

Enfermedad de Hirata

Hirata's disease

Enrique Otoy,¹ Luis Mercado¹ y Youn Ho Kim²

Otoy E, Mercado L, Kim YH. Enfermedad de Hirata. Rev Soc Peru Med Interna. 2018;31(2):110-113.

RESUMEN

Se presenta el caso de una mujer de 39 años con enfermedad de Graves y con episodios de hipoglucemia sintomática persistente, con valores elevados de péptido C e insulina. El estudio de imágenes no mostró la presencia de tumores. Los anticuerpos antiinsulina fueron positivos y el estudio genético con tipificación del HLA clase II expresó los alelos DRB1*04 y DQB1*03*02 relacionados a enfermedad de Hirata. Este sería el primer caso reportado en Perú.

PALABRAS CLAVES: hipoglucemia autoinmune, enfermedad de Hirata, metimazol.

ABSTRACT

It is showed the case of a 39 year-old woman with Graves disease and episodes of persistent symptomatic hypoglycemia, with high levels of C-peptide and insulin. The study of images did not show the presence of tumors. Anti-insulin antibodies were positive and the genetic study with the HLA typing class II expressed the alleles of DRB1*04 and DQB1*03*02 related to disease of Hirata. This would be the first case reported in our country.

KEYWORDS: Autoimmune hypoglycemia, methimazole, Hirata disease.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Hirata o hipoglucemia autoinmune fue por primera descrita por Yukimasa Hirata, en 1970. Es una causa de hipoglucemia frecuente en etnias orientales pero extremadamente rara en poblaciones occidentales, con aproximadamente 200 casos reportados en Japón y aproximadamente 70 casos en países de Europa Occidental y América del Norte y Sur

(dos casos en Chile y uno en Brasil). Se caracteriza por cuadro clínico de hipoglucemia sintomática persistente, valores elevados de insulina y péptido C, presencia de anticuerpos contra insulina y mutación a nivel del HLA clase II. En esta publicación se reporta el primer caso en Perú.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Mujer de 39 años de edad, raza mestiza, procedente de Lima y sin antecedentes familiares, que fue diagnosticada de hipertiroidismo nueve meses antes de la hospitalización que motivó el reporte. Recibió tratamiento con metimazol, 60 mg/d, y atenolol, 100 mg/d, con pobre mejoría de los síntomas, y dos meses antes de su ingreso se administró yodo radioactivo (10 mCi), posterior a lo cual reinició tratamiento con metimazol y atenolol.

Tres días antes de la hospitalización, la paciente presentó episodios intermitentes y autolimitados de alteración de la conciencia, agitación psicomotriz y agresividad. Un día antes del ingreso, presentó pérdida de conciencia con relajación de esfínteres, por lo que acudió al servicio de Emergencia del hospital.

1. Médico internista. Servicio de Medicina Interna, Hospital María Auxiliadora, Lima.
2. Residente de medicina interna. Servicio de Medicina Interna, Hospital María Auxiliadora, Lima.

A su ingreso, la glucemia capilar era de 44 mg/dL, por lo que se administró 26 g de dextrosa al 33 %. La paciente se encontró lúcida, orientada en tiempo, espacio y persona. Tenía un índice de masa corporal de 31,24 y sin otras alteraciones relevantes en el examen físico. Se decidió su hospitalización para estudio.

En los exámenes iniciales el hemograma mostró 7 700 leucocitos/mm³ con 6 337 segmentados y 886 linfocitos, hemoglobina en 13 g/dL, plaquetas 350 000/mm³. Los electrolitos, función renal, función hepática y examen de orina no mostraron alteraciones.

Durante su estancia hospitalaria se repitieron los episodios de hipoglucemia sintomática a pesar de aumentar el aporte calórico vía oral y la fluidoterapia glucosada. Los valores de glucemia durante la hospitalización se muestran en la Tabla 1.

Los episodios de hipoglucemia mejoraban con la administración de 26 g de dextrosa al 33 %, pero debido a su recurrencia, se solicitó exámenes adicionales: cortisol 14 µg/mL (VN 6-26 µg/mL), TSH 4,9 µUI/mL (VN 0,5-5 µUI/mL), ACTH 24 pg/mL (VN 0-46 pg/mL), T4L 0,87 ng/mL (VN 0,8-1,8 ng/mL), insulina basal 3 312 µU/mL (2,5-25 µU/mL) y péptido C 5,9 ng/mL (VN: 0,9-4,4 ng/mL).

Con estos resultados se planteó el diagnóstico de hipoglucemia por hiperinsulinismo endógeno, con el insulinoma como primera opción diagnóstica. La resonancia magnética nuclear de páncreas y la ecoendoscopia fueron normales. Posteriormente, se planteó el diagnóstico de síndrome de hipoglucemia autoinmune, y se solicitó anticuerpos antiinsulina, que se reportó en 1 793 U/mL (VN < 5 U/mL). Con este resultado se buscó otras enfermedades autoinmunes asociadas pero no se encontró cuadro clínico sugerente y los resultados de perfil inmunológico fueron negativos. Ante esto, se realizó el estudio genético con tipificación del HLA clase II y se obtuvo como resultado los alelos DRB1*04 y DQB1*03*02.

Con el diagnóstico de enfermedad de Hirata y debido a la persistencia de episodios de hipoglucemia, se inició tratamiento con prednisona, 60 mg, vía oral, cada 24 horas, con lo que se logró controlar la glucemia. La paciente fue dada de alta y se disminuyó progresivamente la dosis de corticoides hasta llegar a suspenderla por completo. En los controles periódicos ambulatorios se apreció normalización de la glucemia y de los anticuerpos y las concentraciones de insulina,

Tabla 1. Curvas de glicemia durante la hospitalización

	6:00 h	14:00 h	22:00 h
• Día 1	48	101	109
• Día 2	90	137	49
• Día 3	58	184	86
• Día 4	51	124	54
• Día 5	48	154	58
• Día 6	47	83	181
• Día 7	167	142	161
• Día 8	137	134	48
• Día 9	97	147	67
• Día 10	102	128	54
• Día 11	94	210	87
• Día 12	77	88	212
• Día 13	64	73	127
• Día 14	67	125	71
• Día 15	109	35	106
• Día 16	64	124	130

DISCUSIÓN

La primera descripción clínica fue 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 y otros fármacos.²

Esta enfermedad es más común en pacientes mayores de 40 años, con un pico mayor entre los 60 y 69 años, sin diferencia entre sexo.³

Se relaciona con fármacos que poseen un grupo sulfhidrilo y/o poder reductor como el metimazol, varios antimicrobianos y ciertos inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina. También es frecuente en el contexto de otras enfermedades autoinmunitarias como lupus y enfermedad de Graves. El diagnóstico diferencial ha de establecerse con otras entidades que pueden ser responsables de hipoglucemia, tales como el insulinoma, la hipoglucemia facticia o el consumo concomitante de fármacos potencialmente hipoglucemiantes (Tabla 2).⁴

Chena y col., en una revisión de enfermedad 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

Tabla 2. Fármacos y enfermedades asociadas al síndrome de hipoglucemia autoinmunitaria (enfermedad de Hirata)^{1,3}

Fármacos	Enfermedades
<ul style="list-style-type: none">• Metimazol• Imipenem• Penicilina G• Captopril• Ácido alfa-lipoico• Alfa-mercaptopropionilglicina• Glutación	<ul style="list-style-type: none">Enfermedad de Graves-BasedowArtritis reumatoidePolimiositisUrticaria crónicaHepatopatías crónicas (hepatitis C, hepatopatía alcohólica)PénfigoHipergammaglobulinemia policlonalHipergammaglobulinemia monoclonalMieloma múltipleMieloma IgA
<ul style="list-style-type: none">• Interferón alfa• Esteroides• Sales de oro (tioglucosa áurea)• Penicilamina• Loxoprofeno sódico• Hidralazina• Isoniazida	<ul style="list-style-type: none">Leucemia mielomonocítica crónicaNefropatía IgAEsclerosis sistémicaTuberculosisColitis ulcerosa

medicación que contenía el grupo sulfhidrido, de los que 31 % remitieron en el primer mes y solo 6 % permanecieron durante un tiempo mayor de 12 meses. Oliveira y col., reportaron que el 70 % estuvo relacionado con una exposición previa a fármacos, los que principalmente se relacionan son metimazol (49 %), alfa-mercaptopropionilglicina (43 %) y glutación (8 %).^{5,6}

La paciente del presente caso estuvo recibiendo el tratamiento con metimazol previo al diagnóstico de enfermedad de Hirata, por lo cual se podría asumir que metimazol desencadenó dicha enfermedad. Por otro lado, ser portadora de la enfermedad de Graves que junto con la tiroiditis de Hashimoto se asocian en 15 % de los pacientes con enfermedad de Hirata.

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 mayor de 500 U/mL o 5 μ U/mL; y, 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 anormalidades patológicas del páncreas, los

islotes, la exposición previa a insulina exógena, ausencia de neoplasia, así como la asociación con el HLA-II (HLA-DR4, principalmente DRB1*0406, DRB1*0403 y DRB1*0407), y también con el grupo HLA Bw62/CW4.7 Nuestra paciente no tenía ascendencia oriental, sin embargo la tipificación HLA fue concordante con los casos descritos de enfermedad de Hirata.

La enfermedad de Hirata tiende a la remisión espontánea en 80 % de los casos a los tres a seis meses posteriores al retiro del medicamento desencadenante, 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 tomas y corticosteroides, como prednisona, 30 a 60 mg/d, porque tiene beneficio potencial para la elevación de la glucosa así como supresión de la inmunidad. Asimismo, pueden administrarse diazóxido, acarbose, octreotido y somatostatina, 6-mercaptopurina, azatioprina e, incluso, plasmaféresis. En casos excepcionales resistentes al 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.⁸

En conclusión, la enfermedad de Hirata es una causa infrecuente de hipoglucemia con hiperinsulinismo endógeno que debe sospecharse en pacientes con hipoglucemia persistente en los que no se logran identificar otras causas frecuentes, el antecedente de enfermedad autoinmune asociado a niveles muy altos de insulina.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Uchigata Y, Hirata Y. Insulin autoimmune syndrome (IAS, Hirata disease). *Ann Med Interne (Paris)*. 1999;150:245-53.
2. Uchigata Y, Eguchi Y, Takayama-Hasumi S, Omori Y. Insulin autoimmune syndrome (Hirata disease): clinical features and epidemiology in Japan. *Diabetes Res Clin Pract*. 1994;22(2-3):89-94.
3. Wang Y-L, Yao P-W, Zhang X-T, Luo Z-Z, Wu P-Q, Xiao F. Insulin autoimmune syndrome: 73 cases of clinical analysis. *Chin Med J*. 2015;128(17):2408-2409.
4. Lupsa BC, Chong AY, Cochran EK, Soos MA, Semple RK, Gorden P. Autoimmune forms of hypoglycemia. *Medicine (Baltimore)*. 2009;88:141-53.
5. Lopez-Madrado MJ, Boronat Cortés M, Alberiche Ruano MP. Hipoglucemias espontaneas de origen autoinmunitario. *Med Clin (Barc)*. 2009;132:682-6.
6. Guettier JM, Gorden P. Hypoglycemia. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2006;35:753-66.
7. Uchigata Y, Hirata Y, Iwamoto Y. Drug-induced insulin autoimmune syndrome. *Diabetes Res Clin Pract*. 2009;83:e19-20.
8. Cryer PE, Axelrod L, Grossman AB, Heller SR, Montori VM, Seaquist ER, et al.; Endocrine Society. Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94:709-28.

CORRESPONDENCIA: Dr. Enrique Otoya
enrique.otoya.d@gmail.com

FECHA DE RECEPCIÓN: 11 de julio de 2018.
FECHA DE ACEPTACIÓN: 20 de agosto de 2018.