



# Hipoglucemia autoinmunitaria (síndrome de Hirata). Comunicación de un caso en la Ciudad de México

## RESUMEN

El síndrome de hipoglucemia autoinmunitaria o síndrome de Hirata es extremadamente poco frecuente; se ha descrito en orientales mayores de 40 años en ambos sexos. Se relaciona con fármacos y enfermedades reumatológicas y debido a que en México no existen casos reportados, éste sería el primer caso en nuestra población. Se comunica el caso de una paciente de 71 años, de raza mestiza y nacionalidad mexicana. Quince días previos a su ingreso tuvo infección de vías respiratorias bajas tratada con azitromicina con alivio de los síntomas. La paciente fue trasladada a Urgencias por pérdida del estado de alerta, sin relajación de esfínteres ni movimientos anormales, glucemia de 32 mg/dL, administración de 50 g de glucosa IV, con recuperación del estado de conciencia *ad integrum*. La paciente refirió que en días previos tuvo diaforesis, desorientación, disartria y somnolencia. Exploración física normal. Las concentraciones de insulina estaban sumamente elevadas, con concentraciones elevadas del péptido C y proinsulina. Los estudios de imagen no mostraron tumores en el páncreas, los anticuerpos antiinsulina fueron positivos. La tipificación de HLA clase II mostró los alelos DRB1\*04 y DQB1\*03\*02 asociados comúnmente con el síndrome de Hirata.

**Palabras clave:** hipoglucemia autoinmunitaria, síndrome de Hirata, azitromicina.

## Autoimmune hypoglycemia (Hirata's syndrome). A case report in Mexico City

### ABSTRACT

Autoimmune hypoglycemia (Hirata's syndrome) is an extremely rare cause of hypoglycemia, well known in oriental populations. It's frequently associated to certain drugs and rheumatologic diseases. This would be the first case report in Mexico. This paper reports the case of a 71-year-old Mexican female, who had 15 days before admission a lower respiratory tract infection treated and relieved with azithromycin. Patient arrived to the emergency department for loss of consciousness without loss of sphincter control or abnormal movements. A plasma glucose of 32 mg/dL was recorded, administration of 50g of glucose IV, with full recovery of state of alert. She has a history of several days before admission of spontaneous diaphoresis, disorientation, dysarthria and somnolence. Physical examination was entirely normal. Laboratory results revealed extremely high insulin levels, as well as C-peptide

Pamela Orozco-Olguín<sup>1</sup>  
Ricardo Daniel Romero-Morelos<sup>2</sup>  
Medardo Quintero-Beltrán<sup>3</sup>  
Miguel Ahumada-Ayala<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Médico residente de Medicina Interna.

<sup>2</sup> Médico interno de pregrado.

<sup>3</sup> Médico Internista.

<sup>4</sup> Maestro emérito, Facultad Mexicana de Medicina de la Universidad La Salle, Endocrinólogo. Hospital Ángeles Pedregal, México, DF.

Recibido: 4 de marzo 2014

Aceptado: 13 de mayo 2015

**Correspondencia:** Dra. Pamela Orozco Olguín  
pamela\_orz@hotmail.com

**Este artículo debe citarse como**

Orozco-Olguín P, Romero-Morelos RD, Quintero-Beltrán M, Ahumada-Ayala M. Hipoglucemia autoinmunitaria (síndrome de Hirata). Comunicación de un caso en la Ciudad de México. Med Int Méx 2015;31:465-471.

and proinsulin. Imaging studies were negative for the presence of pancreatic tumors. Serum anti-insulin antibodies were positive. HLA typing revealed DRB1\*04 and DQB1\*03:02, commonly associated with Hirata's syndrome.

**Key words:** insulin autoimmune syndrome, autoimmune hypoglycemia, Hirata's syndrome, azithromycin.

### CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 71 años de edad, originaria de Puebla, y residente de la Ciudad de México, sin antecedentes heredofamiliares de importancia. Refirió antecedente de instrumentación lumbar hacía cinco años por radiculopatía, histerectomía hacía cinco años por miomatosis uterina y safenectomía bilateral hacía tres años por insuficiencia venosa crónica. Hipertensión arterial sistémica de 15 años de evolución en tratamiento con losartán/hidroclorotiazida 50/12.5 mg cada 24 horas y metoprolol 100 mg cada 24 horas, negó padecimientos alérgicos, transfusionales y traumáticos. Negó el antecedente de diabetes o administración de insulina o hipoglucemiantes orales. Con antecedente de haber tenido 15 días previos a su ingreso un cuadro de infección de vías respiratorias bajas caracterizado por tos con expectoración hialina, fiebre no cuantificada, sin predominio de horario, acompañada de escalofríos y diaforesis. Fue tratada con azitromicina 500 mg/24 h, vía oral durante tres días, con alivio del cuadro respiratorio. Inició su padecimiento actual el día de su ingreso al ser encontrada por sus familiares con pérdida del estado de alerta de tiempo no especificado, los familiares negaron pérdida de control de esfínteres o movimientos anormales, por lo que fue trasladada en ambulancia a urgencias, durante su traslado se realizó glucemia capilar que reportó 32 mg/dL, por lo que se administraron 50 g glucosa IV

con recuperación el estado de alerta *ad integrum*. Al llegar al servicio de urgencias se tomó una segunda glucemia capilar que reportó 82 mg/dL; ya con la paciente alerta, al interrogatorio dirigido refirió diaforesis, desorientación, disartria y somnolencia en los días previos a su ingreso. A la exploración física, la paciente estaba alerta, orientada y sin datos relevantes. Se ingresó al hospital para su estudio, se le realizó prueba de ayuno de 48 horas que fue suspendida a las 12 horas por padecer glucosa capilar de 35 mg/dL, se realizó curva de tolerancia a la glucosa encontrando una glucosa basal de 58, con glucemias de 187 y 185 a los 90 y 120 minutos, respectivamente (Cuadro 1). Las mediciones de insulina durante la prueba oral de tolerancia a la glucosa se encontraron extraordinariamente elevadas (arriba de 8,000, Cuadro 2). La concentración de péptido C resultó elevada: 11.4 (0.90-7.10), al igual que la proinsulina 757.7 (<18.8), por lo que inicialmente se sospechó un insulinooma. Con la intención de buscar ese tumor, se realizaron diversos estudios que incluyeron pancreatotomografía dinámica (Figura 1), resonancia magnética nuclear de páncreas con gadolinio (Figura 2), ultrasonido transendoscópico de páncreas (Figura 3), tomografía por emisión de positrones con galio 67 (Figura 4), arteriografía del tronco celiaco con estimulación con calcio (Cuadro 3 y Figura 5). Todos los estudios resultaron normales o negativos para la existencia de insulinooma. Se solicitaron marcadores hormonales de neoplasia

**Cuadro 1.** Curva de tolerancia a la glucosa

	Valor	Intervalo
Glucosa basal	58	(70-110)
30 min	147	(100-170)
60 min	148	(90-160)
90 min	187	(90-160)
120 min	185	(75-125)
180 min	166	(70-110)

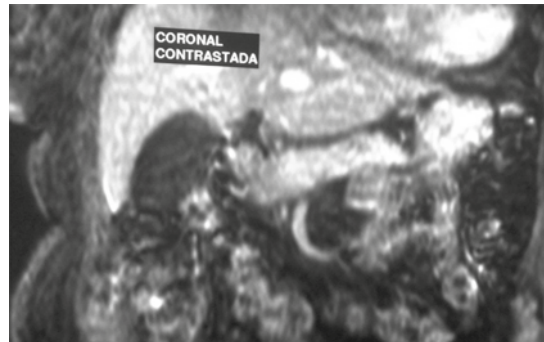
**Cuadro 2.** Curva de insulina

	Valor	Intervalo
Insulina basal	8,830	(6-27)
30 min	9,984	(25-230)
60 min	11,245	(18-276)
90 min	9,240	(16-190)
120 min	10,504	(16-166)
180 min	10,711	(0.5-50)

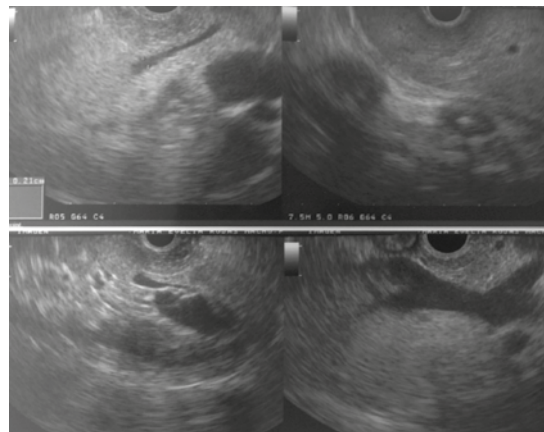


**Figura 1.** Pancreatografía dinámica, sin datos de insulinoma.

endocrina múltiple, mismos que no confirmaron esa posibilidad. Ante la sospecha de un síndrome de hipoglucemia autoinmunitaria, se solicitaron concentraciones de anticuerpos antiinsulina que se reportaron en 372 (<5). Se realizó la tipificación del HLA clase II, expresando 0 el



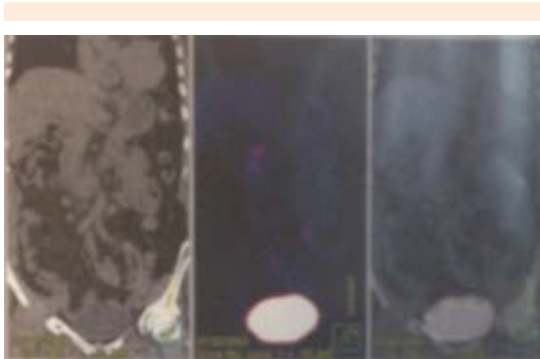
**Figura 2.** Resonancia magnética nuclear con gadolinio, estudio más sensible, sin evidencia de insulinoma o tumor pancreático.



**Figura 3.** Ultrasonido endoscópico, recomendado como parte del estudio de insulinoma, sin evidencia del mismo.

alelo DRB1\*04 y DQB1\*03\*02, asociados con el síndrome de Hirata; se realizaron otros estudios para identificar el origen de la enfermedad, como enfermedades autoinmunitarias, que resultaron negativos (Cuadro 4).

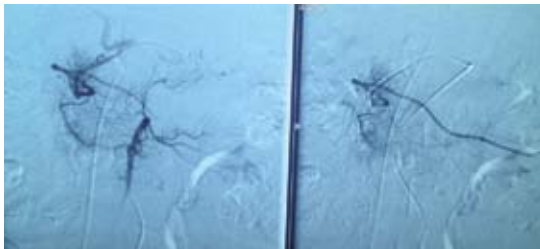
La paciente fue tratada con prednisona 60 mg VO cada 24 horas durante un mes, con disminución progresiva hasta llegar a 5 mg cada 24 horas (dosis actual), con controles mensuales, sin



**Figura 4.** Tomografía por emisión de positrones con galio, que no muestra evidencia de tumor extrapancreático que nos oriente a otro diagnóstico.

**Cuadro 3.** Insulina de 120 segundos gastroduodenal

Insulina basal	3,489.2	(6-27)
30 minutos	3,339.7	(25-230)
60 minutos	3,821.2	(18-276)
120 minutos	3,906.4	(16-166)



**Figura 5.** Arteriografía del tronco celiaco con estimulación con calcio, estudio específico cuando se sospecha insulinoma, sin encontrar evidencia del mismo.

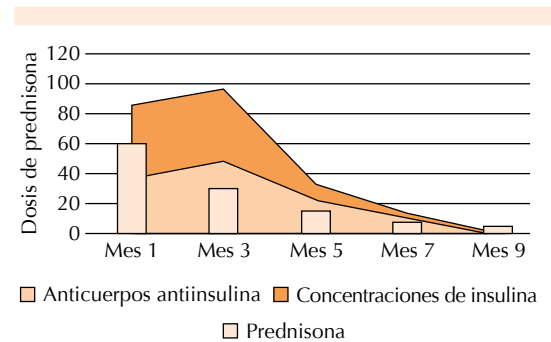
negativización de los anticuerpos ni concentraciones de insulina normales, a pesar de un año de tratamiento (Figura 6).

## DISCUSIÓN

La hipoglucemia autoinmunitaria, también conocida como síndrome de Hirata, es una

**Cuadro 4.** Otros estudios que descartan enfermedades autoinmunitarias

Fracción C3 completo	87.7 mg/dL	(76-181)
Fracción C4 completo	8.2 mg/dL	(13.1-52.4)
Factor reumatoide	Negativo	Negativo
VSG	27	0-15 mm/h
Proteína C reactiva	9.96	(0.17-1.10)
Anticuerpos anti-ADN doble hélice	Negativo	Negativo
Electroforesis de proteínas	Negativo	Negativo
Bence-Jones en orina de 24 horas	Negativo	Negativo
Panel de anticuerpos ENA	Negativo	Negativo



**Figura 6.** Relación entre el tratamiento, concentraciones de insulina y de anticuerpos.

causa de hipoglucemia extremadamente rara en poblaciones occidentales porque se trata de una enfermedad descrita en pacientes de raza oriental, con aproximadamente 200 casos reportados, mientras que en raza no oriental sólo se han reportado 58 casos. En México no tenemos conocimiento de algún caso previamente informado, por lo que éste sería el primer reporte en nuestro país. La primera descripción clínica la reportó Yukimasa Hirata en 1970, aunque en 1972 se integró el llamado síndrome autoinmunitario de insulina o enfermedad de Hirata; en 1974 el síndrome autoinmunitario de insulina se relacionó con la enfermedad de Graves y en 1983 se encontró asociación con metimazol.<sup>1,2</sup>



El síndrome afecta predominantemente a individuos mayores de 40 años, con un pico de edad entre 60 y 69 años, sin diferencia entre sexos; la causa más frecuente de la hipoglucemia por insulinismo en el adulto es farmacológica, secundaria a la administración de insulina o antidiabéticos orales; en segundo lugar está la hipoglucemia reactiva y como tercera causa en incidencia, los tumores productores de insulina, como insulinomas o de sustancias que actúan como ella, denominadas *insulina-like* o en el curso de otras enfermedades autoinmunitarias.<sup>1-4</sup>

En los últimos años se ha visto un aumento en la incidencia de cuadros hipoglucémicos causados por anticuerpos específicos contra la insulina, su receptor o la propia célula beta, que se agrupan en el síndrome autoinmunitario de secreción de insulina (SAI), en la mayoría de los pacientes se puede demostrar la coexistencia de otra enfermedad autoinmunitaria y en muchos de los casos a los fármacos administrados contra ellas.<sup>1</sup>

El síndrome autoinmunitario de secreción de insulina se relaciona con fármacos que tienen un grupo sulfhidrilo, poder reductor (o ambos), como el metimazol, varios antimicrobianos y ciertos inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. Chena y su grupo, en una revisión de síndrome de Hirata realizada en 1994 en 197 pacientes con hipoglucemia por síndrome autoinmunitario de secreción de insulina, reportaron que 85 de ellos habían recibido previamente medicación que contenía el grupo sulfhidrilo, de los que 31% remitió en el primer mes y únicamente 6% permaneció durante un tiempo superior a 12 meses.<sup>2</sup> De acuerdo con Oliveira y colaboradores, aproximadamente 70% estaban relacionados con una exposición previa a fármacos, los que principalmente se relacionan son metimazol en 49%, alfa-mercaptopropionilglicina en 43% y glutatión en 8%; también se ha demostrado una asociación con el ácido lipólico, fundamento importante

porque en la actualidad se incrementa el consumo de complementos alimenticios que tienen este componente. No tenemos informes de que el síndrome autoinmunitario de secreción de insulina se hubiera asociado con ninguno de los fármacos que nuestra paciente recibió.<sup>1,5-12</sup>

También existe relación con enfermedades reumatológicas, como tiroiditis de Hashimoto y enfermedad de Graves en 15%, artritis reumatoide y lupus eritematoso sistémico. Además, se ha visto asociación del desarrollo de anticuerpos antiinsulina con algunas otras enfermedades hematológicas, que van desde gammapatía monoclonal benigna hasta mieloma múltiple, y en algunos cuadros urticariformes y asma bronquial; estas enfermedades se descartaron en nuestra paciente.<sup>13,14</sup>

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 endógeno o hiperinsulinemia extrema > 500 U/mL o 6  $\mu$ U/mL, las concentraciones de péptido C elevadas confirman que se trata de insulinemia endógena, pero las concentraciones no son tan elevadas como las de la insulina, posiblemente porque la autoinmunidad está dirigida contra la molécula de insulina madura. La prueba confirmatoria son los títulos de anticuerpos antiinsulina (AIAb) muy elevados, en ausencia de anomalías patológicas de páncreas, islotes y la exposición previa a insulina exógena, negatividad en rastreo de sulfonilureas en orina, ausencia de neoplasia,<sup>1,2</sup> así como asociación con el HLA-II (HLA-DR4, principalmente DRB1\*0406, DRB1\*0403 y DRB1\*0407), se ha encontrado una fuerte relación con el grupo HLA Bw62/CW4.<sup>1,2,8</sup>

Paradójicamente, puede ocurrir hiperglucemia moderada a severa, debido al "secuestro" de insulina por inmunoglobulinas de la clase IgG,

que evitan la interacción de la insulina con su receptor y dificultan su catabolismo, lo que explica las concentraciones elevadas de insulina a pesar de un péptido C no tan elevado.<sup>1,3-5,8,15</sup>

Los mecanismos de producción de hipoglucemia en el síndrome autoinmunitario de secreción de insulina parecen deberse a que el anticuerpo policlonal de la insulina va dirigido contra el determinante asparagina de la cadena beta de la insulina y ese anticuerpo puede mimetizar la acción de la insulina sobre su receptor o a la liberación brusca de la insulina desde una reserva circulante asociada con inmunoglobulinas.

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.<sup>1</sup>

En esta paciente se realizó diagnóstico diferencial con insulinoma, que se descartó; entre los estudios de imagen que se deben realizar están la tomografía axial computada helicoidal con sensibilidad de 95 a 100% en tumores > 2 cm, arteriografía con sensibilidad de 72%, cateterismo selectivo con estimulación intraarterial de calcio con sensibilidad de 95 a 100%, ultrasonido transendoscópico de páncreas, ecografía intraoperatoria y palpación (sensibilidad de 95 a 100%).<sup>5,6,8,16</sup>

El síndrome autoinmunitario de secreción de insulina tiende a la remisión espontánea en 80% de los casos tres a seis meses posteriores al retiro del medicamento causante, y no hay recurrencia a pesar de las concentraciones de AIAb elevadas; mientras tanto, el tratamiento actual se basa en la suspensión del fármaco desencadenante, una dieta fraccionada escasa en hidratos de carbono, excepto en el momento de la hipoglucemia, 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. Asimismo, pueden administrarse diazóxido, acarbose, octreotido y somatostatina, 6-mercaptopurina, azatioprina e, incluso, plasmaféresis. En casos excepcionales resistentes a tratamiento y con hipoglucemias graves sintomáticas, la pancreatectomía, parcial o incluso total, podría ser una opción, aunque la cirugía no está indicada como tratamiento. Se ha demostrado que la pancreatectomía subtotal tiene algunos resultados exitosos y pacientes libres de hipoglucemia. Oliveira y su grupo reportaron siete pacientes posquirúrgicos, de los que en tres se encontró hiperplasia de la célula beta, suponiendo que la existencia de esta enfermedad condiciona a largo plazo la proliferación de tales células, por las concentraciones aumentadas de péptido C en ellas.<sup>1,5,6,8,16,17</sup>

Arichika y colaboradores realizaron un estudio con maizena, que se considera un polisacárido resistente a la digestión, que disminuye su absorción, y se ha prescrito en el tratamiento de la hipoglucemia, en pacientes con glucogenosis tipo I y diabetes mellitus tipo 1 con mal control de glucosa. En ese estudio se demostró que el consumo de la maizena disminuye los ataques de hipoglucemia en el síndrome autoinmunitario de insulina.<sup>5,8</sup>

Nuestra paciente no tenía antecedentes de herencia oriental; sin embargo, al realizar el estudio del sistema HLA, fue concordante con los casos descritos de enfermedad de Hirata, por lo que podemos asumir algún tipo de influencia étnica y genética, así como la posible asociación de azitromicina como fármaco desencadenante. Además, la paciente tuvo un comportamiento inusual, con aumento de las concentraciones de insulina y de anticuerpos antiinsulina, a pesar de que en la bibliografía se reporta remisión de la enfermedad en los primeros seis meses y la



paciente, hasta la fecha, persiste con concentraciones aumentadas de insulina y de anticuerpos antiinsulina positivos.

## REFERENCIAS

- Martínez-Ortega AJ, et al. Enfermedad de Hirata: a propósito de un caso. *Med Clin (Barc)* 2013.
- Chena JA, et al. Hipoglucemia por hiperinsulinismo endógeno autoinmune. A propósito de un caso y revisión de la bibliografía. *Endocrinol Nutr* 2002;49:171-175.
- Uchigata Y, Hirata Y. Insulin autoimmune syndrome (IAS, Hirata disease) *Endocrine and Organ Specific Autoimmunity Chapter 7*. 2012;133-148.
- Arichika D, et al. Insulin autoimmune syndrome in a health supplement user: the effectiveness of cornstarch therapy for treating hypoglycemia. *Intern Med* 2013;52:369-372.
- Tsuneyoshi K, Moriwaki Y. Insulin autoimmune syndrome in a patient with ANCA-associated glomerulonephritis. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2008;1:1-2.
- Okazaki-Sakai S, Yoshimoto S, Yagi K, Wakasugi T, et al. Insulin autoimmune syndrome caused by an adhesive skin patch containing loxoprofen-sodium. *Intern Med* 2013;52:2447-2451.
- Matsushita S, Takahashi K. Allele specificity of structural requirement for peptides bound to HLA-DRB1\*0405 and -DRB1\*0406 complexes: Implication for the HLA-associated susceptibility to methimazole-induced insulin autoimmune syndrome. *J Exp Med* 1994;180:873-883.
- Oliveira MR, Balarini LGA, Batista PPA, Fletuss FML, Valsman M. Insulin autoimmune syndrome: case report. *Sau Paulo Med J* 2004;122:178-180.
- Takeuchi Y, Miyamoto T. Insulin autoimmune syndrome possibly caused by alpha lipoic acid. *Intern Med* 2007;46:237-239.
- Bae SM, Bae MN, et al. Recurrent insulin autoimmune syndrome caused by  $\alpha$ -lipoic acid in type 2 diabetes. *Endocrinol Metab* 2013;28:326-330.
- Roh E, Kim YA, Ku EJ. Two cases of methimazole-Induced insulin autoimmune syndrome in Graves' disease. *Endocrinol Metab* 2013;28:55-60.
- Cavaco B, Uchigata Y, Porto T. Hypoglycaemia due to insulin autoimmune syndrome: report of two cases with characterisation of HLA alleles and insulin autoantibodies. *Eur J Endocrinol* 2001;145:311-316.
- Gomez-Cruz MJ, et al. Severe hypoglycemia secondary to methimazole-induced insulin autoimmune syndrome in a 16-year-old African-American male. *Pediatric Diabetes* 2012;13:652-655.
- Halsall DJ, et al. Hypoglycemia due to an insulin-binding antibody in a patient with an IgA kappa myeloma. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:2013-2016.
- Alves C, Constanza J, De León D, Snider K, Stanley C. A novel atypical presentation of insulin autoimmune syndrome (Hirata's disease) in a child. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2013;26:1163-1166.
- Kang SM, et al. Type B insulin-resistance syndrome presenting as autoimmune hypoglycemia, associated with systemic lupus erythematosus and interstitial lung disease. *Korean J Intern Med* 2013;28:98-102.
- Lupsa BC, Chong AY, Cochran EK, Soos MA, et al. Autoimmune forms of hypoglycemia. *Md-Journal, Lippincott Williams & Wilkins*, 2009;141-152.