

Caso clínico

Hipoglicemia autoinmune asociada a metimazol: un caso de síndrome de Hirata y revisión de la literatura

Andrés Felipe Fuentes Lemos ¹, Valentina Torres Londoño ²,
Miguel Folleco Unigarro ^{1,3}, Edgard Nessim Dayán ^{1,3}

¹Departamento Medicina Interna, Universidad del Valle, Cali, Colombia

²Hospital Universitario del Valle, Universidad del Valle, Cali, Colombia

³Clínica Imbanaco Quirón-Salud, Cali, Colombia

Cómo citar: Fuentes Lemos AF, Torres Londoño V, Folleco Unigarro M, Nessim Dayán E. Hipoglicemia autoinmune asociada a metimazol: un caso de síndrome de Hirata y revisión de la literatura. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2024;11(3):e851. <https://doi.org/10.53853/encr.11.3.851>

Recibido: 18/Octubre/2023

Aceptado: 19/Septiembre/2024

Publicado: 30/Septiembre/2024

Resumen

Introducción: el síndrome autoinmune a la insulina, previamente conocido como síndrome de Hirata, es un proceso que condiciona la presencia de anticuerpos endógenos contra esta hormona en pacientes sin exposición previa a insulina exógena y con páncreas anatómicamente normal, que se caracteriza por la aparición espontánea de episodios de hipoglicemia hiperinsulinémica.

Objetivo: concientizar sobre este efecto adverso a medicamentos, con el fin de informar sobre su existencia y lograr un diagnóstico temprano.


Presentación del caso: presentamos el caso de un paciente joven de 34 años que tenía enfermedad de Graves y con quien se instauró manejo con metimazol, con posterior desarrollo de episodios de hipoglicemia hiperinsulinémica, asociados a la presencia de autoanticuerpos contra insulina, los cuales se resolvieron de manera espontánea con manejo esteroideo.

Discusión y conclusión: el diagnóstico de este síndrome se basa en la presencia de autoanticuerpos contra la insulina. Se han descrito casos asociados a la ingesta de medicamentos cuyo componente químico tiene presencia de grupos sulfidrilos, como el metimazol, y donde su evolución normal es hacia la resolución espontánea. Actualmente no hay claridad respecto a la mejor aproximación terapéutica, debido a su baja frecuencia y a los pocos datos registrados al respecto. Es por ello que se requiere de una alta sospecha clínica y que en lo posible se intente la identificación de un agente desencadenante.

Palabras clave: hipoglicemia, enfermedad autoinmune, anticuerpos insulínicos, metimazol, síndrome autoinmune a la insulina, autoinmunidad, insulina.

Destacados

- El síndrome de autoinmunidad a la insulina es una causa poco frecuente de hipoglicemia hiperinsulinémica, causada por la presencia de anticuerpos contra insulina endógena.
- La naturaleza de esta condición es benigna, pues la mayoría de los pacientes logran una resolución espontánea, incluso en ausencia de tratamiento específico.
- Se ha relacionado la exposición a medicamentos que contengan grupos de sulfidrilos dentro de su estructura química con el desarrollo de anticuerpos contra la insulina.
- Hasta el momento no hay consenso respecto al mejor enfoque terapéutico ni de seguimiento del síndrome.

 **Correspondencia:** Andrés Felipe Fuentes Lemos, Departamento de Medicina Interna, Hospital Universitario del Valle Evaristo García, Cali, Colombia. Correo-e: andres.fuentes@correounivalle.edu.co

Methimazole–Associated Autoimmune Hypoglycemia: A Case of Hirata Syndrome

Abstract

Background: Autoimmune insulin syndrome, previously known as 'Hirata Syndrome', is a process that conditions the presence of endogenous antibodies against insulin in patients without previous exposure to exogenous insulin and with anatomically normal pancreas, which is characterized by the spontaneous appearance of episodes of hyperinsulinemic hypoglycemia.

Purpose: Contribute to raising awareness of this adverse effect of medications in order to inform about its existence to achieve an early diagnosis.

Case presentation: We present the case of a young 34-year-old patient who had Graves' Disease and was treated with methimazole, with subsequent development of episodes of hyperinsulinemic hypoglycemia, associated with the presence of autoantibodies against insulin, which resolved spontaneously with steroid management.

Discussion and conclusion: The diagnosis of this syndrome is based on the presence of autoantibodies against insulin. Cases associated with the ingestion of medications whose chemical component has the presence of sulfhydryl groups such as Methimazole have been described. Its normal evolution is towards spontaneous resolution and currently there is no clarity regarding the best therapeutic approach due to its low frequency and the few data registered in this regard.

Insulin autoimmunity syndrome is a rare entity which requires high clinical suspicion and, if possible, an attempt should be made to identify a triggering agent.

Keywords: hypoglycemia, autoimmune disease, insulin antibodies, methimazole, insulin autoimmune syndrome, autoimmunity, insulin.

Highlights

- Insulin autoimmune syndrome is a rare cause of hyperinsulinemic hypoglycemia caused by the presence of antibodies against endogenous insulin.
- The nature of this condition is benign as most patients achieve spontaneous resolution even in the absence of specific treatment.
- Exposure to drugs that contain sulfhydryl groups within their chemical structure has been related to the development of antibodies against insulin.
- So far there is no consensus regarding the best therapeutic approach or follow-up of the syndrome.

Introducción

El síndrome hipoglicemia por autoinmuni-
dad se caracteriza por la presencia de autoanti-
cuerpos contra la insulina conocido previamente
como 'Síndrome de Hirata' (1). Esta patología
condiciona la presencia de anticuerpos endóge-
nos contra insulina en pacientes sin exposición
previa a insulina exógena además de páncreas
anatómicamente normal (2,3). La presencia de
estos autoanticuerpos lleva a la acumulación de
insulina en microcúmulos que posteriormente li-
beran grandes cantidades de insulina, habitual-
mente postprandial, que llegará a episodios de
hipoglicemia hiperinsulinémica. Es una patología
poco frecuente, con mayor prevalencia a nivel de
Asia debido a la predisposición genética de cier-
tos alelos del antígeno humano histocompatibi-
lidad (3,4). Se han descrito su asociación al uso
de ciertos medicamentos que contengan grupos
sulfhidrilos (3–6).

Presentación del caso

Se presenta el caso de un paciente masculino
de 34 años que acude al servicio de urgencias
por presentar un cuadro clínico de síntomas
neuroglucopénicos, dados por pérdida del
estado de consciencia y movimientos anormales
en manos asociados a glucometría externa,
realizada en un hospital de nivel I con valor de 52
mg/dl, por lo que fue remitido a una institución
de tercer nivel, el Hospital Universitario del
Valle (HUV). El paciente ingresó con líquidos
endovenosos de dextrosa al 5%, persistiendo las
glucometrías en medición 'Low' (41 mg/dl por
central) y alteraciones del estado de consciencia,
por lo que se indicó la administración de 250
cc de dextrosa al 10% y se observó una mejoría
clínica y glucometría de 151 mg/dl.

Como antecedentes de importancia, el paciente
refirió hipertiroidismo primario (enfermedad de

Graves) desde el año 2021, con presencia de anticuerpos contra el receptor de TSH positivos, sin un adecuado seguimiento ambulatorio. Una semana antes del ingreso al HUV, había sido valorado por el servicio de Endocrinología de forma ambulatoria, encontrando síntomas y signos de tirotoxicosis moderada (palpitaciones, temblor en reposo, diarrea ocasional, pérdida de peso), tenía la TSH en $< 0,01$ uUI/ml y una T4 en 22,56 ug/dl (VR 5,53–11), por lo que se indicó manejo con metimazol (MTZ) a dosis de 90 mg cada 24 horas, propranolol de 80 mg cada 8 horas (el peso del paciente era de 63,5 kg y la dosis indicada de metimazol fue de 1,4 mg/kg/día). Por su

orbitopatía tiroidea activa, con score de actividad clínica (CAS, según sus siglas en inglés) 4/7, se formuló metilprednisolona a dosis de 500 mg por vía endovenosa de manera semanal por ocho dosis. Tres semanas después de haber iniciado el tratamiento (excepto metilprednisolona) comienza un cuadro compatible con hipoglicemias sostenidas, hasta llevar a alteraciones de la consciencia.

El paciente no declaró antecedentes de uso de medicamentos hipoglucemiantes; además, se descartaron, a través de los laboratorios, alteraciones hepáticas, suprarrenales e intoxicación por betabloqueador como causa secundaria de hipoglicemia (tabla 1).

Tabla 1. Exámenes durante hospitalización

Leucocitos	7490 × 10 ³ /ul
Neutrófilos	4110 × 10 ³ /ul
Linfocitos	2500 × 10 ³ /ul
Eosinófilos	350 × 10 ³ /ul
Hemoglobina	13 gr/dl
Hematocrito	41,6%
VCM	92,8 fl
HCM	30,5 pg
Plaquetas	324 × 10 ³ /ul
Creatinina	0,74 mg/dl
BUN	13,1 mg/dl
Sodio	138 mmol/l
Potasio	4,4 mmol/l
Cloro	92 mmol/l
Glicemia central*	41 mg/dl
AST	33 U/l
ALT	32 U/l
Bilirrubina total	0,41 mg/dl
TSH*	$< 0,01$ uUI/ml
T4 libre*	7,56 ng/dl (VR 0,7–1,48)
T3 total*	36,92 ng/dl (VR 0,89–2,44)
Cortisol AM	6,8 ng/dl

Nota: AST: aspartato aminotransferasa, ALT: alanino aminotransferasa, VCM: volumen corpuscular medio, HCM: hemoglobina corpuscular media, BUN: nitrógeno ureico, TSH: hormona estimulante de tiroides, T4: tiroxina, T3: triyodotironina, *valores anormales.

Fuente: elaboración propia.

El paciente requirió durante su hospitalización un flujo de dextrosa al 10% de manera endovenosa por 72 horas, a una tasa de infusión de 50 cc/hora y, posteriormente, se logró un desmonte progresivo hasta suspender en las siguientes 48 horas.

Se da egreso luego de siete días de hospitalización, 48 horas sin líquidos endovenosos y sin episodios de hipoglicemia (figura 1). Se ajustó la dosis del antitiroideo a 10 mg cada 8 horas y se inició metilprednisolona para orbitopatía activa.

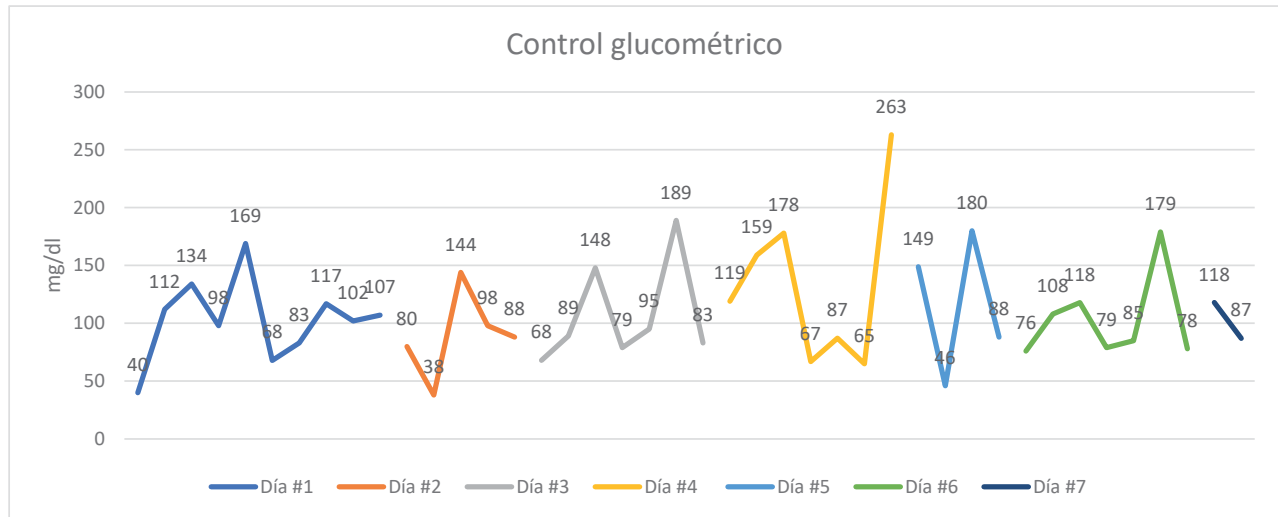


Figura 1. Comportamiento de glucometrías durante hospitalización

Fuente: elaboración propia.

De manera ambulatoria se cita al paciente, nuevamente al servicio Endocrinología de nuestro hospital, y se solicitan estudios especializados (tabla 2), donde presenta hiperinsulinemia basal y poscarga de glucosa oral (no hay datos de glicemias), niveles elevados de péptido C, anticuerpos antiinsulina y anticuerpos antirreceptor de TSH positivos. Con estos hallazgos se considera un cuadro compatible con hiperinsulinismo endógeno autoinmune (síndrome de Hirata o SH), posiblemente secundario a exposición a dosis altas de MTZ. El paciente posterior a su egreso hospitalario finalizó 5 dosis semanales de metilprednisolona y durante los siguientes 6 meses de seguimiento no presentó episodios de hipoglucemia, además, se logró control de su patología tiroidea con una dosis de MTZ de 30 mg al día (peso final del paciente: 71,5 kg).

Discusión

El síndrome de hipoglicemia autoinmune (SHA) es una patología poco frecuente que se caracteriza por la presencia de autoanticuerpos contra la insulina (SH) o contra el receptor de la insulina (enfermedad de Flier o resistencia a insulina tipo B) (1). El SH se destaca por la presencia de hipoglicemia hiperinsulinémica, títulos elevados de autoanticuerpos contra la insulina en ausencia de exposición previa a insulina exógena y la ausencia de alteraciones anatómicas en los islotes pancreáticos (1-3).

Así, el síndrome autoinmune a la insulina fue descrito por primera vez en Japón en 1970 por Yukimasa Hirata y otros investigadores en un hombre de 47 años con hipoglicemia recurrente. Es una patología rara, cuya mayor incidencia de casos se encuentra en Japón (2, 4). Esta patología

Tabla 2. Exámenes especializados a los seis meses del seguimiento

Cortisol, orina 24 horas	9 ug/24 horas
Insulina precarga* §	132,05 mUI/l (VR 2,6-25)
Insulina poscarga** §	280,91 mUI/l (VR 22-79)
HbA1c	5,5%
Péptido C	6,7 ng/ml
Ac contra islote pancreático	0,2 RU/ml (negativo)
Proinsulina	3,1 pmol/l (VR < 18,8)
Ac contra GAD	< 0,1 U/ml (negativo)
Anticuerpos antiinsulina §	2,0 (VR < 0,95)
Anticuerpos antiinsulina ¥	0,5 (VR < 0,95)

Nota: HbA1c: hemoglobina glicosilada, Ac: anticuerpos, GAD: ácido glutámico descarboxilasa, VR: valor de referencia del laboratorio, *valores en ayunas, **valores 120 minutos después de carga oral con 75 gr de glucosa, §: valores anormales, ¥: valores seis meses después.

Fuente: elaboración propia.

parece asociarse a una hipersensibilidad de tipo VII (respuesta celular a sustancias químicas) (4), donde la relación de la enfermedad con la exposición a medicamentos que en su estructura química contaran con un grupo de sulfidril (SF) está descrito desde 1983 (1-2, 4).

La incidencia exacta de esta entidad es difícil de establecer, los datos en el momento se han obtenido del análisis de informes de casos y su diagnóstico requiere de una alta sospecha clínica, además de realizar el diagnóstico diferencial con otras causas de hipoglicemia, sin mencionar que su evolución natural lleva a la resolución espontánea, por lo que muchos casos se autolimitan antes de que se realicen intervenciones diagnósticas e incluso terapéuticas (2). Solo existen reportes de 380 casos hasta el año 2009, donde el 90% de ellos eran provenientes de Japón (1). Este síndrome afecta a ambos sexos por igual y las mujeres presentan una edad más joven al diagnóstico (cuarta década vs. séptima década de la vida en

hombres) y es más raro en la población pediátrica (1-2, 5). Puede ser una entidad clínica aislada o asociarse a un síndrome poliglandular autoinmune tipo 3A o 4. Además, se ha descrito que hasta el 80% de los casos pueden coexistir con otras enfermedades autoinmunes, tipo enfermedad de Graves, como en el caso que presentamos, además de lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide y, en menor frecuencia, con espondiloartropatías, miopatías inflamatorias, psoriasis y glomerulonefritis asociada a ANCA (3).

Se cree que existe una predisposición genética que en asociación a agentes ambientales desencadena la patología, y se describen alelos asociados del antígeno leucocitario humano clase II (HLA) como HLA-DR4, principalmente DRB1*0406 (Asia del Este) y con menos frecuencia DRB1*0403 y DRB1*0407 (caucásicos) (4, 6-8); también se ha propuesto que la presencia de glutamato en la posición 74 en las moléculas HLA-DR 1 es esencial para la

producción de autoanticuerpos policlonales de insulina (3, 8). Adicionalmente, se ha descrito una fuerte asociación entre la enfermedad de Graves y el síndrome autoinmune a la insulina, sin embargo, esta relación no es debida a una manifestación de una enfermedad autoinmune en común, sino a la exposición a medicamentos antitiroideos como el MTZ para el tratamiento de la enfermedad (2, 5, 7). La lista de medicamentos asociados al síndrome autoinmune a la insulina ha crecido en los últimos 10 años, sin embargo, los medicamentos más relacionados, según reportes de casos actuales, son el MTZ y el ácido alfa lipoico (4, 9). Una serie 106 casos de síndrome autoinmune a la insulina asociado a MTZ fue reportada por Sun *et al.* (5), donde el promedio de edad de los pacientes era de 37 años; la exposición continua o intermitente no afectaba la incidencia de aparición del síndrome; los episodios de hipoglicemia se presentaban principalmente en la madrugada (65% de los casos); el 89% de los casos tenía niveles de insulina > 100 mUI/l (al igual que el paciente presentado en el presente artículo); el 16% tenía dosis de MTZ > 40 mg/día (que en el caso del paciente del presente reporte era de 90 mg al día); y el 58% de los pacientes fueron tratados con glucocorticoides a diferentes dosis, con lo que lograron remisión de los episodios de hipoglicemia en < 1 mes y negativización de anticuerpos contra insulina en promedio de tres meses (5). Otro caso similar en América Latina fue reportado por Galeano *et al.* (10) en Paraguay, en una paciente de 32 años, quien había sido expuesta tres años antes a MTZ y reinició con 40 mg/día durante dos meses, previo al cuadro de hipoglicemia (10). El comienzo de la enfermedad varía mucho en los reportes de caso, siendo en promedio 3-4 semanas desde la exposición al medicamento asociado (2). Hasta el momento no hay reportes en donde haya asociación entre la dosis de MTZ y la aparición del SHA.

La fisiopatología de la relación del síndrome autoinmune a la insulina con medicamentos no está completamente dilucidada, sin embargo, se sabe que la presencia de grupos SF en ciertos medicamentos llevan a la pérdida de la estructura normal de la insulina humana, lo que conduce a la exposición de zonas más inmunogénicas de la molécula, logrando así la interacción con células

presentadoras de antígeno y, consecuentemente, la formación de autoanticuerpos de predominio IgG (2, 5). La presencia de autoanticuerpos con alta capacidad de unión genera la formación de inmunocomplejos con la insulina que se libera de forma normal desde el páncreas, logrando así que no lleguen a sus receptores periféricos y se genere una hiperglicemia sostenida, la cual estimulará la mayor producción de insulina. Los anticuerpos tienen una baja afinidad de insulina, ya que estos complejos aumentan progresivamente de tamaño hasta que se pierde la estructura y esta libera de forma abrupta una gran cantidad de insulina en plasma que lleva a la hipoglicemia (1-2, 5).

La clínica del SHA se caracteriza por las manifestaciones habituales de hipoglicemia, donde el diagnóstico depende de la exclusión de otras causas de hipoglicemia, la presencia de hiperinsulinemia con presencia de anticuerpos contra insulina (habitualmente > 144 mUI/l o > 1000 pmol/l) y la ausencia de insulina exógena previamente, como es el caso del paciente reportado en el presente artículo (1-2). Existe una manera práctica de orientar el diagnóstico de hipoglicemia hiperinsulinémica con una relación insulina:péptido-C > 1 cuando es una SHA y < 1 típicamente en un insulinoma (4).

Conclusiones

Actualmente se desconoce cuál es la mejor estrategia terapéutica a seguir, teniendo en cuenta que es una patología que se resuelve espontáneamente, se desconocen los predictores clínicos que permitan identificar quienes se benefician de su manejo activo y al momento solo hay experiencias de series de casos reportadas.

Se han utilizado glucocorticoides, análogos de somatostatina, diazóxido, azatioprina e incluso anti-CD20 como estrategias terapéuticas (2, 5). En el caso presentado no se indicó manejo dirigido, sin embargo, el paciente se encontraba recibiendo dosis altas de glucocorticoides de manera semanal para su orbitopatía tiroidea, por lo que se realizó vigilancia activa, con lo que se negativizaron los autoanticuerpos en seis meses. El paciente presentado en este artículo tuvo una adecuada evolución en este periodo de tiempo: su

orbitopatía llegó a estar inactiva y no presentaron nuevos episodios de hipoglicemia. No se logró un seguimiento mayor en el tiempo por cuestiones de afiliación a seguridad social del paciente.

Actualmente se desconoce cuál es el tiempo de seguimiento adecuado para los pacientes con síndrome autoinmune a la insulina, si bien la recurrencia de la enfermedad es muy baja, se han descrito casos incluso un año después del primer episodio.

Contribución de los autores

Andrés Felipe Fuentes Lemus: investigación, conceptualización, escritura (borrador original); Valentina Torres Londoño: investigación, conceptualización, escritura (borrador original); Miguel Folleco Unigarro: investigación, conceptualización, escritura (revisión del borrador y revisión/corrección).; Edgard Nessim Dayán: investigación, conceptualización, escritura (revisión del borrador y revisión/corrección).

Declaración de fuentes de financiación

Los autores declaran que el estudio fue autofinanciado y que ningún autor ha recibido recursos monetarios de algún patrocinador.

Conflictos de interés

Los autores no declaran conflictos de interés.

Implicaciones éticas

Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Por otro lado, declaran se han seguido los protocolos éticos de su centro de trabajo para la publicación de los datos del paciente, el derecho a la privacidad y el consentimiento informado. El paciente otorgó consentimiento para la publicación y su autorización reposa en poder del autor de correspondencia. Además, el consentimiento informado escrito se obtuvo para el reporte de este caso de acuerdo con la Declaración de Helsinki.

Referencias

- [1] Censi S, Mian C, Betterle C. Insulin autoimmune syndrome: from diagnosis to clinical management. *Ann Transl Med.* 2018;6(17):335. <https://doi.org/10.21037/atm.2018.07.32>
- [2] Cappellani D, Macchia E, Falorni A, Marchetti P. Insulin autoimmune syndrome (Hirata disease): A comprehensive review fifty years after its first description. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2020;13:963–78. <https://doi.org/10.2147/dms0.s219438>
- [3] Lin M, Chen Y, Ning J. Insulin autoimmune syndrome: a systematic review. *Int J Endocrinol.* 2023;2023:1225676. <https://doi.org/10.1155/2023/1225676>
- [4] Edem D, Maradana J, Majety P, Antony MA, Menon L. Persistent insulin autoimmune syndrome in a caucasian male in the absence of triggers. *Cureus.* 2024;16(4):e58270. <https://doi.org/10.7759/cureus.58270>
- [5] Sun L, Fang W, Yi D, Sun W, Wang C. Analysis of the clinical characteristics of insulin autoimmune syndrome induced by methimazole. *J Clin Pharm Ther.* 2021;46(2):470–5. <https://doi.org/10.1111/jcpt.13307>
- [6] 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. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(92\)90080-m](https://doi.org/10.1016/0140-6736(92)90080-m)
- [7] Uchigata Y, Kuwata S, Tsushima T, Tokunaga K, Miyamoto M, Tsuchikawa K, *et al.* Patients with Graves' disease who developed insulin autoimmune syndrome (Hirata disease) possess HLA-Bw62/Cw4/DR4 carrying DRB1*0406. 1993;77(1):249–54. <https://doi.org/10.1210/jcem.77.1.8325948>
- [8] Uchigata Y, Hirata Y, Iwamoto Y. Drug-induced insulin autoimmune syndrome. *Diabetes Res Clin Pract.* 2009;83(1):e19–20. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2008.10.015>

- [9] Furukawa N, Miyamura N, Nishida K, Motoshima H, Taketa K, Araki E. Possible relevance of alpha lipoic acid contained in a health supplement in a case of insulin autoimmune syndrome. *Diabetes Res Clin Pract.* 2007;75(3):366–7. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2006.07.005>
- [10] Galeano S, Romero F, Valinotti E, Infante M, Cabrera F, Riquelme R, *et al.* Síndrome de Hirata, causa poco frecuente de hipoglucemia. *Rev Cient Cienc Salud.* 2021;3(2):116–9. <https://doi.org/10.53732/rccsalud/03.02.2021.116>