

LIPOATROFIA LOCALIZZATA DA INSULINA IN BAMBINA DI 8 ANNI

Ali A., Nicholls I., Zidan A., Kanji A.

St John's Institute of Dermatology, Guy's and St Thomas' NHS Foundation Trust, London, UK

Parole chiave Insulina, lipodistrofia, autoimmunità, diabete mellito, bambino.

Caso clinico. Una bambina caucasica di 8 anni, con una storia medica di diabete mellito di tipo 1 e vitilagine, diagnosticati rispettivamente all'età di 6 e 3 anni, si è presentata con una storia di depressioni cutanee asintomatiche presenti da 4 mesi. Le depressioni cutanee si erano inizialmente sviluppate sulle regioni latero-superiori delle braccia e successivamente sembravano estendersi ad altre aree, incluse le superfici laterali delle cosce e la parte inferiore dell'addome. Queste aree corrispondevano ai siti di applicazione della sua pompa insulinica. Il suo diabete era stato inizialmente gestito con Humalog e Lantus, e successivamente con Fiasp tramite pompa insulinica continua. Portava inoltre un monitor glicemico continuo. Nella storia familiare era riferita una malattia tiroidea nella nonna paterna, in assenza di ulteriori dettagli.

L'esame obiettivo mostrava due depressioni cutanee di circa 2–3 cm sulla superficie laterale di entrambe le braccia (Fig. 1, 2). Alterazioni simili, sebbene più lievi, erano presenti sull'addome inferiore e sulla superficie laterale delle cosce (Fig. 3). Alla palpazione in tali sedi si apprezzava una perdita del tessuto adiposo sottocutaneo.

Gli esami ematici mostravano un controllo glicemico scarso (HbA1c 70 mmol/mol), con forti evidenze di diabete autoimmune, tra cui livelli marcatamente elevati di anticorpi anti-GAD – >2000 UI/mL (0-9 UI/mL) – e una debole positività degli anticorpi anti-cellule delle isole pancreatiche. Gli anticorpi anti-tireoperossidasi erano elevati – 402 UI/mL (0-60 UI/mL) – con TSH normale. Gli anticorpi anti-cellule parietali gastriche erano positivi, mentre gli anticorpi anti-fattore intrinseco erano negativi e i livelli di vitamina B12/folati risultavano normali. Lo screening per malattie autoimmuni del tessuto connettivo mostrava ENA elevati – 3.4 U/mL (<0.7 U/mL) –, con anticorpi U1RNP aumentati – 13 U/mL (0-5 U/mL) –. ANA Hep-2, dsDNA e CK erano nei limiti della norma. Una valutazione approfondita da parte della reumatologia pediatrica non ha rilevato alcuna evidenza di connettività.

L'imaging ecografico del sito di depressione cutanea sul braccio destro ha rivelato una carenza focale di tessuto adiposo sovrastante il muscolo. La larghezza di questa carenza di grasso era di circa 3-4 cm, senza aree focali di infiammazione. Il muscolo sottostante appariva normale. L'ecografia della parete addominale anteriore inferiore sinistra e destra non mostrava alcuna carenza di grasso sottocutaneo e risultava per il resto normale.

È stata eseguita una biopsia punch da 5 mm sulla coscia laterale sinistra 6 giorni dopo l'applicazione della pompa insulinica in quell'area. Le sezioni della biopsia (Fig. 4) mostravano ipercheratosi su un'epidermide lievemente acantosica. Nel derma superficiale e reticolare era presente un lieve infiltrato infiammatorio linfoistocitario perivascolare e periecrino. La principale alterazione patologica consisteva in adipociti di dimensioni variabili, alcuni dei quali apparivano più piccoli e con contorni irregolari e frastagliati. In alcune aree del tessuto adiposo sottocutaneo si osservava un aumento della vascolarizzazione. La colorazione PAS era negativa per elementi fungini e la membrana basale non risultava ispessita. Questi reperti istologici erano compatibili con la diagnosi clinica di lipoatrofia.

Il regime insulinico della paziente è stato modificato dal team endocrinologico, sostituendo Fiasp (insulina aspart) con Apidra (insulina glulisina), mantenendo comunque l'infusione sottocutanea continua di insulina (CSII). Dopo questo cambiamento, le depressioni cutanee precedentemente visibili

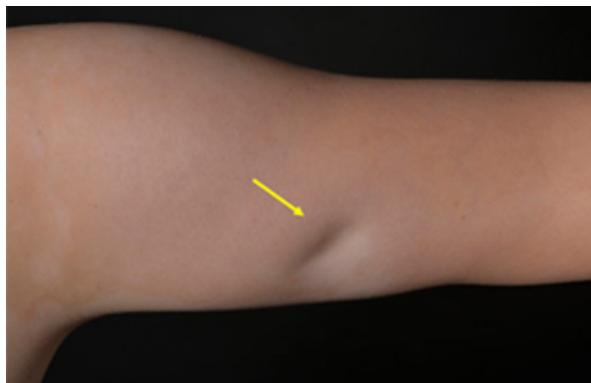


Fig. 1

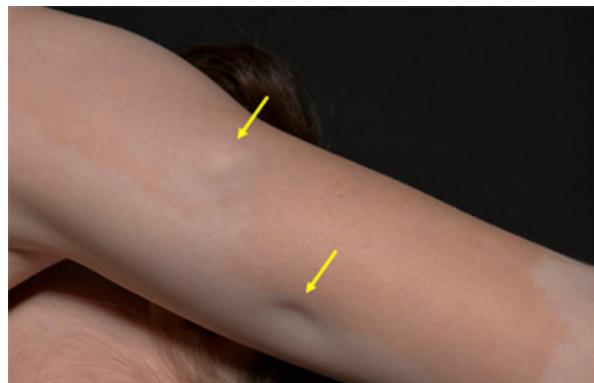


Fig. 2

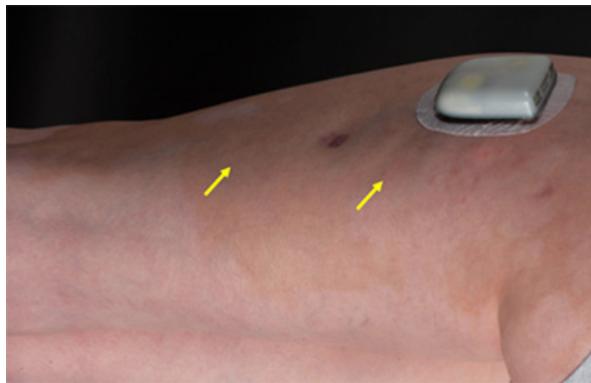


Fig. 3

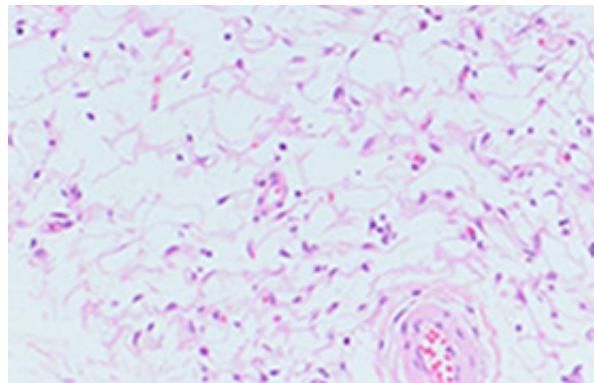


Fig. 4

Fig. 1, 2, 3, 4: Lipoatrofia localizzata da insulina: aree cutanee depresse sulla superficie laterale delle braccia (Fig. 1, 2) e delle cosce, dove sono presenti depressioni più modeste (Fig. 3). L'istologia, eseguita in un'area dove era stata applicata 6 giorni prima una pompa insulinica, mostra adipociti di dimensioni variabili, alcuni dei quali appaiono più piccoli e con contorni irregolari e frastagliati (Fig. 4, EE 40x).

hanno mostrato un miglioramento graduale e non sono comparse nuove aree di lipoatrofia. Inoltre, il controllo glicemico della paziente è migliorato, come evidenziato dalla riduzione dell'HbA1c da 70 mmol/mol a 63 mmol/mol.

Discussione. Questo caso illustra una presentazione rara ma clinicamente significativa di lipoatrofia indotta da insulina in una paziente pediatrica con diabete mellito di tipo 1 e malattia autoimmune sottostante. La diagnosi è stata confermata dalla distribuzione clinica delle lesioni corrispondente ai siti di infusione della pompa insulinica, dall'evidenza di perdita di grasso sottocutaneo all'imaging e dai reperti istopatologici di degenerazione degli adipociti e infiammazione perivascolare — caratteristiche tipiche della lipoatrofia (5) —.

Si ritiene che la patogenesi della lipoatrofia indotta da insulina sia di natura immunologica. Studi iniziali suggeriscono che la deposizione di immunocomplessi nei siti di iniezione provochi distruzione localizzata degli adipociti. Studi più recenti indicano inoltre che reazioni di ipersensibilità all'insulina possono attivare macrofagi, causare infiammazione citochino-mediata e successiva perdita di tessuto adiposo (1, 6). In questo caso, la distribuzione della lipoatrofia esclusivamente nei siti di infusione parla a favore di una risposta immunitaria localizzata piuttosto che di lipodistrofia sistemica.

La storia della paziente di comorbidità autoimmuni, tra cui vitilagine, elevati anticorpi tiroidei e anti-cellule parietali, nonché anticorpi U1RNP aumentati, suggerisce una predisposizione alla disregolazione immunitaria (1).

Sebbene l'incidenza della lipoatrofia sia diminuita con il miglioramento delle tecniche di purificazione dell'insulina e con le nuove formulazioni, continuano a verificarsi casi che possono compromettere il controllo glicemico (3, 4). Le pompe CSII possono aggravare il problema a causa dell'esposizione ripetuta del tessuto sottocutaneo a concentrazioni elevate di particolari analoghi insulinici. In questo caso, l'uso di Fiasp (insulina aspart) potrebbe aver contribuito alla condizione, con graduale risoluzione delle lesioni dopo il passaggio ad Apidra – insulina glulisina – (4, 6).

Il ruolo dello zinco nelle formulazioni insuliniche è particolarmente rilevante. Lo zinco viene regolarmente aggiunto a molte formulazioni di insulina – incluse Fiasp, Novorapid, Humalog, Lantus e Levemir – per stabilizzare la molecola e prolungarne la durata d'azione. Tuttavia, le insuline contenenti zinco sono state implicate nello sviluppo di lipoatrofia. La loro maggiore persistenza nel tessuto sottocutaneo può causare un'esposizione locale prolungata, aumentando il rischio di danno adiposo mediato dal sistema immunitario (7). Un piccolo studio randomizzato controllato (n = 14) ha dimostrato una riduzione statisticamente significativa del numero e delle dimensioni delle lesioni atrofiche nei pazienti che hanno sostituito insuline contenenti zinco con insulina glulisina, una formulazione priva di zinco (6). L'insulina glulisina ha inoltre mostrato un profilo farmacocinetico favorevole e un buon controllo glicemico postprandiale in popolazioni pediatriche, rafforzando il suo ruolo come alternativa valida nei pazienti affetti da lipoatrofia (8).

La gestione della lipoatrofia indotta da insulina rimane multifattoriale. Le strategie preventive includono la rotazione regolare dei siti di iniezione o infusione e un'attenta ispezione della cute (2). Per la lipoatrofia già stabilita, terapie emergenti hanno mostrato risultati promettenti. Le tecniche laser, in particolare il laser CO₂ frazionato combinato con radiofrequenza, si sono rivelate utili nel promuovere il rimodellamento dermico e la rigenerazione del tessuto adiposo (9). Interventi farmacologici come la co-somministrazione di desametasone con l'insulina (10), il prednisone orale a basse dosi (11) e il cromoglicato di sodio topico o orale, sono stati segnalati come potenzialmente efficaci nel ridurre i sintomi e favorire la guarigione.

I clinici dovrebbero mantenere un alto livello di sospetto nei bambini con malattie autoimmuni che presentano perdita localizzata di grasso nei siti di infusione o iniezione. Questo caso evidenzia inoltre l'utilità diagnostica della biopsia cutanea per confermare la lipoatrofia ed escludere cause alternative, come malattie del tessuto connettivo o pannicoliti. Infine, il nostro caso contribuisce alla letteratura su questo argomento fornendo ulteriori evidenze che un passaggio da insuline contenenti zinco a insulina glulisina può essere benefico nella gestione della lipoatrofia indotta da insulina.

Conclusione. Il riconoscimento precoce della lipoatrofia indotta da insulina è essenziale per prevenirne la progressione e mitigare il rischio di assorbimento insulinico imprevedibile e di scarso controllo glicemico.

Conflitti d'interesse

Gli autori dichiarano l'assenza di conflitti d'interesse.

Corrispondenza a:

Alpa Kanji, MD

Guy's Hospital, Dermatology Department, Counting House,
Great Maze Pond, London, SE1 9RT
e-mail: alpa.kanji@nhs.net

Bibliografia

- 1) Kordonouri O, Biester T, Schnell K, et al. Lipoatrophy in children with type 1 diabetes: an increasing incidence? *J Diabetes Sci Technol.* 2015;9(2):206-8.
- 2) Kirmizigül H, Şentürk SG. Prevalence of lipohypertrophy and lipoatrophy in individuals with type 2 diabetes and determination of associated risk factors. *Makara J Health Res,* 2024;28(3):174-9.
- 3) Elsayed S, Soliman AT, De Sanctis V, et al. Insulin-induced lipodystrophy and predisposing factors in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus (T1DM) in a tertiary care Egyptian center. *Acta Biomed.* 2023;94(3):e2023078.
- 4) Singha A, Bari R, Bhattacharjee R, et al. Insulin aspart-induced lipoatrophy treated successfully with glucocorticoid injection. *AACE Clin Case Rep.* 2017;3(3):e187-9.
- 5) Sackey AH. Injection-site lipoatrophy. *N Engl J Med.* 2009;361(19):e41.
- 6) Kordonouri O, Biester T, Weidemann J, et al. Lipoatrophy in children, adolescents and adults with insulin pump treatment: Is there a beneficial effect of insulin glulisine? *Pediatr Diabetes.* 2020;21(7):1285-91.
- 7) Vogelenzang EH. Effect of zinc on the iodine-consuming power of insulin. *Nature.* 1939;143(3613):161.
- 8) Cemeroglu AP, Kleis L, Wood A, et al. Comparison of the effect of insulin glulisine to insulin aspart on breakfast postprandial blood glucose levels in children with type 1 diabetes mellitus on multiple daily injections. *Endocr Pract.* 2013;19(4):614-9.
- 9) Xatzipsalti M, Alvertis H, Vazeou A. Laser treatment for lipoatrophy in children with diabetes type 1. *Diabetol Int.* 2021;13(2):452-5.
- 10) Kumar O, Miller L, Mehtalia S. Use of dexamethasone in treatment of insulin lipoatrophy. *Diabetes.* 1977;26(4):296-9.
- 11) Chantelau EA, Praetor R, Praetor J, Poll LW. Relapsing insulin-induced lipoatrophy, cured by prolonged low-dose oral prednisone: a case report. *Diabetol Metab Syndr.* 2011;3(1)33.