

Notas clínicas

Hipoglucemia por hiperinsulinismo endógeno autoinmune. A propósito de un caso y revisión de la bibliografía

J.A. CHENA, D. BERNAL, A. ZURUTUZA, M. FERRER
y C. BELTRÁN

*Hospital General San Jorge. Centro de Salud Perpetuo Socorro.
Huesca.*

La hipoglucemia por hiperinsulinismo endógeno tiene su origen principal en los tumores pancreáticos y extrapancreáticos. En los últimos años asistimos al incremento de las causas autoinmunes, cuya etiología reconoce la presencia de anticuerpos específicos dirigidos contra la insulina, su receptor, e incluso la propia célula beta. Son producidos en el curso de otras enfermedades autoinmunes y están relacionados con las mismas y/o con fármacos empleados en su tratamiento (destacando aquellos que contienen el grupo sulfhidrilo), que alterarían de algún modo la molécula de insulina confiriéndole mayor inmunogenicidad y disminuyendo, a la vez, su actividad biológica.

El escaso número de publicaciones en la bibliografía mundial, y el hecho de que la gran mayoría se haya descrito en razas orientales, así como su fuerte correlación con determinado sistema HLA, sugieren la existencia de un componente genético predisponente.

Describimos un caso de hipoglucemia por hiperinsulinismo endógeno, en el que descartamos origen tumoral y hallamos valores elevados de insulina y péptido C junto con una alta tasa de anticuerpos antiinsulina, coincidiendo con el tratamiento con metimazol para una enfermedad de Graves, cuadro que mejora espontáneamente y desaparece tras suprimir el fármaco. Aunque coincide con el cuadro de síndrome autoinmune de insulina descrito inicialmente por Hirata, existen particularidades que le confieren especial interés: por una parte, la etnia y un sistema HLA diferente del referido por dicho autor; por otra, una tasa de insulina libre muy elevada si la comparamos con la hallada en la mayoría de los casos y, por último, la coexistencia de anticuerpos anti-GAD que permanecen positivos tras la normalización de los parámetros clínicos y biológicos, y que sugieren la posibilidad de aparición futura de una diabetes mellitus.

Palabras clave: Hipoglucemia autoinmune. Síndrome autoinmune por insulina. Grupo sulfhidrilo. Insulina.

HYPOGLYCEMIA DUE TO ENDOGENOUS HYPERINSULINISM. CASE REPORT AND REVIEW OF THE LITERATURE

Hypoglycemia due to endogenous hyperinsulinism is mainly caused by pancreatic and extrapancreatic tumors. In the last few years, autoimmune causes have increased, the etiology of which recognizes the presence of specific antibodies against insulin, its receptor and even its beta cell. These are produced in the course of other autoimmune diseases and are related to them and/or to drugs used in their treatment (especially those containing the sulfhydryl group), which somehow alter the insulin molecule, conferring it with greater immunogenicity and simultaneously diminishing its biological activity.

The few reports published in the world literature, the fact that most cases have been described in oriental races and the strong correlation with certain HLA systems, suggest the existence of a predisposing genetic component.

In our case of hypoglycemia due to endogenous hyperinsulinism, tumoral origin was ruled out and high insulin and C peptide levels were found, together with a high titer of anti-insulin antibodies. These findings coincided with methimazole treatment for Graves' disease. Hypoglycemia spontaneously improved and disappeared on withdrawal of the drug. Although the hypoglycemia coincided with clinical findings of insulin autoimmune syndrome, first described by Hirata, there were certain features of special interest: firstly, the etiology and HLA system differed from those reported by Hirata; the free insulin titer was exceptionally high compared with that found in most cases and, finally, the coexistence of anti-GAD antibodies remained positive after normalization of clinical and biological parameters. This suggested the possible future development of diabetes mellitus with the same autoimmune etiology as the disease causing the case reported herein.

Key words: Autoimmune hypoglycemia. Insulin autoimmune syndrome. Sulfhydryl group. Insulin.

La etiología más frecuente de la hipoglucemia por hiperinsulinismo en el adulto es farmacológica, debida a la administración de insulina o antidiabéticos orales; en segundo lugar, se halla la denominada (y discutida) hipoglucemia reactiva, y como tercera causa en incidencia los tumores productores de insulina (insulinoma, ne-

Correspondencia: Dr. J.A. Chena.
Unidad de Endocrinología. Hospital General San Jorge.
Avda. Martínez Velasco, 36. 22004 Huesca.

Manuscrito recibido el 9-7-2001; aceptado para su publicación el 26-11-2001.

Chena JA, et al. Hipoglucemia por hiperinsulinismo endógeno autoinmune.
A propósito de un caso y revisión de la bibliografía

sidioblastosis), o de sustancias que actúan como ella, denominadas *insulin-like*, y que son producidas por tumores de origen mesenquimatoso. Aunque pueden hallarse títulos bajos de anticuerpos antiinsulina en el curso de otras enfermedades autoinmunes¹, en los últimos años asistimos a un aumento en la incidencia de cuadros hipoglucémicos causados por anticuerpos específicos contra la insulina, su receptor, o la propia célula beta, y que se agrupan en el denominado síndrome autoinmune por insulina (SAI)^{2,3}. En la mayoría de ellos se puede demostrar la coexistencia de otra enfermedad autoinmune, y en muchos de los casos se debe al fármaco empleado para su tratamiento, especialmente si contiene el grupo sulfhidrilo en su molécula⁴. A continuación se describe un caso de hipoglucemia por hiperinsulinismo endógeno, en el curso de una enfermedad de Graves tratada con metimazol, y se matizan las características especiales y diferenciales del mismo.

CASO CLÍNICO

Mujer de 36 años, que es remitida a la consulta de endocrinología hospitalaria desde atención primaria al presentar un cuadro clínico compatible con hiperfunción tiroidea.

La paciente no refiere antecedentes familiares de diabetes, enfermedades autoinmunes, etnia oriental ni hábitos tóxicos. Es de raza caucásica y tiene antecedentes personales de amigdalectomía, adenoidectomía e insuficiencia venosa de las extremidades inferiores; no toma fármacos ni existen antecedentes psiquiátricos.

En la exploración clínica destaca un bocio difuso de consistencia elástica, un discreto exoftalmos bilateral, con signos de Graefe y Moebius negativos, un signo de Hall positivo, manos calientes con hipersudación y temblor de finas oscilaciones, y un edema pretibial. Peso: 55 kg; talla: 156 cm; IMC: 24 kg/m²; PA: 140/80 mm/Hg; FC: 116 lat/min. No se palpan masas ni visceromegalias y no existe vitíligo, acantosis nigricans ni rasgos acromegaloides. La pigmentación es normal. Se realiza analítica general, en la que destaca una concentración de colesterol de 144 mg/dl, siendo el resto de bioquímica y hemograma normales (glucemia 92 mg/dl), y estudio hormonal con T4 libre > 6 ng/dl y TSH < 0,001 μU/ml. La TBII es de 36,6 U/l, y la gammagrafía tiroidea muestra un bocio difuso hipercaptante (fig. 1), que confirma enfermedad de Graves-Basedow. Se instauro tratamiento con 45 mg/día de metimazol y 20 mg/8 h de propranolol.

A las 3 semanas de iniciado el tratamiento farmacológico aparece progresivamente un cuadro compatible con neuroglucopenia (irritabilidad y confusión), fundamentalmente en ayunas y posprandial tardío, que mejoraba con la ingestión, y se constata una glucemia capilar 5 h después del desayuno de 24 mg/dl durante uno de los episodios, por lo que se procede a ingreso para estudio de hipoglucemia. No refería clínica adrenérgica.

En la bioquímica destacaba glucemia basal de 48 mg/dl en el momento de iniciar el estudio y VSG de 97 mm en la primera hora, siendo el resto de bioquímica y hemograma normales. El estudio hormonal basal, en ausencia de hipoglucemia clínica demostró una normalidad plasmática de LH, FSH, PRL, ACTH, cortisol basal, calcitonina, PTH, GH, IGF-I e IGF-BP-3, así como cortisol libre, 5-HIAA, se-

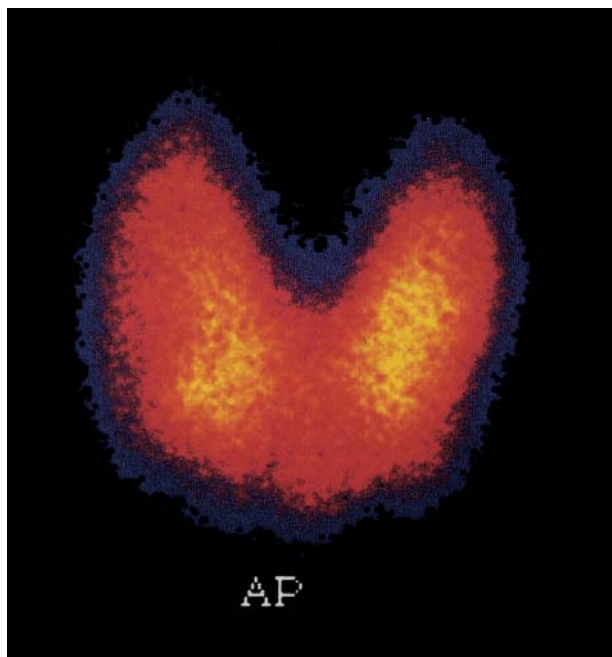


Fig. 1. Gammagrafía tiroidea-enfermedad de Graves-Basedow.

rotonina, catecolaminas y metanefrinas urinarias, con T4 libre: 1,34 ng/dl, TSH: 0,001 μU/ml, insulina por RIA de doble anticuerpo: 398 μU/ml (< 35), péptido C por RIA: 8 ng/ml (0,5-3), cociente insulina/glucosa de 8,29 y proinsulina por inmunoensayo: 3,3 pmol/l (< 6). Las determinaciones de insulina y péptido C se realizaron sin pretratamiento del suero con PEG.

El estudio de autoanticuerpos demostró la presencia de anticuerpos antitiroglobulina normales, anti-TPO: > 1.000 U/ml, antiinsulina en porcentaje de fijación por métodos radioisotópicos y pretratamiento de la muestra con PEG: 17% (< 8) y anti-GAD (método ELISA cualitativo *in vitro*) positivos. El estudio de HLA informó de *locus C*: CW3, *locus DR*: DRB1*04 DRB4* y *locus DQ*: DQB1*03. Tras un test de ayuno prolongado no se consigue provocar síntomas de hipoglucemia (previamente se había suspendido el propranolol), con glucemia de 41 mg/dl, insulinemia de 55,2 μU/ml y péptido C de 2,9 ng/ml, por lo que se realiza un test de supresión de péptido C, alcanzándose glucemia de 22 mg/dl y péptido C < 0,6 ng/ml, con síntomas adrenérgicos y neuroglucopénicos. La TC abdominal no reveló ninguna masa pancreática ni en otras localizaciones. Los valores de sulfonilureas urinarios de primera y segunda generación por cromatografía líquida de alta resolución fueron negativos.

Descartado insulinoma (proinsulina, test de supresión de péptido C y TC abdominal normales) y otros tumores extra-pancreáticos productores de factores hipoglucemiantes, la sospecha diagnóstica orienta hacia una enfermedad de Graves de la célula beta (por exclusión), o hacia una enfermedad de Hirata. Se decide mantener el mismo fármaco anti-tiroideo con rápida reducción de dosis ante la buena respuesta clínica y analítica, desapareciendo la clínica hipofuncional tiroidea y la hipoglucémica en los primeros 30 días, procediendo a supresión completa del metimazol a los 12 meses de iniciado el tratamiento, al presentar valores normales de T4 libre, TSH y TBII.

Chena JA, et al. Hipoglucemia por hiperinsulinismo endógeno autoinmune. A propósito de un caso y revisión de la bibliografía

En los sucesivos controles se objetiva una progresiva mejoría de los síntomas, sin volver a presentar en ningún momento clínica hipoglucémica ni glucemias por debajo de 80 mg/dl. Actualmente la paciente se halla asintomática, tras 24 meses de evolución y 12 meses sin tratamiento farmacológico. Los valores de insulina y péptido C se normalizaron por completo en torno a los 6 meses y persisten normales, así como la VSG. Se determinaron nuevamente anticuerpos antiinsulina, con valores del 7,8%. Los anticuerpos anti-GAD permanecen positivos.

DISCUSIÓN

La causa más frecuente de hipoglucemia por exceso de insulina es la producida por antidiabéticos orales e insulina exógena, seguida de la discutible hipoglucemia reactiva y los casos de hiperinsulinismo endógeno por tumores (insulinoma y tumores extrapancreáticos productores de factores *insulin-like*). Una causa inusual, pero con una incidencia cada vez mayor, es la producida por fenómenos autoinmunes contra la insulina, su receptor o la propia célula beta, conocido como síndrome autoinmune por insulina (SAI).

Aunque se ha descrito la existencia de anticuerpos antiinsulina a títulos bajos en las enfermedades autoinmunes tiroideas (en torno al 15% de tiroiditis de Hashimoto y enfermedad de Graves), habitualmente no superan el 8% en porcentaje de fijación ni son causa de hipoglucemia¹. La hipoglucemia debida a anticuerpos antiinsulina de origen autoinmune fue descrita por Hirata en 1970², y denominada por el mismo autor como *insulin autoimmune syndrome* (IAS) en 1972³. En 1974 se relaciona con la enfermedad de Graves, y en 1983 con el uso de metimazol⁴. En una revisión de 1994 sobre 197 pacientes con hipoglucemia por anticuerpos antiinsulina, Hirata constata que 85 de ellos habían recibido previamente medicación que contenía el grupo sulfidrilo: el 31,5% remitió en el primer mes (de ellos el 82% de forma espontánea) y únicamente el 6% permaneció durante un período superior a 12 meses⁵. En la bibliografía médica se encuentran descritos más de 200 casos en Japón, y 29 en el resto del mundo, la mayoría en etnias orientales, y sólo 9 de ellos en Europa^{6,7}. No hemos hallado ninguna descripción en España, por lo que éste sería el primer caso comunicado en nuestro país. El dato patognomónico para el diagnóstico de hipoglucemia por anticuerpos antiinsulina es el hallazgo de concentraciones elevadas de dichos anticuerpos en plasma, en presencia de hiperinsulinismo endógeno y una vez descartada con seguridad la inyección subrepticia de insulina que pueda dar origen a estos anticuerpos.

La enfermedad de Hirata se ha relacionado con la presencia de otras alteraciones autoinmunes, como la enfermedad de Graves, la artritis reumatoide y el lupus eritematoso sistémico, así como con diversas sustancias con grupos sulfidrilo (metimazol, carbimazol, penicilamina, hidralazina, procainamida, glutatión, α -

mercaptopropionilglicina e incluso un caso relacionado con captopril, que en alguna ocasión es el verdadero responsable del síndrome, y no la enfermedad para la que se administran, y la elevación de la velocidad de sedimentación, así como de los anticuerpos antinucleares⁸. Se ha encontrado una fuerte relación entre el grupo HLA Bw62/Cw4/DR4⁹ DRB1*0406¹⁰ y pacientes que presentan hipoglucemia por anticuerpos antiinsulina tras tratamiento con metimazol por una enfermedad de Graves.

El mecanismo de producción de la hipoglucemia en el síndrome descrito por Hirata parece ser debido a que el autoanticuerpo policlonal de la insulina va dirigido contra el determinante de asparragina de la cadena beta de la insulina, y que dicho anticuerpo puede mimetizar la acción de la insulina sobre su receptor¹¹. Recientemente, Uchigata et al han descrito las diferencias inmunogenéticas determinantes de la enfermedad de Hirata (al que denomina síndrome autoinmune por insulina policlonal) y el producido por anticuerpos monoclonales⁶.

Se describen tres formas posibles del SAI:

1. Anticuerpos dirigidos contra el receptor. Puede antagonizar el efecto de la insulina por bloqueo de su receptor, produciendo hiperglucemia, o mimetizarlo, causando hipoglucemia; en este último caso hallaremos descenso de glucemia, en presencia de insulina y péptido C bajos o suprimidos. También se pueden hallar concentraciones elevadas de insulina por defecto en su aclaramiento, que provocan hipoglucemia de ayuno e hiperglucemia posprandial. Esta primera forma se ha descrito en el linfoma de Hodgkin.

2. Anticuerpos dirigidos contra la insulina. Se produce fijación de la insulina, mayor en el momento posprandial inmediato, con liberación tardía de la misma y producción de hipoglucemia, preferentemente en los períodos postabsortivos. En estos casos se hallan insulina y péptido C elevados coexistiendo con hipoglucemia, y se puede demostrar la presencia de valores elevados de anticuerpos antiinsulina. Es el cuadro descrito por Hirata en el curso de enfermedades autoinmunes y por el tratamiento con determinados fármacos.

3. Anticuerpos dirigidos contra la célula beta pancreática, produciendo hiperestimulación de la misma (“enfermedad de Graves de la célula beta”); se trataría de un diagnóstico por exclusión, ya que debería demostrarse la existencia de dichos anticuerpos¹².

En nuestro caso, los elevados niveles de insulina (398 μ U/ml) y la tasa de anticuerpos contra la misma (17%) no justifican por completo el cuadro, ya que la fracción libre de insulina (330 μ U/ml, según un cálculo teórico) resulta excesivamente elevada para los valores de glucemia hallados (48 mg/dl en el momento del estudio); habitualmente la insulina total en estos casos es de 10 a 100 veces mayor que la fracción libre⁸, ya que la mayor parte circula unida a an-

Chena JA, et al. Hipoglucemia por hiperinsulinismo endógeno autoinmune. A propósito de un caso y revisión de la bibliografía

ticuerpos, y los anticuerpos antiinsulina interfieren en la determinación de RIA de doble anticuerpo, dando valores artificialmente elevados de insulina y péptido C (siendo mejor la determinación por IRMA). Por ello, y aunque el caso descrito concuerda con la enfermedad de Hirata y su evolución, relacionada estrechamente con el fármaco (metimazol) utilizado para la enfermedad de Graves que presentaba la paciente, consideramos que la hipótesis más plausible sería la interacción del grupo sulfidrilo del metimazol con la molécula de insulina, modificándola químicamente y alterando tanto su inmunogenicidad (dando lugar, por tanto, a la producción de anticuerpos contra la misma) como su actividad (resultando una insulina menos efectiva)^{8,13}, lo que explicaría la desproporción aparente entre los valores de glucemia e insulinemia; esta última concuerda con nuestro caso clínico, apoyada firmemente por la supresión del péptido C y la consecución de hipoglucemia clínica y bioquímica tras la administración de insulina exógena, a pesar de los elevados valores de insulina libre circulante previos.

Nuestra paciente no tiene antecedentes de etnia oriental y el estudio del sistema HLA no es concordante con los descritos para la enfermedad de Hirata, con lo que podemos descartar la influencia étnica y genética y asegurar que la etiología fundamental del síndrome en nuestro caso es farmacológica. La ausencia de clínica adrenérgica queda perfectamente explicada al estar la paciente en tratamiento simultáneo con bloqueadores beta por su hipertiroidismo.

El hallazgo de anticuerpos contra la decarboxilasa del ácido glutámico (anticuerpos anti-GAD) nos lleva a considerar que estamos ante un estado de autoinmunidad endocrina múltiple, y la coexistencia de anticuerpos antiinsulina, aunque explicable en el curso de una enfermedad de Graves¹⁴; en este caso con mayor motivo, al ser tratada con metimazol, sugiere la posibilidad de que nos halleemos en un estadio precoz de la diabetes mellitus tipo 1, y deberemos estar atentos a su evolución en el tiempo.

BIBLIOGRAFÍA

- Vardi P, Modan-Mozes D, Ish-Shalom S, Soloveitzik L, Barzilai D, Modan M. Low titer, competitive insulin autoantibodies are spontaneously produced in autoimmune diseases of the thyroid. *Diabetes Res Clin Prac* 1993;21:161-6.
- Hirata Y, Ishizu H, Ouchi N, Motomura M, Abe M, Hara Y, et al. Insulin autoimmunity in a case of spontaneous hypoglycemia. *J Jpn Diabetes Soc* 1970;13:312-9.
- Hirata Y, Arimichi M. Insulin autoimmune syndrome- the second case. *J Jpn Diabetes Soc* 1972;15:187-92.
- Hirata Y. Methimazole and insulin autoimmune syndrome whit hypoglycemia. *Lancet* 1983;2:1037-8.
- Hirata Y, Uchigata Y. Insulin autoimmune syndrome in Japan. *Diabetes Res Clin Pract* 1994;24:153-7.
- Uchigata Y, Tokunaga K, Nepom G, Bannai M, Kuwata S, Dozio N, et al. Differential Immunogenetic Determinants of Polyclonal Insulin Autoimmune Syndrome (Hirata's disease) and Monoclonal Insulin Autoimmune Syndrome. *Diabetes* 1995;44:1227-32.
- Gregersen G, Dinesen B, Pedersen O. Autoimmunt insulinsyndrom. *Forste danske tilfoelde. Ugeskr Laeger* 1998;160:4539-40.
- Taylor SI, Barbetti F, Accili D, Roth J, Gorden P. Syndromes of autoimmunity and hypoglycemia. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1989;18:123-43.
- Okabe R, Inaba M, Hosoi M, Ishimura E, Kumeda Y, Nishizawa Y, Morii H. Remission of insulin autoimmune syndrome in a patient with Grave's disease by treatment with methimazole. *Intern Med* 1999;38:482-5.
- Uchigata Y, Kuwata S, Tsushima T, Tokunaga K, Miyamoto M, Tsuchikawa K, et al. Patients whit Graves' disease who developed insulin autiimmune syndrome (Hirata disease) possess HLA-Bw62/Cw4/DR4 carrying DRB1*0406. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;77:249-54.
- Uchigata Y, Takayama S, Kawanishi K, Hirata Y. Inducement of antibody that mimics insulin action on insulin receptor by insulin autoantibody directed at determinant at asparagine site on human insulin B chain. *Diabetes* 1991;40:966-70.
- Marks V. Hypoglycaemia and insulinomas. En: Besser G, Thorner M, editors. *Clinical endocrinology*. London: Mosby-Wolfe, 1994; p. 16-7.
- Wasada T, Eguchi Y, Takayama S, Yao KS, Hirata Y. Reverse phase high performance liquid chromatographic analysis of circulating insulin in the insulin autoimmune syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;66(1):153-8.
- Herrera Pombo J. Utilización de la insulina lispro en situaciones especiales. I. Alergia y resistencia a la insulina. *Endocrinol Nutr* 2001;48(Supl 1):44-7.