

# Hipoglicemia auto-imune – um caso raro associado a LES e tiroidite de Hashimoto

Manita I<sup>1</sup>, Veloza A<sup>1</sup>, Coelho C<sup>1</sup>, Saraiva C<sup>2</sup>, Passos D<sup>3</sup>, Cordeiro MC<sup>4</sup>, Raimundo L<sup>4</sup>, Portugal J<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Interna do Internato Complementar de Endocrinologia. Serviço de Endocrinologia e Diabetes do Hospital Garcia de Orta, EPE

<sup>2</sup>Assistente Hospitalar. Serviço de Endocrinologia e Diabetes do Hospital Garcia de Orta, EPE

<sup>3</sup>Assistente Hospitalar Graduada. Serviço de Endocrinologia e Diabetes do Hospital Egas Moniz, EPE

<sup>4</sup>Assistente Hospitalar Graduada. Serviço de Endocrinologia e Diabetes do Hospital Garcia de Orta, EPE

<sup>5</sup>Chefe de Serviço. Serviço de Endocrinologia e Diabetes do Hospital Garcia de Orta, EPE

## Correspondência:

Dra. Isabel Manita › Rua Professor Dr. Francisco Gomes Teixeira, nº1, 3º Dto › 2790-132 Carnaxide  
Telefone: 214186169

## RESUMO

A Hipoglicemia Autoimune (HA) é uma doença caracterizada por hipoglicémia, na presença de autoanticorpos anti-insulina/receptor de insulina em doentes nunca submetidos a terapêutica com insulina exógena.

Apresentamos uma doente do sexo feminino, de 35 anos, raça caucasiana, com o diagnóstico de Síndrome do Anticorpo Antifosfolípido/LES no primeiro trimestre da gravidez. Quarenta e oito horas após o parto inicia convulsões tónico-clónicas associadas a hipoglicémias graves de difícil controlo. A apresentação clínica e os resultados laboratoriais foram compatíveis com a hipótese diagnóstica de HA por auto-anticorpos anti-receptor de insulina. A doente iniciou prednisolona assistindo-se a franca melhoria clínica com ausência de novos episódios convulsivos.

A HA é uma causa rara de hipoglicémia na raça caucasiana e deve ser considerada na investigação etiológica sempre que ocorra hipoglicémia espontânea em doentes que apresentem outros distúrbios autoimunes.

## PALAVRAS-CHAVE

Hipoglicémia autoimune; Hipoglicémia; Anticorpos anti-receptor de insulina.

## SUMMARY

*Autoimmune Insulin Syndrome is a condition characterized by hypoglycemia associated with the presence of autoantibodies to insulin/insulin receptor in patients who have never received exogenous insulin.*

*We report a case of a 35-year-old white female with Antibody Antiphospholipid Syndrome/LES diagnosed during first trimester of pregnancy. Forty eight hours after delivery she started tonic-clonic seizures associated with hypoglycemia. The clinical background and laboratory data supported the hypotheses of Autoimmune Insulin Syndrome (AIS) – autoantibodies to the insulin receptor. The patient started prednisolone and rapid resolution of hypoglycemia episodes was observed.*

*AIS is a rare cause of hypoglycemia in Caucasian subjects and should be considered in aetiological investigation of spontaneous hypoglycemia if other autoimmune disorders are present.*

## KEY-WORDS

*Autoimmune Insulin Syndrome,; Hypoglycemia; Autoantibodies insulin receptor.*

## INTRODUÇÃO

A Hipoglicemia Autoimune (HA) é uma entidade rara caracterizada por episódios de hipoglicemia associados à presença de anticorpos anti-insulina/receptor de insulina<sup>1,2</sup>. Actualmente, mais de 200 doentes com HA foram reportados no Japão, constituindo a terceira causa de hipoglicemia neste país. Foram descritos poucos casos (cerca de 27) de HA em doentes caucasianos na Europa e nos EUA<sup>3</sup>. Está associado mais frequentemente ao grupo etário dos 60-70 anos, prevalência M/H de 1, com excepção de doentes jovens, do sexo feminino, com Doença de Graves ou outras doenças autoimunes. Habitualmente a hipoglicemia é transitória, com duração inferior a 1 mês em cerca de 30% dos doentes e inferior a 3 meses em 40% dos casos. Em alguns casos existe persistência dos episódios de hipoglicemia por períodos superiores a 1 ano<sup>1</sup>. A HA está associada a outras doenças autoimunes, tais como a doença de Graves, Artrite Reumatóide, LES, vasculites, hepatites crónicas e em doentes submetidos a terapêutica com fármacos contendo o grupo sulfidril cerca de 4 a 6 semanas antes do aparecimento dos episódios de hipoglicemia<sup>4</sup>. Foi detectada uma forte correlação da HA com o haplotipo HLA DR4 (96% dos doentes Japoneses), sugerindo uma predisposição genética<sup>5</sup>.

Na HA, que cursa com anticorpos anti-insulina, tipicamente os episódios de hipoglicemia ocorrem no período pós prandial tardio, pois a insulina secretada imediatamente após a refeição liga-se aos auto-anticorpos e só mais tardiamente é que se dissolve deste complexo ocorrendo a hipoglicemia. Outro aspecto característico desta entidade são os níveis excessivamente elevados de insulina (habitualmente > 1000  $\mu$ IU/ml), como consequência da interferência dos anticorpos anti-insulina com o radioensaio (RIA). Um ensaio imunoradiométrico (IRMA) é mais fiável, apresentando menos falsos positivos<sup>6,7</sup>.

A HA por presença de anticorpos anti-receptor de insulina associa-se com frequência à inibição da ligação aos receptores insulínicos, degradação do receptor conduzindo a extrema resistência insulínica e consequente hiperglicemia<sup>3</sup>. No entanto, estes anticorpos anti-receptor também podem ser agonistas com aparecimen-

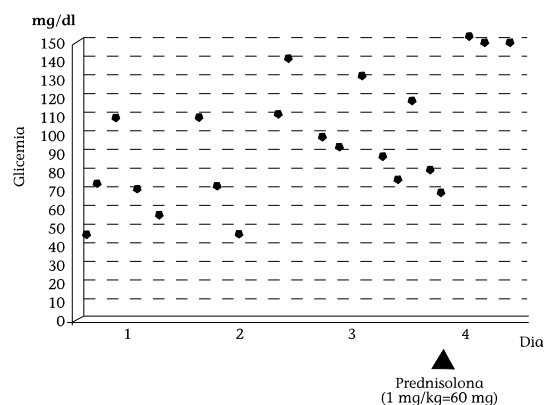
to de hipoglicemia refractária acompanhada de níveis baixos de insulina e péptido C<sup>8</sup>.

Nos dois tipos de HA descritos, habitualmente ocorre remissão, mas dependendo da gravidade dos episódios de hipoglicemia, está indicado o tratamento agressivo com glucocorticóides e/ou plasmáfereze<sup>9</sup>.

## CASO CLÍNICO

Apresentamos uma doente do sexo feminino, de 35 anos, raça caucasiana, G<sub>5</sub>P<sub>2</sub>, sem antecedentes de diabetes mellitus, nomeadamente diabetes gestacional nas gravidezes anteriores, puerpera, com o diagnóstico de Síndrome do Anticorpo Antifosfolípido/LES na sequência de investigação de três abortos espontâneos (ANA<sup>+</sup>, anti-cardiolipina<sup>+</sup>, anti-DNA<sup>+</sup>) e sem medicação durante a gravidez. Quarenta e oito horas após o parto inicia convulsões tónico-clónicas associadas a hipoglicemias graves de difícil controlo (Fig.1).

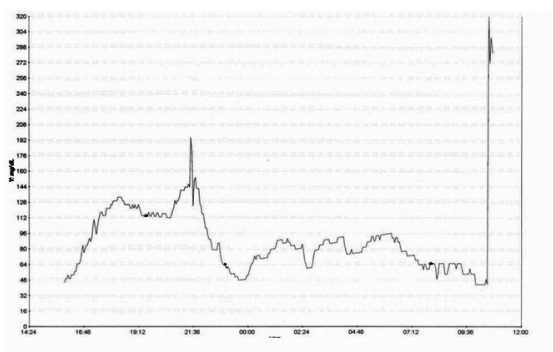
FIGURA 1. Glicemias capilares no puerpério pré e pós instituição de corticoterapia



A avaliação laboratorial revelou níveis de insulina <2  $\mu$ U/ml (RIA), péptido C 0,5 ng/ml, cortisol 30  $\mu$ g, TSH 6,7 mU/L, T4L 1,0 ng/dl, TGAB >3000, TPO Ab 878, com anticorpos anti-insulina negativos. Não foi possível o do-seamento de anticorpos anti-receptor de insulina. Efectuou TC abdominal que não mostrou alterações. Dada a suspeita de HA iniciou-se prednisolona 1 mg/Kg/peso assistindo-se a franca melhoria clínica com ausência de novos episódios de hipoglicemia após a instituição da

terapêutica. (Fig. 1). Suspendeu a corticoterapia dois anos após com recorrência dos episódios de hipoglicemia, embora muitas vezes assintomáticos durante o período nocturno, confirmados por monitorização contínua subcutânea da glicose (MCSG) (Fig. 2). Reiniciou prednisolona e cerca de três meses após repete a MCSG que evidenciou uma redução do número e gravidade das hipoglicemias nocturnas.

FIGURA 2. Monitorização Contínua da Glicemia Capilar (MCGC), sem corticoterapia



## CONCLUSÃO

A causa mais frequente de hipoglicemia no adulto é o insulinoma. Desta forma, a investigação primária está direccionada para a sua localização. Quando, após realização dos exames complementares não se identifica o tumor deve ser questionada a presença de um tumor com outra localização ou eventualmente de outra causa para a hipoglicemia. O doseamento dos anticorpos anti-insulina deve ser efectuado a todos os doentes. Embora pouco comum, a HA constitui uma causa de hipoglicemia curável sem intervenção cirúrgica, com remissão ao fim de alguns meses. Desta forma, na investigação de um doente com hipoglicemia deve ser considerado este diagnóstico, de forma a evitar uma intervenção cirúrgica desnecessária, sobretudo se houver história de doenças autoimunes ou de terapêutica com fármacos contendo o grupo sulfidril<sup>6</sup>.

Neste caso, a hipótese de se tratar de uma hipoglicemia auto-imune pela presença de anticorpos anti-receptor de insulina, embora não tenha sido possível o doseamento dos mesmos, baseia-se na avaliação clínica, nomeadamente

a presença de outros distúrbios autoimunes (LES e tiroidite de Hashimoto), aparecimento/agravamento do quadro durante o puerpério e presença de hipoglicemias graves e refractárias com resposta à terapêutica com corticoterapia em altas doses e na avaliação laboratorial: níveis de insulina, péptido C baixos e anticorpos anti-insulina negativos.

Salienta-se também a raridade desta entidade clínica na população caucasiana, a ausência de história prévia de terapêutica com insulina exógena e a persistência do quadro ao fim de dois anos de seguimento, com necessidade de corticoterapia em baixa dose de forma a evitar a recorrência dos episódios de hipoglicemia (na literatura vem descrita a remissão clínica ao longo de alguns meses).

## REFERÊNCIAS

1. Chong Hwa Kim, Ji Hyun Park, Tae Sun Park, Hong Sun Baek. Autoimmune hypoglycemia in a type 2 diabetic patient with anti-insulin and insulin receptor antibodies. *Diabetes Care* 2004; 27: 288-289.
2. Virally M, Guillausseau P. Insulin Autoimmune Syndrome: a rare cause of hypoglycaemia nor to be overlooked. *Diabetes and Metabolism* 1999; 25: 429-432.
3. Cavaco B, Uchigata Y, Porto T, Amparo-Santos M, Sobrinho L, Leite V. Hypoglycaemia due to insulin autoimmune syndrome: report of two cases with characterization of HLA alleles and insulin autoantibodies. *European Journal of Endocrinology* 2001; 145: 311-316.
4. Virally M, Guillausseau P. Hypoglycemia in adults – review. *Diabetes and Metabolism* 1999; 25: 477-490.
5. 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: 393-394.
6. Ichihara K, Shima K, Saito Y, Nonaka K, Tarui S & Nishikawa M. Mechanism of hypoglycemia observed in a patient with insulin autoimmune syndrome. *Diabetes* 1977; 26: 500-506.
7. Dozio N, Scavini M, Beretta A, Saruger E, Sartori S, Belloni C et al. Imaging of the buffering effect of insulin antibodies in the autoimmune hypoglycemic syndrome. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1998; 83: 643-648.

8. Taylor SI, Barbetti F, Accili D, Roth J, Gorden P. Syndromes of autoimmunity and hypoglycemia: autoantibodies directed against insulin and its receptor. *Endocrinol Metab Clin North Am* 18:123-143.
9. Moreira R, Lima G, Peixoto P, Vaisman M. Insulin autoimmune syndrome: case report. *São Paulo Medical Journal* 2004; 122: 312-318.