

## LA SINDROME DI HIRATA

La sindrome ipoglicemica da anticorpi anti-insulina (IAH o sindrome di Hirata) è caratterizzata dalla **presenza di anticorpi contro l'insulina endogena, in pazienti mai esposti a insulina esogena**. Il riconoscimento di tale sindrome nella pratica clinica è aumentato dopo l'introduzione del dosaggio degli anticorpi anti-insulina nel percorso diagnostico delle ipoglicemie da parte dell'*Endocrine Society* (1).

Studi giapponesi riportano una remissione spontanea nell'80% dei casi; tuttavia, sono tuttora carenti indicazioni precise sulla gestione di questa patologia.

Recentemente, è stata descritta (2) una serie di 7 pazienti con IAH valutate presso una struttura indiana di III livello (coorte 1), associata a una revisione dei casi riportati sinora in letteratura: sono stati presi in esame i dati di 294 pazienti, derivanti da 149 pubblicazioni su *Pubmed* (coorte 2).

### Coorte 1 (n = 7)

**Caratteristiche epidemiologiche e cliniche:** esclusivamente donne, in contrasto con la prevalenza equamente distribuita tra i sessi finora riportata. Tutte le pazienti presentavano ipoglicemia (< 55 mg/dL) con alti livelli di insulina (> 300  $\mu$ U/mL) e C-peptide (> 0.6 ng/mL), associati a positività degli anticorpi anti-insulina (IAA > 18 U/mL). L'età media di presentazione era 49 anni, tutte le pazienti avevano prevalente sintomatologia di tipo neuroglicopenico e in 3/7 era presente un'altra patologia autoimmune.

**Cause:** un caso è stato associato a tiocolchicoside, una molecola solforata semi-sintetica, un altro caso all'introduzione di carbimazolo per concomitante malattia di Graves. Per i restanti casi non è stato identificato un *trigger* specifico.

La **durata** media del tempo intercorso dalla comparsa dei sintomi alla diagnosi è stata di 4 settimane; mediamente i sintomi sono comparsi dopo 4.5 settimane dall'avvio della terapia *trigger*.

**Gestione:** nella maggior parte dei casi un regime dietetico-comportamentale, costituito da piccoli pasti frequenti con carboidrati complessi, ha permesso di ottenere la remissione completa; solo un caso ha richiesto l'introduzione di terapia con prednisolone. Per i due casi iatrogeni, la sospensione dei farmaci ha determinato la remissione dei sintomi.

### Coorte 2 (n = 294)

**Caratteristiche epidemiologiche:** età media di presentazione 54 anni, con oltre il 70% dei casi nella fascia di età > 45 anni. Vi era un'eguale distribuzione fra i sessi, con una lieve prevalenza di donne nella fascia di età 16-45 anni.

La **durata** media del tempo intercorso dalla comparsa dei sintomi alla diagnosi è stata di 3 mesi, ma è risultata circa doppia nei pazienti di origine non asiatica.

**Fattori scatenanti:** evidenziati nel 55% dei casi, con diversa prevalenza nei vari gruppi etnici. Mediamente i sintomi sono comparsi dopo 6 settimane dall'avvio del trattamento. Tra i principali *trigger*: metimazolo e propiltiouracile, alfa-mercaptionilglicina ( $\alpha$ MPG), acido alfa-lipoico, penicilline, clopidogrel, mieloma multiplo/ gammopatie monoclonali (MGUS).

Nella IAH si osserva **ipoglicemia ritardata post-prandiale, dovuta al legame degli anticorpi anti-insulina con il loro substrato in fase precoce, seguito da un successivo inappropriato rilascio**.

Vi è grande variabilità tra le differenti popolazioni nel tempo intercorso dalla comparsa dei sintomi alla diagnosi, differenza attribuibile a scarsa consapevolezza diagnostica.

La IAH può svilupparsi soprattutto in pazienti affetti da **patologie con alterata regolazione immunologica** (malattie autoimmuni, MGUS, mieloma multiplo). Circa la metà dei pazienti, però, sviluppa IAH dopo **esposizione a farmaci contenenti un gruppo sulfidrilico**. Oltre la metà dei casi nei pazienti di origine asiatica è correlata all'utilizzo di farmaci anti-tiroidei, mentre nei pazienti di origine non-asiatica è più frequente la correlazione con l'utilizzo di  $\alpha$ MPG e acido  $\alpha$ -lipoico. Il meccanismo fisiopatologico sottostante sembrerebbe l'interazione di questi farmaci con il legame disolfuro dell'insulina, che predispone alla produzione di anticorpi anti-insulina.



Per quanto riguarda la **diagnostica biochimica**, livelli di insulina  $> 100 \mu\text{U/mL}$  risultano altamente specifici e sensibili (rispettivamente 97.5% e 94%), mentre i livelli di C-peptide non permettono di discriminare tra IAH e insulinoma. Gli anticorpi anti-insulina appartengono a quattro diverse classi: IgG (più comunemente dosate dai *kit* in commercio), IgA, IgE e IgD. Possono inoltre essere monoclonali o policlonali, ad alta affinità/bassa capacità o bassa affinità/alta capacità.

Gli **alplotipi HLA** DR4, DRB1\*0406, DRB1\*0403 e DRB1\*0407 si associano a maggiore predisposizione alla IAH, probabilmente per un meccanismo di mimetismo molecolare.

L'obiettivo del **trattamento** è limitare l'escursione glicemica post-prandiale e il successivo rilascio di insulina. La terapia principale risulta quindi l'impostazione di un regime dietetico-comportamentale basato sull'assunzione di carboidrati complessi in piccoli pasti frequenti e la rimozione dei fattori di rischio. Sono descritti casi di utilizzo di inibitori dell' $\alpha$ -glucosidasi, diazossido e analoghi della somatostatina, con risultati variabili. I pazienti non responsivi sono stati sottoposti a terapia corticosteroidea (prevalentemente con prednisolone) allo scopo di ridurre il titolo anticorpale; in alternativa, per alcuni pazienti sono stati utilizzati farmaci immuno-soppressivi e plasmferesi.

Nella casistica riportata, oltre la metà dei casi ha ottenuto una **remissione** spontanea; dove si è identificato un farmaco scatenante, la sua sospensione ha ottenuto la remissione in più di metà dei casi.

Solo in tre casi è stata confermata una **recidiva**: per una nuova esposizione alla medesima causa o a un fattore contenente il gruppo sulfidrilico.

### Commenti

I **punti di forza** del lavoro sono il campione relativamente ampio di soggetti inclusi e l'analisi meticolosa delle caratteristiche cliniche e delle terapie effettuate per ciascun paziente.

La principale **limitazione** è la natura retrospettiva dello studio.

In **conclusione**, pazienti con IAH manifestano spesso un'ipoglicemia in fase post-prandiale tardiva, che può essere spontanea o causata da fattori scatenanti (farmaci contenenti il gruppo sulfidrilico). Gli alleli HLA DRB1\*0406 e HLA DRB1\*0403 predispongono (rispettivamente pazienti asiatici e non) ad aumentato rischio di presentare questa patologia. L'insulinemia  $> 100 \mu\text{U/mL}$  e il rapporto molare insulina/C-peptide  $> 0.25$  sono buoni predittori, ma la diagnosi va confermata con il dosaggio degli auto-anticorpi. L'impostazione di un regime dietetico-comportamentale basato sull'assunzione di carboidrati complessi in piccoli pasti frequenti e la rimozione dei fattori di rischio è solitamente sufficiente per ottenere la remissione, ma alcuni pazienti richiedono l'immuno-soppressione farmacologica. Le recidive sono frequentemente legate alla ri-esposizione ai fattori di rischio noti.

### Bibliografia

1. Cryer PE, et al. Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* [2009, 94: 709-28](#).
2. Patel M, et al. Management of insulin autoimmune hypoglycaemia: single-centre experience from Western India with systemic review of world literature. *Clin Endocrinol (Oxf)* [2020, 92: 409-20](#).