

Caso clinico

Caso di ipoglicemia autoimmune trattata con plasmaferesi

Anamnesi

È giunta alla nostra osservazione una donna di 40 anni che riferiva sviluppo dall'estate 2006 di sintomatologia caratterizzata da episodi di astenia, vertigini, sudorazioni, tremori e disturbi visivi che regredivano con l'assunzione di cibo, soprattutto di zuccheri semplici. Tali episodi si presentavano in fase postprandiale precoce e tardiva e in fase interprandiale, ma non di notte, né la mattina a digiuno. Negli ultimi mesi, in occasione di tali episodi la paziente avrebbe riscontrato bassi valori di glicemia (60 mg/dl). Nessuno di tali episodi si associava a perdita di coscienza, deficit neurologici. Veniva riferito inoltre un incremento ponderale di circa 8 kg complessivi.

La paziente era stata indagata in ambito internistico con rilievo, dalla documentazione in suo possesso, di elevatissimi dosaggi dell'insulinemia in ripetute occasioni (> 1000 μ U/ml) e positività degli autoanticorpi anti-insulina. Aveva eseguito indagini strumentali (TAC toraco-addominale e octreoscan) che escludevano un tumore neuroendocrino insulinosecerno del pancreas.

L'anamnesi familiare era negativa per diabete mellito, neoplasie endocrine e altre patologie di rilievo.

L'anamnesi patologica remota evidenziava una diagnosi pregressa di sindrome dell'intestino irritabile.

L'anamnesi lavorativa e fisiologica erano negative per fattori di rischio neoplastico, per assunzione di sulfaniluree o di insulina. La paziente non lavorava in ambito sanitario. Negava assunzione di altra terapia farmacologica a domicilio.

Esame obiettivo

All'ingresso nel nostro reparto la paziente si presentava vigile, orientata e collaborante. La pressione arteriosa era pari a 160/105 mmHg, la frequenza cardiaca 106 bpm ritmici, la glicemia 136 mg/dl (in fase postprandiale), il peso era di 60

S. Annese, G. Fadini, A. Maran

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale,
Cattedra di Malattie del Metabolismo, Università di Padova

Corrispondenza: dott. Alberto Maran, Cattedra di Malattie del Metabolismo, via Giustiniani 2, 35128 Padova
e-mail: alberto.maran@unipd.it

G It Diabetol Metab 2008;28:162-164

*Pervenuto in Redazione il 08-09-08
Accettato per la pubblicazione il 12-09-08*

Parole chiave: ipoglicemia, anticorpi anti-insulina, plasmaferesi

Key words: hypoglycaemia, insulin antibodies, plasmapheresis

kg, l'altezza di 167 cm, il BMI di 21,2 kg/m². Obiettivamente si rilevava: normotipo, annessi normorappresentati, toni cardiaci concitati, ritmici, primo tono accentuato alla base, soffio sistolico di 2/6 eiettivo, non soffi carotidei; obiettività toraco-addominale nella norma; non edemi declivi, polsi periferici validi; esame neurologico negativo.

Esami di laboratorio e strumentali

Sono risultati nella norma la crasi ematica, gli indici di funzione epatica e renale, gli indici di flogosi, gli indici di funzionalità tiroidea, il profilo proteico e lipoproteico. Nella norma anche il dosaggio della cromogranina, di NSE e IGF-1.

È risultata positiva la ricerca degli autoanticorpi anti-tiroide (microsomi titolo 1600; tireoglobulina titolo 160; v.n. fino a

100, metodo EAP); negativi gli anticorpi anti-insulina pancreatica, antisurrene e anti-nucleo.

Si segnala iperinsulinemia a digiuno (22,7 mUI/L; C-peptide 4,2 µg/L). Non si confermavano, tuttavia, gli elevatissimi valori di insulinemia registrati in altra sede.

Dosaggi infradiani di glicemia, insulina e C-peptide hanno documentato una esaltata risposta insulinemica al pasto misto con occasionali picchi iperglicemici postprandiali (185 mg/dl). Il valore dell'emoglobina glicata (HbA_{1c}) è risultato pari a 5,0%. È stata eseguita una curva da carico orale di glucosio (OGTT 75 g) che ha documentato una ridotta tolleranza ai carboidrati con esaltata risposta insulinemica e tendenza all'ipoglicemia reattiva.

Tempo (min)	Glicemia (mg/dl)	Insulina (mUI/L)	C-peptide (µg/L)
0	77	25,8	3,9
30	129,6	42	7,5
60	196,2	92	12,1
90	210,6	127	14,1
120	174,6	122	14,2
150	136,8	103	13
180	122,4	105	11,4
240	118,8	83	8,8
300	46,8	43	4,6

Il test del digiuno prolungato (72 ore) è stato portato a termine in presenza di modesti sintomi di ipoglicemia, e ha documentato una non significativa tendenza all'ipoglicemia con incompleta soppressione insulinica.

Tempo (ore)	Glicemia (mg/dl)	Insulina (mUI/L)	C-peptide (µg/L)
6	79,2	34	4,1
12	81	22	3,2
18	75,6	18	3
24	75,6	17	3,1
30	72	15	2,7
36	64,8	14	2,4
42	57,6	12	2,3
48	57,6	11	2,3
54	46,8	13	2
60	52,2	21	2,6
66	59,4	13	2,4
72	57,6	15	2,7

È risultata positiva la ricerca di anticorpi anti-insulina (titolo > 50 UI/ml v.n. 0,0-1,0 metodo ELISA) in ripetuti dosaggi in diversi laboratori.

Una risonanza magnetica dell'addome con gadolinio confermeva l'assenza di lesioni nodulari a livello pancreatico e

segnalava la presenza di tre lesioni ipervascolari epatiche localizzate al III, IV e VII segmento con marcato *enhancement* in fase arteriosa precoce attribuibili a un quadro di verosimile iperplasia nodulare focale.

È stata posta diagnosi di sindrome ipoglicemica autoimmune o malattia di Hirata.

Diagnosi differenziale

L'ipotesi principale in questa paziente era un'ipoglicemia reattiva o postprandiale, legata ad alterazioni della secrezione insulinica. La curva da carico con glucosio ha in effetti documentato una ridotta tolleranza ai carboidrati con esaltata risposta insulinemica e tendenza all'ipoglicemia reattiva. Il riscontro di anticorpi anti-insulina ad alto titolo, gli elevati valori di insulinemia a digiuno oltre che l'anamnesi e l'età della paziente, ragionevolmente preoccupata per il suo stato di salute, hanno fatto però scartare l'ipotesi.

I dati anamnestici e di laboratorio ci hanno inoltre consentito di escludere un'ipoglicemia factitia, condizione questa riscontrabile in donne relativamente giovani appartenenti all'ambiente medico o paramedico o vicine a diabetici. In questo caso l'aumento dei livelli di C-peptide insieme a quelli dell'insulina durante il test del digiuno hanno permesso di escludere la somministrazione di insulina esogena quale causa di ipoglicemia. Non sono stati eseguiti dosaggi dei livelli ematici di sulfaniluree.

Le indagini strumentali e il test del digiuno hanno permesso di scartare la possibilità di un insulinoma.

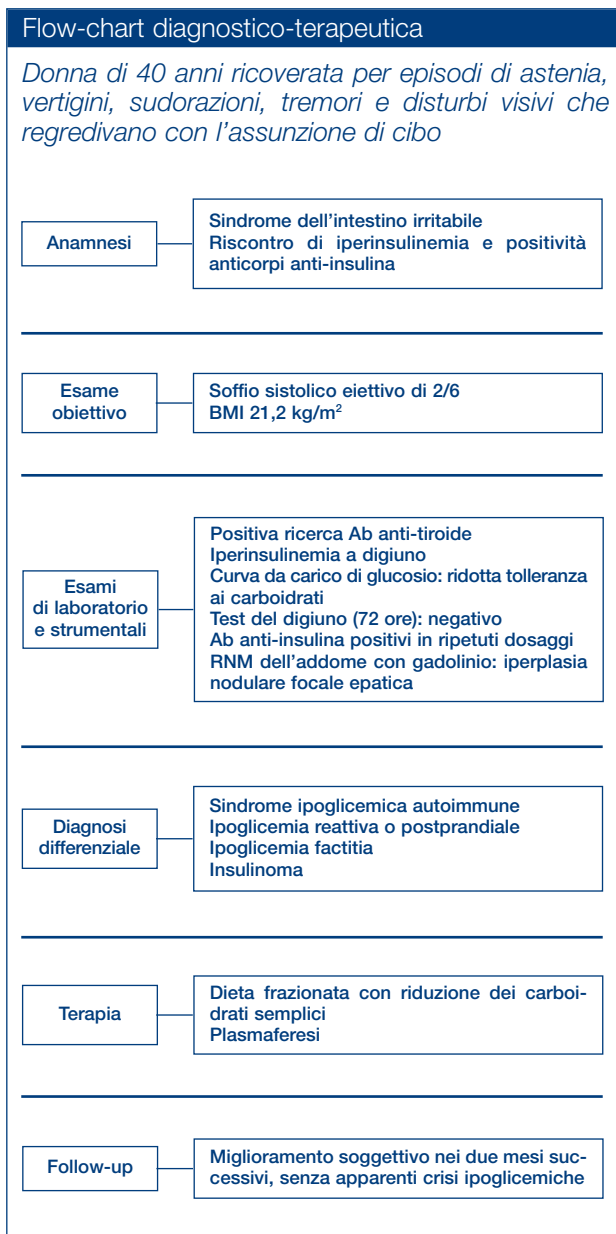
Terapia

La paziente è stata educata ad assumere pasti frazionati ed è stata inizialmente consigliata l'assunzione di metformina. Dopo qualche mese di relativo benessere la paziente ha però ricominciato a lamentare la caratteristica sintomatologia con malessere generale, sudorazioni, tremori, astenia marcata. Il quadro epatico compatibile con un'iperplasia nodulare focale, ha precluso la possibilità di un trattamento steroideo immunosoppressivo; è stata quindi posta indicazione alla plasmateresi, alla luce dei risultati positivi e incoraggianti presenti in letteratura. La paziente è stata sottoposta a quattro sedute di plasmateresi con miglioramento soggettivo nei due mesi successivi, senza apparenti crisi ipoglicemiche.

Discussione

Nel 1970 Hirata¹ descrisse una sindrome caratterizzata dalla seguente triade: 1) severa ipoglicemia spontanea, prevalentemente postprandiale, in assenza di somministrazione esogena di insulina; 2) alti livelli sierici di insulina immunoreattiva (IRI) totale e 3) alti titoli di autoanticorpi anti-insulina. Tale sindrome si può manifestare spontaneamente o in seguito all'assunzione di particolari farmaci².

L'affezione è estremamente rara nella razza Caucasica, men-



tre in Giappone risulta essere, in ordine di frequenza, la terza causa di ipoglicemia³.

Tale sindrome si associa ad alleli HLA di classe II (DRB1 0406, DQA10301, DQB10302); tali alleli sono da 10 a 30 volte più frequenti nei Giapponesi e nei Coreani, il che può spiegare l'alta prevalenza di questa sindrome in tali popolazioni⁴.

Questa forma di ipoglicemia autoimmune, dovuta alla presenza di autoanticorpi ad alto titolo in grado di reagire con l'insulina endogena è stata frequentemente riportata nei pazienti con morbo di Graves trattati con metimazolo in Giappone così come in pazienti in trattamento con farmaci contenenti gruppi sulfidrilici (captopril, penicillina) e altri farmaci come l'isoniazide, l'idralazina e la procainamide. Questa sindrome è stata inoltre riportata in pazienti con patologie autoimmunitarie come l'ar-

trite reumatoide, il LES, la polimiosite, ma anche nel mieloma multiplo e altre discrasie delle plasmacellule in cui paraproteine o anticorpi reagiscono con l'insulina.

L'ipoglicemia in genere insorge dopo 3-4 ore dal pasto e fa seguito a un'iperglicemia postprandiale precoce, può comparire però anche a digiuno. Le crisi ipoglicemiche sembrano essere correlate alla brusca dissociazione degli immunocomplessi circolanti e all'improvvisa liberazione di insulina biologicamente attiva. Di norma, in condizioni di digiuno, i livelli plasmatici di insulina libera sono relativamente bassi per cui molti siti leganti degli autoanticorpi risultano liberi. Dopo l'assunzione di cibo o di glucosio i livelli plasmatici di insulina libera aumentano e le molecole di tale ormone iniziano a occupare i siti leganti degli autoanticorpi. Nella fase postprandiale, mentre i livelli di insulina libera plasmatica iniziano a decrescere, gli immunocomplessi iniziano a dissociarsi. Il risultato è che l'insulina rilasciata dagli anticorpi non permette che i livelli di insulina libera scendano come dovrebbero. Questo può determinare una crisi ipoglicemica.

Un importante dato diagnostico differenziale con l'insulinoma è che nella sindrome di Hirata, i picchi iperinsulinemici "paradossali" osservabili durante il digiuno non si accompagnano mai a un parallelo incremento del peptide-C.

Nella maggior parte dei casi la sindrome ipoglicemica è transitoria e di solito si risolve spontaneamente entro 3-6 mesi dalla diagnosi, soprattutto quando vengono sospesi i farmaci che possono aver causato la produzione di autoanticorpi.

Si può avere un certo beneficio con la dieta che consiste nell'assunzione di pasti piccoli e frequenti con un ridotto contenuto di carboidrati. Tuttavia i pazienti in cui gli attacchi durano più a lungo vengono trattati con farmaci immunosoppressori (prednisone 30-60 mg/die) o plasmaferesi al fine di abbassare il titolo anticorpale⁵.

Nello studio giapponese di Uchigata soltanto il 12% dei soggetti aveva richiesto un trattamento farmacologico con steroidi e, più raramente, con azatioprina o 6-mercaptopurina, mentre i rimanenti casi erano stati sottoposti a plasmaferesi o a pancreasectomia nel sospetto di un insulinoma⁶.

Bibliografia

- Hirata Y. *Insulin autoimmune syndrome*. Nippon Rinsho 1973; 31(7):2227-31.
- Redmon JB, Nuttal FQ. *Autoimmune hypoglycemia*. Endocrinol Metab Clin North Am 1999;28:603.
- Uchigata Y, Hirata Y. *Insuline autoimmune syndrome (IAS, Hirata disease)*. Ann Med Intern 1999;150:245-53.
- Cavaco B, Uchigata Y, Porto T, Amparo-Santos M, Sobrinho L, Leite V. *Hypoglycaemia due to insulin autoimmune syndrome report of two cases with characterisation of HLA alleles and insulin autoantibodies*. Eur J Endocrinol 2001;145:311-6.
- Miranda-Garduño LM, Gómez-Pérez FJ, Rull JA. *Improvement of autoimmune hypoglycemia by decreasing circulating free insulin concentrations with metformin*. Endocr Pract 2008;14:511-3.
- Yaturu S, De Prisco C, Lurie A. *Severe autoimmune hypoglycaemia with insulin antibodies necessitating plasmapheresis*. Endocr Pract 2004;10:49-54.