

# GRAVI CRISI IPOGLICEMICHE DA SINDROME INSULINICA AUTOIMMUNE: UNA CAUSA DI IPOGLICEMIA SPONTANEA PIÙ COMUNE DI QUANTO SI PENSI

Miriam Magliozzo, Maria Luisa Arpi, Andrea Lomonaco, Giuseppina Parrinello, Damiano Gullo  
UOC Endocrinologia, Ospedale Garibaldi-Nesima, Università di Catania

## INTRODUZIONE

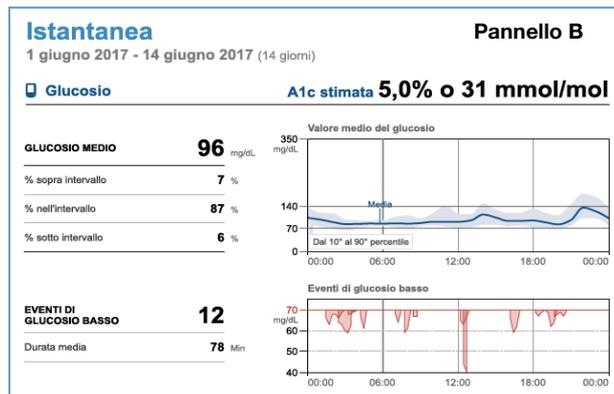
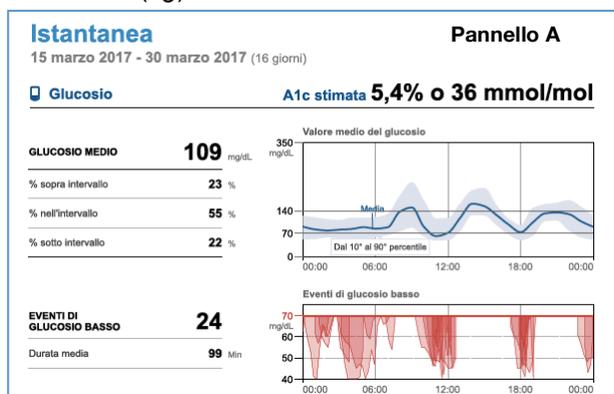
La sindrome insulinica autoimmune (IAS, sindrome di Hirata) è una causa relativamente rara di ipoglicemia spontanea. E' caratterizzata dalla presenza di gravi ipoglicemie, elevati livelli plasmatici di insulina e positività degli anticorpi anti-insulina in soggetti non precedentemente trattati con insulina. L'esposizione, in soggetti geneticamente predisposti, a farmaci contenenti gruppi sulfidrilici costituisce, nella maggior parte dei casi, il fattore scatenante la sindrome. È stata classicamente descritta nella popolazione giapponese.

## DESCRIZIONE DEL CASO

Un uomo di 46 anni (peso 69 Kg, altezza 169 cm, BMI 23.6) giungeva al PS per ipoglicemia grave. Il paziente era stato trovato nella sua auto privo di conoscenza. All'arrivo dei sanitari la sua glicemia capillare era di circa 30 mg/dl. Ci veniva trasferito il giorno seguente. All'anamnesi, da circa 1 mese, numerosi episodi di sudorazione e tremori generalizzati che si placavano con l'ingestione di cibo. Non familiarità per diabete mellito, malattie autoimmunitarie e altre patologie degne di nota. Riferiva esclusivamente la presenza di tinnito e acufeni da qualche mese.

Al primo episodio di ipoglicemia sintomatica (34 mg/dl) veniva effettuato dosaggio di insulinemia (1557 mU/ml, v.n. < 10) e di C-peptide (7.2 ng/ml, vn 0.48-3.3). Gli elevatissimi livelli di insulina e il rapporto insulina/C-peptide permettevano di escludere la diagnosi di insulinoma, indirizzando il sospetto clinico verso una sindrome insulinica autoimmune. Una attenta anamnesi del paziente rivelava il recente uso di un integratore a base di acido alfa-lipoico (ALA) 600 mg/die da circa 1 mese per il trattamento del tinnito. La presenza degli anticorpi anti-insulina veniva valutata con la tecnica di precipitazione con PEG. Questo dato veniva successivamente confermato dalla valutazione quantitativa degli anticorpi anti-insulina (300 IU/ml, v.n. < 12). Inoltre si dosavano AAT, ATPO, AMA, ASMA, LKM, n-ANCA, c-ANCA, p-ANCA e ANA con positività di questi ultimi. L'analisi genotipica evidenziava la presenza di HLA DRB1\*04:03 (gene che conferisce suscettibilità alla sindrome nella popolazione caucasica) (1). A causa della gravità delle crisi ipoglicemiche, oltre alla infusione continua di glucosio al 10%, si iniziava terapia con prednisone 25 mg/die.

Veniva applicato un dispositivo per il monitoraggio continuo del glucosio (FreeStyle Libre, Abbott), in associazione al tradizionale controllo della glicemia capillare, capace di fornire informazioni durante le 24 ore. Sorprendentemente, i dati forniti dal sensore svelavano l'esistenza di lunghi periodi di iperglicemia a intervallare le crisi ipoglicemiche. Entrambi i fenomeni si riducevano sensibilmente a seguito della terapia cortisonica (fig).



Report monitoraggio continuo del glucosio durante il ricovero (A) e dopo 3 mesi dall'inizio della terapia con prednisone 25 mg a dosi scalari (B).

## CONCLUSIONI

L'utilizzo di integratori alimentari a base di ALA può causare ipoglicemie gravi in soggetti geneticamente predisposti (HLA DRB1\*04:03 e HLA DRB1\*04:06 ). Il costante incremento del consumo di ALA nello sport e per il trattamento di numerose patologie (in particolare neuropatie periferiche e obesità), sta rendendo la IAS più comune di quanto si possa pensare. Questa sindrome va considerata nella diagnostica differenziale delle sindromi ipoglicemiche anche nella popolazione caucasica.

L'uso innovativo di un dispositivo per il monitoraggio continuo del glucosio in questo paziente ci ha permesso di prevenire le ipoglicemie gravi e di evidenziare la presenza di iperglicemia, ciò è probabilmente dovuto alla momentanea inattivazione dell'insulina da parte degli anticorpi. L'iperglicemia, stimolando la secrezione insulinica, potrebbe essere responsabile di un aggravamento dell'ipoglicemia (2).

## REFERENZE

1. Gullo D, Evans JL, Sortino G, Goldfine ID, Vigneri R. Insulin autoimmune syndrome (Hirata Disease) in European Caucasians taking  $\alpha$ -lipoic acid. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014 Aug;81(2):204-9.
2. Ismail A .The insulin autoimmune syndrome (IAS) as a cause of hypoglycaemia: an update on the pathophysiology, biochemical investigations and diagnosis. *Clin Chem Lab Med*. 2016 Nov 1;54(11):1715-1724.