

Reporte de caso/Report case

Síndrome de Hirata, causa poco frecuente de hipoglucemia

Sandra Galeano* , Fabiola Romero , Elizabeth Valinotti , María Infante ,
Francisco Cabrera , Romina Riquelme , Elena González , Jesús Falcón 

Instituto de Previsión Social, Hospital Central. Asunción, Paraguay

Cómo referenciar este artículo/
How to reference this article

Galeano S, Romero F, Valinotti E, Infante M, Cabrera F, Riquelme R, González E, Falcón J. Síndrome de Hirata, causa poco frecuente de hipoglucemia. *Rev. cient. cienc. salud* 2021; 3(2): 116-119

RESUMEN

Mujer de 32 años, asmática en tratamiento irregular con prednisona (última dosis hace 1 mes), Enfermedad de Graves Basedow desde hace 3 años, reinició tratamiento hace 3 meses (metimazol 40 mg/día), antecedente de aborto dos semanas previas al ingreso. Acude por pérdida del conocimiento, constatándose hipoglucemia. Al persistir el cuadro de hipoglucemia a pesar del tratamiento instaurado y descartadas otras causas etiológicas, la evaluación endocrinológica confirma hipoglucemia autoinmune, niveles de autoanticuerpos contra la insulina e insulina extremadamente elevados.

Palabras clave: hipoglicemia; anticuerpos insulínicos; enfermedades autoinmunes

Hirata syndrome, a rare cause of hypoglycemia

ABSTRACT

A 32-year-old woman, asthmatic on irregular treatment with prednisone (last dose 1 month ago), Graves Basedow's disease for 3 years, restarted treatment 3 months before (methimazole 40 mg / day). History of abortion two weeks prior to admission. She came for loss of consciousness, finding hypoglycemia. As hypoglycemia persists despite the treatment instituted and other etiological causes ruled out, the endocrinological evaluation confirms autoimmune hypoglycemia, autoantibody levels against insulin and extremely high insulin.

Keywords: hypoglycemia; insulin antibodies; autoimmune diseases

Introducción

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 extra pancreáticos productores de factores insulín-like). El síndrome de Hirata (hipoglicemia autoinmune), causa infrecuente de hipoglucemia, caracterizado por episodios de hipoglucemias secundarias a aumento de la concentración plasmática de anticuerpos antiinsulina y presencia de hiperinsulinismo endógeno en pacientes que nunca han recibido insulina exógena⁽¹⁾. Se relaciona con antecedente de exposición a drogas que contengan grupos sulfhídricos (tales como metimazol, tiamazol, ácido alfa-lipoico, penicilamina o glutatión) y a otras enfermedades autoinmunes^(2,3). Afecta predominantemente a individuos mayores de 40 años, con un pico de edad entre 60 y 69 años, sin diferencia entre sexos.

La hipoglicemia es generalmente reactiva y ocurre varias horas después de una comida o carga de glucosa más que en estado de ayuno, durante la hipoglicemia, las

Fecha de recepción: setiembre 2021.

Fecha de aceptación: octubre 2021

*Autor correspondiente: Sandra Galeano

email: saegale87@gmail.com



Este es un artículo publicado en acceso abierto bajo una [Licencia Creative Commons](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

concentraciones de insulina, proinsulina y péptido C exceden considerablemente las observadas en pacientes con insulinoma y dichas mediciones están interferidas por los autoanticuerpos, los cuales tienen un porcentaje de unión a insulina humana mayor a 50% y pueden ser policlonales o monoclonales de clase IgG^(3,4). Fue descrito en Japón y la mayoría de los casos han sido reportados en Asia, en países occidentales la incidencia es muy baja, se ha descrito una predisposición genética asociada al haplotipo HLA, siendo de mayor riesgo el haplotipo DRB1*0406, DQA1*0301 y DQB1*030212, más frecuente en población asiática⁽⁵⁾.

El tratamiento actual se basa en la suspensión del fármaco desencadenante, una dieta fraccionada escasa en hidratos de carbono, aproximadamente en seis o más colaciones, y corticoesteroides, como prednisona 30-60 mg/día porque tiene beneficio potencial para la elevación de la glucosa por vía de resistencia a la insulina, así como supresión de la inmunidad.

Reporte de caso

Se presenta el caso de una mujer de 32 años, caucásica, asmática en tratamiento discontinuo con prednisona (ultima dosis hace 1 mes); fue diagnosticada hace 3 años enfermedad de Graves Basedow, reinicia medicación 2 meses previos al ingreso, en tratamiento actual con metimazol 40 mg/día y propranolol 80 mg/día; antecedente de aborto provocado recientemente. Niega hábitos tóxicos, hábitos alimentarios conservado, niega medicación hipoglucemiante (insulina o antidiabéticos orales). Niega antecedentes familiares de diabetes, enfermedades autoinmunes. Ingresa al servicio de urgencias por pérdida del conocimiento, constatándose glucemia capilar de 31 mg/dl recuperando estado de alerta tras administración de dextrosa al 50%, control posterior de glicemia 231 mg/dl, y dos horas después presenta crisis convulsiva, con glucemia capilar 21 mg/l.

Al examen físico piel y mucosas normo pigmentadas, no se observa vitíligo; tiroides aumentada de tamaño de forma difusa impresiona palpase nódulo tiroideo en lóbulo derecho de consistencia solido-elástica. Se solicita estudios para evaluar etiología de la hipoglucemia; no se realiza dosaje de sulfonilureas debido a que no se realiza en el país. Presenta BHCG cualitativo positivo por un aborto reciente. Los estudios de imagen ecografía tiroidea informa bocio multinodular, con características autoinmune. La ecografía ginecológica es normal, la TC/RNM abdominal no revelaron masa pancreática ni en otras localizaciones.

Con los estudios solicitados se constata insuficiencia suprarrenal probablemente secundaria a uso de corticoides, pero ante valores de insulina elevados e imágenes negativas, se solicita anticuerpo antiinsulina que retorna superior a 100 u/L (10 u/L), tras el retorno de estudios solicitados se confirma el diagnostico de hipoglucemia autoinmune.

Se indica dieta con carbohidratos de bajo índice glucémico, frecuente y fraccionada; tratamiento sustitutivo con hidrocortisona por insuficiencia suprarrenal secundaria a corticoides y en contexto de enfermedad autoinmune, pese a las medidas indicadas persisten episodios de hipoglucemia con síntomas neuroglucopénicos por lo que se decide tiroidectomía total con el fin de suspender antitiroideos, posterior a la cirugía; dosis descendiente de corticoides e inicio de levotiroxina, paciente no volvió a presentar nuevos episodios de hipoglucemia.

Tabla 1. Resultados del examen físico y pruebas laboratoriales

Examen físico y pruebas laboratoriales	Resultados	Valores de referencia
Peso	70 kg	
Talla	164 cm	
IMC	27 kg/m ²	
PA	120/80 mm/Hg	
FC	116 lat/min	
Glicemia	40 mg/dl	
Péptido C	32.4 ng/ml	1.1 - 4.4 ng/ml
Insulina plasmática	>1000 uU/ml	2,6 a 25.5
TSH	0,00 mIU/L	0,4-4
FT4	16,86 pg/ml	8 -16
T3	3,19 nmol/L	
Anticuerpo antirreceptor de TSH	34.17 U/L	hasta 1.75 U/L
Anti-TPO	mayor a 1000	
Cortisol 8:00 am	0,86 ug/dl	
ACTH	normal	
Electrolitos	normales	

Discusión

El Síndrome de Hirata es causa inusual de hipoglucemia, pero con una incidencia cada vez mayor, producida por fenómenos autoinmunes contra la insulina, su receptor o la propia célula⁽¹⁾. En Paraguay no tenemos conocimiento de algún caso previamente informado, por lo que éste sería el primer reporte en nuestro país.

La hipoglucemia autoinmune, ocurre horas después de una comida o carga de glucosa, por la mayor fijación de anticuerpos a la insulina en el posprandial inmediato, con liberación tardía de la misma y consecuente hipoglucemia; puede co-existir otra enfermedad autoinmune o deberse a fármacos que contienen grupo sulfhídrico, como metimazol^(2,6). El diagnóstico se basa fundamentalmente en la existencia de hipoglucemia espontánea inferior a 45 mg/dL, sin un patrón definido de ayuno o posprandial, asociada con hiperinsulinismo >500 U/ mL, las concentraciones de péptido C elevadas confirman que se trata de insulinemia endógena. La prueba confirmatoria son los títulos de anticuerpos antiinsulina muy elevados. El diagnóstico diferencial debe establecerse con otras entidades que son causas más frecuentes de hipoglucemia, como insulinoma, hipoglucemia facticia o consumo concomitante de fármacos hipoglucemiantes^(1,2).

Tiende a la remisión espontánea en 80% de los casos tres a seis meses posteriores al retiro del medicamento causante^(1, 2, 7, 8).

En nuestro caso el origen tumoral fue descartado por estudios de imágenes; se observaron niveles de insulina, péptido c y anticuerpos antiinsulina extremadamente altos; estos hallazgos coincidieron con el inicio de tratamiento con metimazol. La hipoglucemia mejoró espontáneamente y desapareció al retirarse la droga.

Conflictos de interés: Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Contribución de los autores: Galeano S, Romero F, Valinotti E, Infante M, Cabrera F, Riquelme R, González E, Falcón J: Participación importante en la ida y en el diseño de la investigación, recolección de datos, procesamiento estadístico, análisis y discusión de resultados.

Financiación: financiación propia.

Referencias bibliográficas

1. Martínez-Ortega AJ, et al. Enfermedad de Hirata: a propósito de un caso. *Med Clin Barc* 2013.
2. Uchigata Y, Eguchi Y, Takayama-Hasumi S, Omori Y. Insulin autoimmune syndrome (Hirata disease): clinical features and epidemiology in Japan. *Diabetes Res Clin Pract* 1994; 22 (2-3): 89-94. Doi: [10.1016/0168-8227\(94\)90040-x](https://doi.org/10.1016/0168-8227(94)90040-x)
3. Dozio N, Scavini M, Beretta A, Sarugeri E, Sartori S, Belloni C, et al. Imaging of the Buffering Effect of Insulin Antibodies in the Autoimmune Hypoglycemic Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83(2): 643-8. Doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.83.2.4599>
4. Uchigata Y, Kuwata S, Tokunaga K, Eguchi Y, Takayama-Hasumi S, Miyamoto M, et al. Strong association of insulin autoimmune syndrome with HLA-DR4. *Lancet* 1992; 339 (8790): 393-4. Doi: [10.1016/0140-6736\(92\)90080-m](https://doi.org/10.1016/0140-6736(92)90080-m)
5. Deguchi A, Okauchi Y, Suehara S, Mineo I. Insulin autoimmune syndrome in a health supplement user: the effectiveness of cornstarch therapy for treating hypoglycemia. *Intern Med* 2013; 52 (3): 369-72. Doi: [10.2169/internalmedicine.52.7844](https://doi.org/10.2169/internalmedicine.52.7844)
6. Chena JA, et al. Hipoglucemia por hiperinsulinismo endógeno autoinmune. A propósito de un caso y revisión de la bibliografía. *Endocrinol Nutr* 2002;49(5):171-175. Doi: [https://doi.org/10.1016/S1575-0922\(02\)74450-1](https://doi.org/10.1016/S1575-0922(02)74450-1)
7. Tsuneyoshi K, Moriwaki Y. Insulin autoimmune syndrome in a patient with ANCA-associated glomerulonephritis. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2008;1:1-2. Doi: [10.2147/dms0.s3588](https://doi.org/10.2147/dms0.s3588)
8. Oliveira MR, Balarini LGA, Batista PPA, Fletuss FML, Valsman M. Insulin autoimmune syndrome: case report. *Sau Paulo Med J* 2004;122(4):178-180. Doi: [10.1590/s1516-31802004000400010](https://doi.org/10.1590/s1516-31802004000400010)