induced, localized subcutaneous amyloidosis – a case report

Subcutaneous insulin injection-induced, localized amyloidosis is a less well-known form of amyloidosis. This is partly due to the limited available literature, which leads to its often overlooked presentation. In our patient with a suspected lipoma

a subcutaneous mass was found that, through a multi-step diagnostic process, was confirmed by histological examination to be this rare localized form of amyloidosis. Further steps were taken to investigate any potential systemic amyloid deposition, which did not reveal other pathological deposits in the body, thus confirming our diagnosis. In this case report, we aim to highlight that, unlike many other forms of amyloidosis, this condition does not affect the patients quality of life however, recognition of this disease is important for differential diagnosis and various therapeutic considerations.

Az amiloidózis ritka betegség, alapja a fehérjék térszerkezetének zavara, melyet „misfolding”-nak is neveznek. A misfolding következtében az oldható fehérjékből oldhatatlan amiloid-fibrillumok képződnek, melyek lerakódnak különböző szervekben, a szervezet különböző pontjain, erek falában, bőrben.¹ Sokféle amiloidózis ismert, ezeknek beosztása többféle módon történhet. A klasszifikáció leggyakrabban az amiloid-fibrillumok szerkezete, illetve a prekursor protein alapján történik. Csoportosíthatjuk ezenkívül az alapján, hogy szisztémás vagy lokalizált betegségről van szó, öröklött vagy szerzett módon alakul ki, valamint a lerakódás sejthez való viszonya alapján lehet intra- vagy extracelulláris.²

A diagnosztika nehézségét a specifikus tünetek hiánya adja. Szívérítettség esetén szívelégtelenséget, ritmuszavarokat, veseérítettség esetén kóros, akár nefrotikus mértékű fehérjeürítést, veseelégtelenséget, perifériás idegrendszeri érintettség esetén polineuropátia tüneteit, trofikus zavarokat, illetve központi idegrendszeri érintettség esetén Alzheimer-kór tüneteit is észlelhetjük.^{3,4} Az amiloid-lerakódás kimutatására különböző képalkotó vizsgálatok is alkalmasak, mint például a pozitronemisziós tomográfia (PET-CT), illetve a szérum-amiloid P (SAP) komponens irányú szcintigráfia.²

A felsorolt diagnosztikai lépések fontos részét képezik az amiloidózis felismerésének, de definitív diagnózist leggyakrabban csak az érintett szervből vett biopszia adhat. A mintavétel történhet akár a veséből, a bőrből, a miokardiumból vagy a szubkután zsírszövetből is. A minta feldolgozása sarkalatos pontja a diagnózisnak.

A fénymikroszkopikus vizsgálat során amorf mintázatként ábrázolódnak az amiloid-depozitumok.

A lerakódások pozitív festődést mutatnak kongóvörös-festéssel, polarizált fénnel való reagáltatás esetén pedig típusos almazöld, kettősen törő mintázatot látunk. Immunhisztokémiai vizsgálat során meghatározhatjuk az amiloid pontos típusát, illetve elektronmikroszkópia során tovább pontosíthatjuk a diagnózist.⁵

Az amiloidózis terápiáját az szabja meg, hogy melyik típusával állunk szemben. A kezelés célja többféle lehet, mint például az előalak termelődésének csökkentése, az amiloid-fibrillumok lerakódásának gátlása vagy éppen a meglévő lerakódások feloldása, mobilizációja. Például az idegi vagy szívérítettséggel járó transztiretin (TTR) amiloidózis esetén a kóros fehérjetranszkripció csökkentését májtranszplantációval érhetjük el; a szisztémás könnyűlánc (AL) amiloidózis esetén összetett kemoterápia és őssejt-transzplantáció is szóba jöhet.^{6,7}

ESETBEMUTATÁS

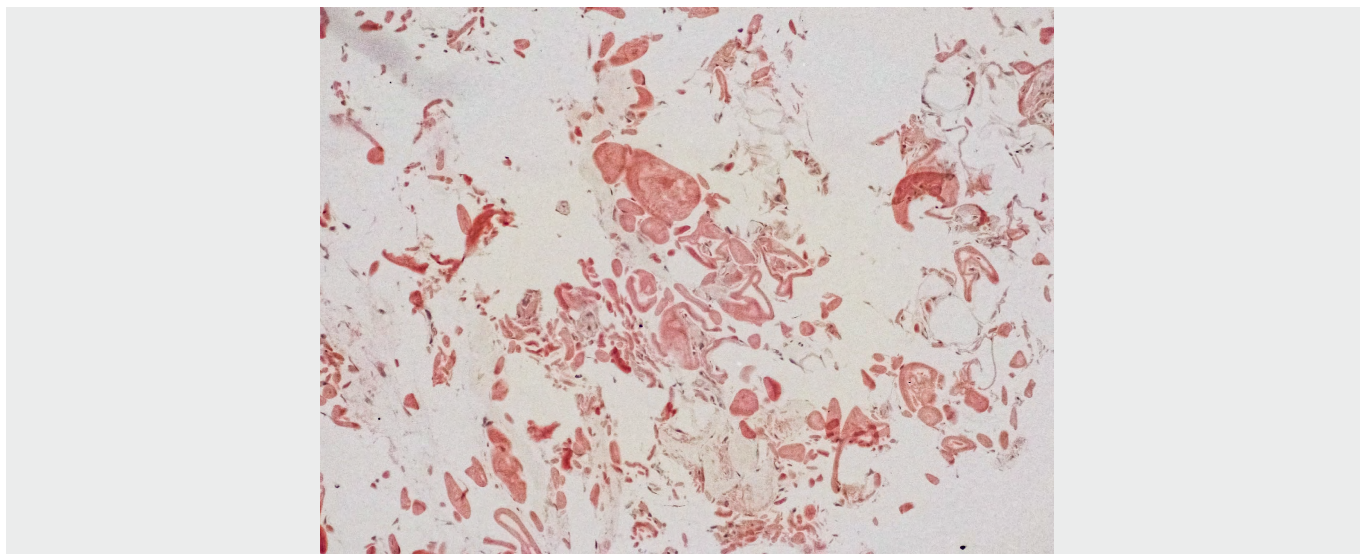
A 92 éves férfi beteg anamnézisében 2-es típusú cukorbetegség, ennek szövődményeként nefropátia, neuropátia, valamint ezek mellett magasvérnyomás-betegség, bal oldali vesetérfgoglalás és az orrszárnnyról eltávolított bazocelluláris karcinóma szerepel.

Betegünk cukorbetegség irányú terápiáját orális anti-diabetikus kezelés mellett humáninzulin-kezelés képezte, majd gyakori hipoglikémiák miatt 2016-tól inzulinanalóg-kezelésre tértünk át. Rövid hatású inzulinként aszpart inzulin, hosszú hatásúként először glargin, majd 2020 elejétől degludek inzulint alkalmaztunk. Orális antidiabetikumok, valamint intenzív inzulinterápia alkalmazása mellett szénhidrátháztartása rendezett volt.

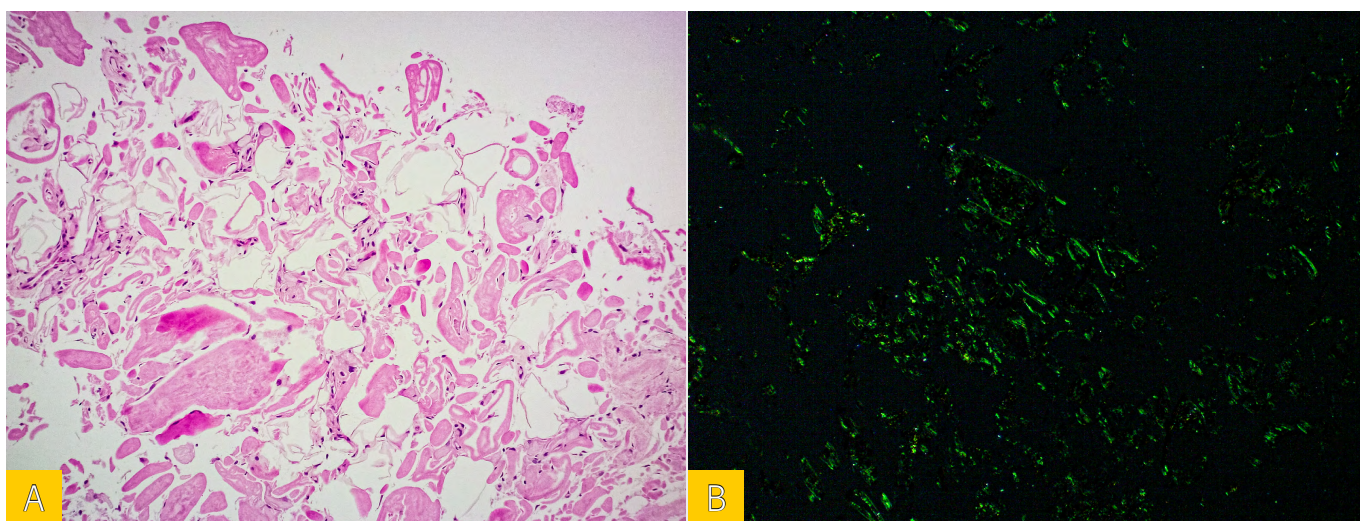
Klinikánkon tüdőgyulladás miatt hospitalizáltuk 2023 júniusában. Betegségének megfelelően antibiotikus kezelésben részesült, mely során a gyulladás megszűnt. Osztályos felvételekor a fizikális vizsgálat során a jobb bordaív alatt egy körülbelül 10×5 cm-es nagyságú, zsírnál kissé keményebb konzisztenciájú, környezetéhez nem kötött, nem fájdalmas duzzanatot észleltünk. A beteg elmondása

szerint korábban, körülbelül 2-3 hónapja vette észre először, azóta az elváltozás nem növekedett.

Az ultrahangvizsgálat a jobb oldalon, a bordaív alatt egy pontosan nem meghatározható, lipómára nem típusos képletet ábrázolt a subcutisban. Az ismeretlen képlet mintavételét javasolták, ezért intervenciós radiológiai konzultáció után megtörtént az ultrahangvezérelt



1. ábra. A szövettani feldolgozás – Kongóvörös-festés



2. ábra. A szövettani feldolgozás. A) hematoxin-eozin festés, B) polarizált fényben kettősen törő almazöld reakció

1. táblázat. Irodalmi áttekintés

Szerző	Közlés éve	Esetszám	Diabétesz típusa	Nem	Kor (év)	Inzulin típusa	Lokalizáció	Pozitivitás
Störkel S ⁸	1983	1	n. a.	na	n. a.	sertésinzulin	n. a.	kongóvörös, antiinzulin
Dische FE ⁹	1988	1	1-es	férfi	25	sertésinzulin, isophane inzulin	comb	kongóvörös, antiinzulin, peptidszekvenálás
Swift B ¹⁰	2002	1	1-es	férfi	34	n. a.	comb	kongóvörös, antiinzulin
Sahoo S ¹¹	2003	1	n. a.	férfi	54	n. a.	váll	kongóvörös, Diff-Quick
Albert SG ¹²	2007	1	1-es	férfi	59	NPH-inzulin, lizpro	hasfal	kongóvörös
Yumlu S ¹³	2009	4	1-es	férfi	33	humán, intermedier hatású, lassú hatású	bal kar	kongóvörös, antiinzulin
			2-es	nő	78	gyors hatású, intermedier hatású, kevert	hasfal	kongóvörös, antiinzulin
			1-es	nő	42	bovin	n. a.	kongóvörös, antiinzulin
Shikama Y ¹⁴	2009	1	n. a.	nő	60	intermedier hatású, gyors hatású	bal kar	kongóvörös, antiinzulin
Sie MPS ¹⁵	2010	1	2-es	férfi	48	humán, rekombináns	hasfal, bal kar	kongóvörös, antiinzulin
Kudo-Watanuki S ¹⁶	2012	1	n. a.	férfi	59	n. a.	hasfal	antiinzulin
Nandeesh B ¹⁷	2014	1	2-es	férfi	54	rekombináns inzulin	hasfal	kongóvörös, Schiff-sav
Bernández C ¹⁸	2015	2	n. a.	n. a.		gyors hatású, lassú hatású	inzulin beadásának helyei	kongóvörös, amiloid P, antiinzulin
Mangla A ¹⁹	2016	1	2-es	nő	50	koncentrált humán inzulin	hasfal	kongóvörös
Shiba M ²⁰	2016	1	2-es	nő	78	n. a.	hasfal	kongóvörös, antiinzulin
Hagiwara S ²¹	2017	1	2-es	nő	62	lizpro, glargin	hasfal	kongóvörös, Azan, antiinzulin
Mayhew JM ²²	2017	1	1-es	férfi	36	hosszú hatású, rövid hatású	mellkas	kongóvörös, retikulin

Katzman B ²³	2018	1	2-es	n. a.	n. a.	n. a.	hasfal	kongóvörös, antiinzulin
Sullivan A ²⁴	2018	1	2-es	nő	62	Humalog mix	hasfal	kongóvörös
Tanio N ²⁵	2018	9	1-es (4), 2-es (5)	6 férfi, 3 nő	27–73	ultrarövid hatású, hosszú hatású	hasfal	antiinzulin, direkt skarlátfestés, 4BS
Iwaya K ²⁶	2019	5	2-es	4 férfi, 1 nő	58–82	lizpro, glargin	hasfal	kongóvörös, antiinzulin, amiloid P
Nagase T ²⁷	2019	2	2-es	férfi	81	lizpro, glargin	hasfal	antiinzulin
Samlaska C ²⁸	2020	1	2-es	férfi	87	lizpro, glargin	hasfal	antiinzulin
Kranc CL ²⁹	2021	2	1-es	férfi	61	glargin, aszpart, lizpro	lábak, kar, hasfal	kongóvörös, antiinzulin
Aghigi M ³⁰	2022	1	1-es	férfi	39	reguláris és NPH inzulin	comb	kongóvörös
			2-es	nő	53	NPH inzulin	hasfal	kongóvörös
			1-es	férfi	59	Lantus, Humalog	hasfal	kongóvörös, antiinzulin

NPH: neutrális protamin Hagedom szerint

core-biopszia. A mintát szövettani feldolgozás céljából továbbküldtük a Patológiai Intézetbe.

A hisztológiai lelet alapján a szövetfragmentumban sajátos, lekerekített, változatos alakú, olykor centrumukban üreges, halvány eozinofil festődésű, nem kettősen törő anyag volt látható, mely vizenyős alapállományba ágyazódott. A környezetben körülöttük néhány fibrocitát, illetve zsírszövet-fragmentumot láttunk (1. ábra).

A minta kongóvörös-pozitív, almazöld kettősen törő amiloidnak bizonyult (2. ábra). Immunhisztokémia során inzulinellenes antitesttel reagáltatva enyhe pozitív eredményt adott. Összességében a lelet igazolta a szubkután inzulin kiváltotta amiloidózis fennállását.

További vizsgálatok történtek szisztémás amiloidózis kimutatására. A szív-, illetve hasi mágneses rezonanciavizsgálat nem igazolt a szervezetben máshol amiloid-lerakódást, ami alapján a diagnózisunk véglegesnek volt tekinthető.

MEGBESZÉLÉS

A lokális amiloidózis ezen formája ritkaságnak számít. Irodalmi áttekintés során összesen 25 közleményt találtunk ebben a témában, ebből 23 esettanulmány. Az első leírást 1983-ban Störkel és munkatársai adták.⁸ Azóta kevesebb mint 50 esetben fedezték fel ezt az eltérést.

A nemek aránya megközelítőleg egyenlő volt. A lokális amiloidózis felfedezésekor a betegek életkora teljesen változó, a legfiatalabb 25, míg a legidősebb páciens – a mi esetünk – 92 éves volt. A cukorbetegség típusa sem mutatott érdemi különbséget, mind az 1-es, mind a 2-es típusú diabetes mellitus körülbelül hasonló arányban fordult elő.

Az amiloid-lerakódás helye attól függött, hogy a beteg melyik régióba adta az inzulint. A legtöbb esetben ez a hasfal volt, de többen adták a comb, a kar területére; egy esetben a mellkasi régióban is leírták amiloidóma kialakulását.

Az előfordulás a korábbi eseteket áttekintve az inzulin fajtájától is teljesen független volt. Mind humán, mind inzulinanalóg-terápia mellett, mind intenzív-konzervatív, mind premix terápia mellett is kialakult a szubkután eltérés.

A szövettani minta feldolgozása, az amiloid-fibrillumok kimutatása az esetek legnagyobb százalékában – mint ahogy a mi esetünkben is láthattuk – kongóvörös-festéssel történt. Emellett az inzulin jelenlétét immunhisztokémia során is több esetben igazolták (1. táblázat).

KÖVETKEZTETÉS

A szubkután inzulinadás indukálta lokális amiloidózisról az esettanulmányunk alapján többféle következtetés vonható le. Egyrészt ritkán kerül felismerésre, mivel az elváltozás láttán egyéb, gyakrabban előforduló bőr alatti eltérésre gondolunk (pl. lipóma), ezért

nem történnek ez irányban további vizsgálatok. Másrészt pedig a megjelenése a beteg életminőségét nem befolyásolja, ám terápiás, illetve differenciáldiagnosztikai szempontból mégis van jelentősége. Előbbi esetén rendellenes inzulinfelszívódás miatt a beteg szénhidrátháztartását kedvezőtlenül befolyásolhatja, amennyiben a beadás helyének változtatását mellőzi. Utóbbi tekintetben pedig a különböző bőrtumorkok kapcsán felmerülő diagnosztikában lehet érdemi súlya a jelenségnek. A kóros amiloid-lerakódás megelőzésében a legfontosabb tényező a betegek oktatása. A részletes edukáció elmaradása esetén az inzulininterápia gyakoriságának növekedésével párhuzamosan az inzulin indukálta noduláris amiloidózis elterjedése is nőni fog.

IRODALOMJEGYZÉK

- Muchtar E, Dispenzier A, Magen H, et al.: Systemic amyloidosis from A (AA) to T (ATTR): a review. *J Intern Med* 2021; 289(3): 268-292. doi:10.1111/joim.13169
- Wechelaker AD, Gillmore JD, Hawkins PN: Systemic amyloidosis. *Lancet* 2016; 387(10 038): 2641-2654. doi:10.1016/S0140-6736(15)01274-X
- Chee CE, Lacy MQ, Dogan A, et al.: Pitfalls in the diagnosis of primary amyloidosis. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2010; 10(3): 177-180. doi:10.3816/CLML.2010.n.027
- Vaxman J, Gertz M: When to Suspect a Diagnosis of Amyloidosis. *Acta Haematol* 2020; 143(4): 304-311. doi:10.1159/000506617
- Fernández de Larrea C, Verga L, Morbini P, et al.: A practical approach to the diagnosis of systemic amyloidosis. *Blood* 2015; 125(14): 2239-2244. doi:10.1182/blood-2014-11-609883
- Benson MD: Liver transplantation and transthyretin amyloidosis. *Muscle Nerve* 2013; 47(2): 157-162. doi:10.1002/mus.23521
- Sanchorawaka V, Boccadoro M, Gertz M, et al.: Guidelines for high dose chemotherapy and stem cell transplantation for systemic AL amyloidosis: EHA-ISA working group guidelines. *Amyloid* 2022; 29(1): 1-7. doi:10.1080/13506129.2021.2002841
- Störkel S, Schneider HM, Müntefering H, et al.: Iatrogenic, insulin-dependent, local amyloidosis. *Lab Invest* 1983; 48(1): 108-111.
- Dische FE, Wernstedt C, Westermarck GT, et al.: Insulin as an amyloid fibril protein at sites of repeated insulin injections in a diabetic patient. *Diabetologia* 1988; 31(3): 158-161. doi:10.1007/BF00276849
- Swift B: Examination of insulin injection sites: an unexpected finding of localized amyloidosis. *Diabet Med* 2002; 19(10): 881-882. doi:10.1046/j.1464-5491.2002.07581.x
- Sahoo S, Reeves W, DeMay RM: Amyloid tumor: a clinical and cytomorphologic study. *Diagn Cytopathol* 2003; 28(6): 325-328. doi:10.1002/dc.10296
- Albert SG, Obadiah J, Parseghian SA, et al.: Severe insulin resistance associated with subcutaneous amyloid deposition. *Diabet Res Clin Pract* 2007; 75(3): 374-376. doi:10.1016/j.diabres.2006.07.013
- Yumlu S, Barany R, Eriksson M, et al.: Localized insulin-derived amyloidosis in patients with diabetes mellitus: a case report. *Hum Pathol* 2009; 40(11): 1655-1660. doi:10.1016/j.humpath.2009.02.019
- Shikama Y, Kitazawa J, Yagihashi N, et al.: Localized amyloidosis at the site of repeated insulin injection in a diabetic patient. *Intern Med* 2010; 49(5): 397-401. doi:10.2169/internalmedicine.49.2633
- Sie MP, van der Wiel HE, Smedts FM, et al.: Human recombinant insulin and amyloidosis: an unexpected association. *Neth J Med* 2010; 68(3): 138-140.
- Kudo-Watanuki S, Kurihara E, Yamamoto K, et al.: Coexistence of insulin-derived amyloidosis and an overlying acanthosis nigricans-like lesion at the site of insulin injection. *Clin Exp Dermatol* 2013; 38(1): 25-29. doi:10.1111/j.1365-2230.2012.04373.x
- Nandeesh B, Rajalakshmi T, Shubha B: Cutaneous amyloidosis and insulin with coexistence of acanthosis nigricans. *Indian J Pathol Microbiol* 2014; 57(1): 127-129. doi:10.4103/0377-4929.130920
- Bernárdez C, Schärer L, Molina-Ruiz AM, et al.: Nodular amyloidosis at the sites of insulin injections. *J Cutan Pathol* 2015; 42(7): 496-502. doi:10.1111/cup.12501
- Mangla A, Kim G, Agarwal N, et al.: Localized insulin amyloidosis with use of concentrated insulin: a potential complication. *Diabet Med* 2016; 33(12): e32-e35. doi:10.1111/dme.13137
- Shiba M, Kitazawa T: Progressive insulin-derived amyloidosis in a patient with type 2 diabetes. *Case Rep Plast Surg Hand Surg* 2016; 3(1): 73-76. doi:10.1080/23320885.2016.1247650
- Hagiwara S, Taneda S, Fukumoto T, et al.: Localized Subcutaneous Insulin-Derived Amyloidosis Excised after Evaluation Using Ultrasonography in a Patient with Type 2 Diabetes Mellitus. *Case Rep Endocrinol* 2017; 2017: 3985214. doi:10.1155/2017/3985214
- Mayhew JM, Alan T, Kalidindi V, et al.: Isolated insulin-derived amyloidoma of the breast. *BMJ Case Rep* 2017; 2017: bcr2017219491. doi:10.1136/bcr-2017-219491
- Katzman BD, Traum P, Medline PB: New histologic finding of amyloid insulin bodies at an insulin injection site in a patient with diabetes. *Am J Dermatopathol* 2018; 40(7): 527-530. doi:10.1097/DAD.0000000000001052

24. Sullivan CA, Gedik R, Haddady S: An atypical presentation of insulin amyloidosis: an uncommon but important complication of insulin therapy. *AACE Clin Case Rep* 2018; 4(1): 80-83. doi:10.4158/EPI171865.CR
25. Tanio N, Nozaki T, Matsusako M, et al.: Imaging characteristics of subcutaneous amyloid deposits in diabetic patients: the "insulin ball". *Skeletal Radiol* 2018; 47(1): 85-92. doi:10.1007/s00256-017-2749-8
26. Iwaya K, Zako T, Fukunaga J, et al.: Toxicity of insulin-derived amyloidosis: a case report. *BMC Endocr Disord* 2019; 19(1): 61. doi:10.1097/DAD.0000000000001052
27. Nagase T, Iwaya K, Iwaki Y, et al.: Insulin-derived amyloidosis and poor glycemic control: a case series. *Am J Med* 2014; 127(5): 450-454. doi:10.1016/j.amjmed.2013.10.029
28. Samlaska C, Reber S, Murry T: Insulin-derived amyloidosis: the insulin ball, amyloidoma. *JAAD Case Rep* 2020; 6(4): 351-353. doi:10.1016/j.jdc.2020.02.011
29. Kranc CL, Wagner R, Joy NM, et al.: Cutaneous insulin-derived amyloidosis presenting as hyperkeratotic nodules. *Cutis* 2021; 107(1): E6-E9. doi:10.12788/cutis.0161
30. Aghighi M, Linos K: Insulin-induced amyloidosis in a diabetic patient. *J Cutan Pathol* 2022; 49(10): 845-849. doi:10.1111/cup.14087