

## Синдром аутоиммунитета к инсулину — редкая причина развития гипогликемического синдрома. Клинический случай синдрома в педиатрической практике

© Е.С. Кузнецова<sup>1</sup>, О.В. Пилипенко<sup>2</sup>, М.А. Меликян<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва, Россия; <sup>2</sup>ГБУЗ НСО «Детская городская клиническая больница №1», Новосибирск, Россия

Синдром аутоиммунитета к инсулину (САИ) характеризуется спонтанными гипогликемиями, сопровождающимися повышенным уровнем инсулина, наличием аутоантител к инсулину при отсутствии предшествующего использования экзогенного инсулина. Это третья по частоте причина развития гипогликемий в странах Восточной Азии. Заболевание развивается у генетически предрасположенных лиц в большинстве случаев после приема лекарств, содержащих сульфгидрильную группу (метимазол, пенициллин G и др.). Синдром характерен для взрослых и крайне редко встречается у детей. Представлен клинический случай развития САИ у 3,5-летней девочки европеоидной расы, возможной причиной которого послужил предшествующий курс лечения пиритинолом.

*Ключевые слова:* гипогликемия, синдром аутоиммунитета к инсулину, болезнь Хирата, аутоантитела к инсулину, лекарства, содержащие сульфгидрильную группу.

### Insulin autoimmune syndrome: a rare cause of hypoglycemia. The case report of the syndrome in pediatric practice

© Elena S. Kuznetsova<sup>1</sup>, Oxana V. Pilipenko<sup>2</sup>, Maria A. Melikyan<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia; <sup>2</sup>Children's City Clinical Hospital no.1, Novosibirsk, Russia

Insulin autoimmune syndrome (IAS) is characterized by spontaneous hypoglycemia accompanied by an increased insulin level and presence of insulin autoantibodies while no exogenous insulin was used. This disorder is the third leading cause of hypoglycemia in Southeastern Asia. The disorder develops in individuals with a genetic predisposition, mostly after they had administered drugs containing a sulfhydryl moiety, such as methimazole, penicillin G, etc. The syndrome is typical of adults and extremely rare among children. We report the case of developing IAS in a 3.5-year-old Caucasian girl, possibly induced by pyritinol therapy.

*Keywords:* hypoglycemia, insulin autoimmune syndrome, Hirata disease, insulin autoantibodies, drugs containing a sulfhydryl moiety.

Синдром аутоиммунитета к инсулину (САИ), или болезнь Хирата, впервые был описан в 1970 г. [1]. Характерными клиническими признаками синдрома являются спонтанные гипогликемии, сопровождающиеся повышенным уровнем инсулина, наличием аутоантител к инсулину при отсутствии предшествующего использования экзогенного инсулина [1, 2]. В настоящий момент описано уже более 300 случаев этого заболевания только в Японии; наибольшее количество случаев заболевания описано среди населения Восточной Азии. В Европе и Америке заболевание встречается в 10–30 раз реже. В Восточной Азии это третья по частоте причина развития гипогликемий после ятрогенной гипогликемии и инсулином [1, 3]. Заболевание характерно для лиц преимущественно 60–69-летнего возраста, несколько чаще встречается у женщин [3]. При лабораторном обследовании на фоне гипогликемий отмечаются крайне высокие значения иммунореактивного инсулина (ИРИ) [3] при значимом, но не столь выраженном повышении С-пептида (так называемые дискордантные показатели ИРИ и

С-пептида). Такие изменения показателей ИРИ и С-пептида заставляют предполагать наличие аутоантител к инсулину, которые при радиоиммунном анализе определяются как ИРИ [5, 6]. Антитела к инсулину при болезни Хирата присутствуют в высоком титре у лиц, ранее не получавших инсулина.

В большинстве случаев началу заболевания предшествует прием лекарственных препаратов за 2–6 нед до болезни; в 90% случаев — это лекарства, имеющие в своей структуре SH-группу: метимазол (тиамазол), глутатион, каптоприл, α-липоевая кислота (тиоктацид), имипенем, пенициллин G [1–4]. Реже заболевание манифестирует после приема лекарств без сульфгидрильной группы: кортикостероидов, α-интерферона, дилтиазема, толбутамида, локсопрофена натрия [7]. Описаны случаи развития синдрома и без предшествующей терапии.

Связь между образованием аутоантител к инсулину и лекарствами, содержащими сульфгидрильную группу, объясняют тем, что лекарства с SH-группой способствуют диссоциации дисульфидных мостиков в молекуле инсулина, открывая альфа-

цепь антигенпредставляющим клеткам, что приводит к стимуляции Т-клеток у лиц с предрасполагающими гаплотипами (особенно при гаплотипе DRB1\*0406) [2, 8].

Механизм развития гипогликемий при САИ предполагают следующий. После приема пищи поджелудочная железа секретирует инсулин, большая часть которого связывается антителами; это проявляется типичными постпрандиальными гипергликемиями, которые приводят к гиперсекреции инсулина. Через некоторое время инсулин диссоциирует из комплекса с аутоантителами, что обуславливает значительное повышение уровня активного инсулина в плазме и развитие гипогликемии [2, 7].

Болезнь Хирата часто сочетается с другими аутоиммунными заболеваниями, такими как болезнь Грейвса, ревматоидный артрит, системная красная волчанка [4]. Считается, что САИ на фоне болезни Грейвса обусловлен приемом анти тиреоидных препаратов (метимазол). Этот лекарственный препарат является наиболее частой причиной развития САИ [1], поэтому важно помнить о риске развития САИ у пациентов с болезнью Грейвса, получающих лечение метимазолом (тиамазолом). Гипогликемии у таких пациентов часто протекают малосимптомно, проявляются тремором, который характерен для болезни Грейвса и при нормогликемии.

С начала 2000 г. зарегистрировано уже более 20 случаев САИ у лиц, принимавших  $\alpha$ -липовую кислоту (тиоктацид) [7]. Этот препарат часто входит в состав пищевых добавок, а также его нередко используют для лечения диабетической полинейропатии. Гипогликемию у пациентов с сахарным диабетом (СД) обычно считают ятрогенной, в связи с чем проводят коррекцию сахароснижающей терапии вплоть до ее полной отмены. Учет возможного приема тиоктацида как причины развития САИ позволяет избежать необоснованных обследований и неправильного лечения.

Для болезни Хирата характерно наличие генетической предрасположенности к развитию синдрома. Так, в Восточной Азии предрасполагающими гаплотипами являются HLA-DR4 (они встречается у 97—100% пациентов в Японии) [9], при этом наиболее часто встречается гаплотип DRB1\*0406 (у 43% пациентов в Японии) [2]. Другие предрасполагающие гаплотипы включают DQA1\*0301, DQB1\*0302, DRB1\*0403, DRB1\*0407 [4, 10].

САИ обычно имеет благоприятный исход: примерно в 80% случаев через 1—3 мес с момента манифестации происходит спонтанная ремиссия заболевания [10]; реже выздоровление наступает на фоне терапии (около 20%). Наиболее важным мероприятием в лечении является отмена препарата, спровоцировавшего синдром. Пациентам показана диета с частыми дробными приемами пищи, потребление сложных углеводов и ограничение легко усвояемых.

Если, несмотря на это, гипогликемии сохраняются, используют медикаментозную терапию, наиболее часто глюкокортикоиды, реже иммуносупрессанты (азатиоприн, 6-меркаптопурин) [6]. Глюкокортикоиды используют с целью подавления продукции аутоантител. Высокоэффективным методом лечения САИ является также плазмаферез [11].

Во всем мире синдром аутоиммунитета к инсулину у детей встречается крайне редко. К настоящему времени описано всего около 10 случаев [4].

## Описание случая

Девочка 3,5 лет была госпитализирована в ФГБУ ЭНЦ с жалобами на рецидивирующие гипогликемии, которые впервые появились за 3 нед до госпитализации. У пациентки дважды отмечались эпизоды судорог на фоне гипогликемий, минимальный зарегистрированный уровень гликемии составлял 1,3 ммоль/л.

До 3,5 года эпизодов гипогликемии, симптомов немотивированной слабости, вялости, потери сознания, судорог не было. За 1 мес до манифестации гипогликемии перенесла ОРВИ с повышением температуры тела до 38 °С в течение 2—3 дней, получала кагоцел. Ранее ребенок получал энцефабол (пиритинол) — 2 курса по одному месяцу; в течение нескольких месяцев — анаферон (с целью профилактики ОРВИ).

В 3 года 5 мес у девочки внезапно натошак развился абдоминальный болевой синдром. В машине скорой помощи возник судорожный приступ на фоне гипогликемии 1,3 ммоль/л. Для купирования судорожного синдрома и рецидивирующих гипогликемий в первые 3 дня проводилась инфузионная терапия растворами глюкозы. Далее состояние девочки стабилизировалось на фоне частого дробного кормления и выпаивания сладкой жидкостью, однако сохранялись ежедневные гипогликемии натошак (1,3—2,2 ммоль/л).

При гормональном обследовании по месту жительства на фоне гипогликемии 2,2 ммоль/л обнаружено повышение уровня инсулина (17,4 мкМЕ/мл) и С-пептида (8 нг/мл), кетонов в моче выявлено не было. Врачами по месту жительства был заподозрен органический характер гиперинсулинизма. Ребенок был направлен в Москву для дальнейшего обследования.

При обследовании в ФГБУ ЭНЦ показатели ИФР-1, СТГ, кортизола, тиреоидных гормонов в пределах нормы (**табл. 1**). Для уточнения генеза гипогликемий была проведена проба с голоданием. На фоне 3-часового голодного промежутка развилась гипогликемия (2,5 ммоль/л) и выявлен аномально высокий уровень инсулина (> 1000 мкЕд/мл) и высокий уровень С-пептида (16 нг/мл), низкий уровень кетонов крови (0,1 ммоль/л) (**табл. 2**). Учитыва-

**Таблица 1.** Результаты гормонального обследования пациентки при поступлении

Показатель	Результат	Норма
СТГ, нг/мл	1,3	
ИФР-1, нг/мл	118,5	8—290
ТТГ, мМЕ/л	1,8	0,64—5,76
T <sub>4</sub> свободный, пмоль/л	16,3	11,5—20,4
Кортизол, нмоль/л	372	77—630

**Таблица 2.** Результаты пробы с голоданием при поступлении

Показатель	Результат	Норма
Гликемия, ммоль/л	2,5	Более 3
ИРИ, мкЕд/мл	Более 1000	Менее 2
С-пептид, нг/мл	16	
Кетонемия, ммоль/л	0,1	

**Таблица 3.** Результаты повторной пробы с голоданием

Показатель	Результат	Норма
Гликемия, ммоль/л	2,3	Более 3
ИРИ, мкЕд/мл	Более 1000	Менее 2
С-пептид, нг/мл	9	

вая неадекватно высокие показатели инсулина, была проведена повторная проба с голоданием, на которой были получены идентичные результаты: уровень инсулина вновь превысил 1000 мкЕд/мл, С-пептида — 9 нг/мл (табл. 3). При повторном определении инсулина на фоне нормогликемии сохранялись крайне высокие его значения (> 1000 мкЕд/мл). Было рекомендовано частое дробное питание, проводился контроль гликемии в течение суток. На фоне частого кормления и дополнительного приема быстрых углеводов гипогликемий зафиксировано не было, однако при увеличении голодного промежутка до 4 ч они рецидивировали, но имели малосимптомный характер и легко купировались приемом пищи. В ходе контроля гликемии в течение суток колебания гликемии составили от 2,0 до 16 ммоль/л через 1—1,5 ч после приема быстрых углеводов. В ходе перорального глюкозотолерантного теста отмечалось аномальное повышение гликемии до 14,7 ммоль/л на 90-й минуте однако к 120-й минуте гликемия нормализовалась (6,9 ммоль/л) (рис. 1).

При УЗИ органов брюшной полости объемного образования поджелудочной железы не выявлено.

Таким образом, в ходе обследования и наблюдения за пациенткой были получены крайне противоречивые результаты. С одной стороны, атипичная клиническая картина в виде поздней манифестации заболевания (только в 3,5 года) и нормального развития ребенка исключает врожденные формы гиперинсулинизма, с другой — неоднократно зафиксиро-

ванный аномально высокий уровень инсулина на фоне как гипо-, так и нормогликемии не укладывается в картину инсулиномы. Учитывая высокие показатели С-пептида, ятрогенные гипогликемии (подколки инсулина) были исключены. В связи с этим мы заподозрили наличие у девочки синдрома аутоиммунитета к инсулину.

При оценке уровня аутоантител к инсулину выявлено выраженное повышение их титра: более 100 Ед/мл (при норме до 10 Ед/мл). Уровень других аутоантител (к тирозинфосфатазе, глутаматдегидрогеназе, островковым клеткам) не превышал нормы (табл. 4). При проведении HLA-типирования у пациентки были обнаружены два предрасполагающих гаплотипа к САИ: DRB 1 04- и DQA 1\* 0301.

Таким образом, клинические (гиперинсулинемические гипогликемии, возникшие спонтанно на фоне полного здоровья у ребенка 3,5 года) и лабораторные признаки (чрезвычайно высокий уровень инсулина и не столь значительное повышение С-пептида, повышенный титр аутоантител к инсулину), а также обнаружение предрасполагающих гаплотипов, позволили диагностировать у ребенка синдром аутоиммунитета к инсулину.

В связи с установленным диагнозом и рецидивированием гипогликемий даже при частом кормлении (через 3—4 ч) пациентке была начата терапия преднизолоном в стартовой дозе 20 мг/сут (1,4 мг/кг/сут) с целью подавления иммунного ответа. Через несколько дней отмечалась нормализация показателей гликемии при обычном режиме питания; гипогликемии не регистрировались. При повторном пероральном глюкозотолерантном тесте на 11-й день терапии нормогликемия сохранялась в ходе всей пробы, однако регистрировались прежние высокие цифры ИРИ (> 1000 мкЕд/мл) и антител к инсулину (>100 Ед/л). При контрольной пробе с голоданием в течение 13,5 ч развилась гипогликемия (2,2 ммоль/л) при низком уровне кетонов (0,1 ммоль/л). Через 1 нед после начала терапии было начато постепенное снижение доз преднизолона с полной его отменой через 1 мес.

При обследовании по месту жительства через 2 мес после окончания терапии сохраняется нормогликемия на фоне обычного режима питания. Гликемия натощак 3,5—5 ммоль/л, уровень инсулина 29 мкЕд/мл при гликемии 4,6 ммоль/л; 14-часовая проба с голоданием отрицательная, однако сохраняется повышенный уровень антител к инсулину (24,4 Ед/мл). Через 8 мес после окончания терапии клинически — нормогликемия, 13-часовая проба с голоданием отрицательная; на фоне гликемии 3,7 ммоль/л уровень инсулина 4,3 мкЕд/мл, уровень антител к инсулину нормализовался — 4,5 Ед/мл (рис. 2).

Таким образом, с момента начала терапии глюкокортикоидами у девочки отмечалась нормализа-

Таблица 4. Результаты анализа на аутоантитела

Вид антител	Результат	Норма
Антитела к инсулину (ИАА), Ед/мл	+100	0–10
Антитела к глутаматдегидрогеназе (GAD), Ед/мл	0,79	0–1
Антитела к тирозинфосфатазе (IA2), Ед/мл	< 8	0–10
Антитела к клеткам островков Лангерганса (ICA), Ед/л	0,46	0–1

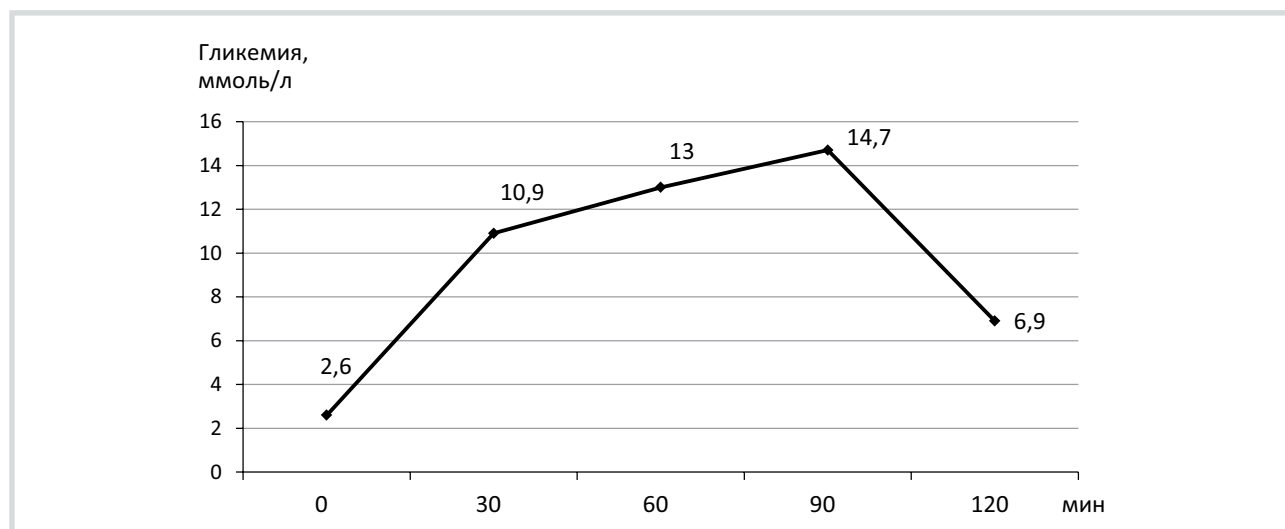


Рис. 1. Результаты орального глюкозотолерантного теста.

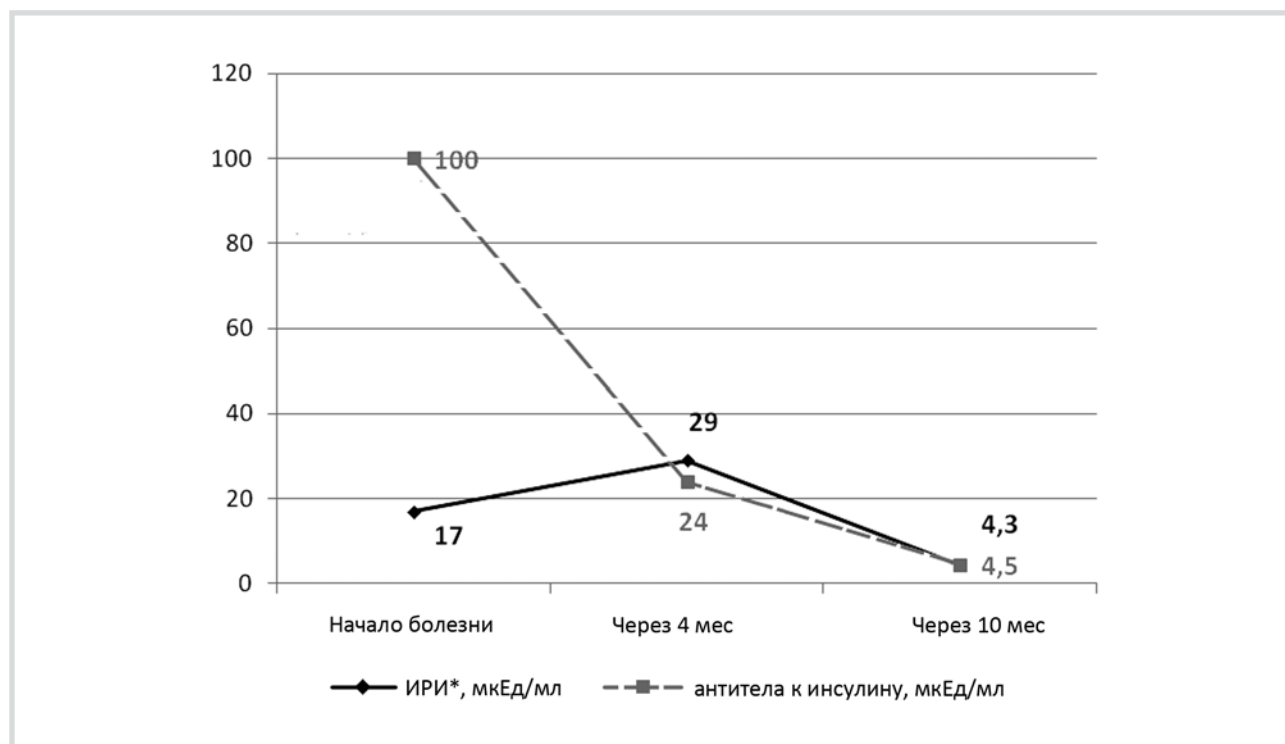


Рис. 2. Динамика лабораторных показателей у пациентки в ходе наблюдения.

Примечание. \* — значения уровня инсулина представлены по результатам лаборатории по месту жительства.

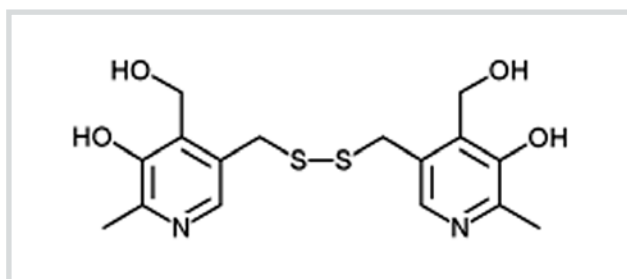


Рис. 3. Строение молекулы пиритинола.

ция углеводного обмена, лабораторно через 2 мес после окончания терапии — уменьшение уровня антител к инсулину, через 8 мес — полная клиническая и лабораторная ремиссия заболевания.

### Обсуждение

Данный клинический случай — первое описание синдрома аутоиммунитета к инсулину у ребенка в Российской Федерации. Определить провоцирующий фактор в данном случае достаточно сложно. Возможно, повлияла предшествующая терапия энцефаболом за 1 мес до начала болезни (это препарат пиритинола, который в своей структуре имеет дисульфидный мостик) (рис. 3). Не исключена роль анаферона (препарат антител к гамма-интерферону). Однако ранее описанных случаев развития этого синдрома на фоне терапии указанными препаратами нами в литературе не найдено. Данный клинический случай отражает типичное течение заболевания: внезапное начало гипогликемий, крайне высокие значения инсулина при менее значимом повышении С-пептида, высокий уровень аутоантител к инсулину, выявление характерных гаплотипов, нормализация гликемии на фоне иммуносупрессивной терапии глюкокортикоидами и сохранение нормогликемии после ее прекращения, тенденция к сни-

жению уровня инсулина и антител к инсулину через 3—4 мес от начала болезни, полная нормализация лабораторных показателей через 10 мес от начала болезни.

Интересно, что при определении уровня инсулина по месту жительства и в ФГБУ ЭНЦ выявлены значимые различия (17 и >1000 мкЕд/мл), что можно объяснить различными методами определения инсулина.

Прогноз заболевания для пациентки благоприятный. В дальнейшем важна профилактика рецидивов заболевания путем устранения действия провоцирующих факторов (в частности, исключения приема лекарств с SH-группой).

### Заключение

Данный случай свидетельствует о том, что при наличии атипичной клинической картины в совокупности с крайне высокими значениями инсулина и появлением аутоантител к инсулину без предшествующей инсулиновой терапии в дифференциальный диагноз гипогликемического синдрома следует включить САИ (после исключения ятрогенного характера гипогликемий и органического гиперинсулинизма). Данное положение актуально как для взрослых, так и для детей. Диагностика САИ позволит начать своевременную адекватную терапию (или определить выжидательную тактику, поскольку в 80% случаев наступает спонтанная ремиссия болезни), отказаться от ненужных исследований и оперативного вмешательства.

### ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Согласие пациента.** Пациент добровольно подписал информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме в журнале «Проблемы эндокринологии».

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

## ЛИТЕРАТУРА | REFERENCES

- Hirata Y, Ishizu H, Ouchi N, et al. Insulin autoimmunity in a case of spontaneous hypoglycemia. *J Jpn Diabetes Soc.* 1970;13(13):312-320.
- Nasu T, Suzuki R, Okamoto Y, et al. Late postprandial hypoglycemia due to bioactive insulin dissociation from autoantibody leading to unconsciousness in a patient with insulin autoimmune syndrome. *Intern Med.* 2011;50(4):339-343. doi: 10.2169/internalmedicine.50.4145
- Uchigata Y, Hirata Y. Insulin autoimmune syndrome (hirata disease). In: Eisenbarth GS, editor. *Immunoendocrinology*. New York: Humana Press. 2011;343-367.
- Alves C, Constanca J, de Leon DD, et al. A novel atypical presentation of insulin autoimmune syndrome (hirata's disease) in a child. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2013;26(11-12):1163-1166. doi: 10.1515/jpem-2013-0215
- Gomez Cruz MJ, Jabbar M, Saini N, et al. Severe hypoglycemia secondary to methimazole-induced insulin autoimmune syndrome in a 16 year old african-american male. *Pediatr Diabetes.* 2012;13(8):652-655. doi: 10.1111/j.1399-5448.2012.00884.x
- Moreira RO, Lima GA, Peixoto PC, et al. Insulin autoimmune syndrome: case report. *Sao Paulo Med J.* 2004;122(4):178-180. doi: 10.1590/s1516-31802004000400010
- Bae SM, Mae MN, Kim EY, et al. Recurrent insulin autoimmune syndrome caused by alpha-lipoic acid in type 2 diabetes. *Endocrinol Metab (Seoul).* 2013;28(4):326-330. doi: 10.3803/enm.2013.28.4.326
- Lupsa BC, Chong AY, Cochran EK, et al. Autoimmune forms of hypoglycemia. *Medicine (Baltimore).* 2009;88(3):141-153. doi: 10.1097/md.0b013e3181a5b42e



9. Uchigata Y, Hirata Y. Insulin autoimmune syndrome (IAS, Hirata disease). *Ann Med Interne (Paris)*. 1999;150(3):245-253.
10. Hirata Y, Uchigata Y. Insulin autoimmune syndrome in Japan. *Diabetes Res Clin Pract*. 1994;24:suppl:153-157.
11. Dozio N, Scavini M, Beretta A, et al. Imaging of the buffering effect of insulin antibodies in the autoimmune hypoglycemic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83(2):643-648. doi: 10.1210/jcem.83.2.4599

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

**Меликян Мария Арменаковна**, к.м.н. [Maria A. Melikyan, MD, PhD]; адрес: 117036, Россия, Москва, ул. Дм. Ульянова 11 [address: 11 Dmitry Ulyanov str, Moscow, Russia, 117036]; тел.: +7(916)602-74-54; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1491-2460>; eLibrary SPIN: 4184-4383; e-mail: melikian.maria@gmail.com

**Кузнецова Елена Станиславовна** [Elena S. Kuznetsova, MD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0231-1286>; eLibrary SPIN: e-mail: staykova.elena@gmail.com

**Пилипенко Оксана Владимировна** [Oxana V. Pilipenko, MD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7958-0081>; eLibrary SPIN: e-mail oxana.b@ngs.ru

#### ИНФОРМАЦИЯ

Рукопись получена: 16.03.2017. Одобрена к публикации: 23.03.2017.

#### КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Кузнецова Е.С., Пилипенко О.В., Меликян М.А. Синдром аутоиммунитета к инсулину — редкая причина развития гипогликемического синдрома. Клинический случай синдрома в педиатрической практике // Проблемы эндокринологии. — 2017. — Т. 63. — №3. — С. 189—194.

doi: 10.14341/probl2017633189-194

#### TO CITE THIS ARTICLE:

Kuznetsova ES, Pilipenko OV, Melikyan MA. Insulin autoimmune syndrome: a rare cause of hypoglycemia. The case report of the syndrome in pediatric practice. *Problems of Endocrinology*. 2017;63(3):189-194.

doi: 10.14341/probl2017633189-194