

Internist 2022 · 63:217–220
<https://doi.org/10.1007/s00108-021-01180-0>
 Angenommen: 15. September 2021
 Online publiziert: 26. Oktober 2021
 © Der/die Autor(en) 2021

Redaktion

H. Haller, Hannover (Schriftleitung)
 B. Salzberger, Regensburg
 C.C. Sieber, Nürnberg



Insulinautoimmunsyndrom

Eine seltene, aber wichtige Differentialdiagnose der Hypoglykämie

Tiago de Castro¹ · Christoph Beier¹ · Christoph Terkamp¹ · Lucia Oehler² · Bernhard M. W. Schmidt² · Johannes Heck³ · Dirk Stichtenoth³ · Heiner Wedemeyer¹ · Holger Leitolf¹

¹ Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Deutschland

² Klinik für Nieren- und Hochdruckerkrankungen, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Deutschland

³ Institut für Klinische Pharmakologie, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Deutschland

Zusammenfassung

Eine 69-jährige Patientin mit rezidivierenden schweren Hypoglykämien wurde zur weiteren Diagnostik der Medizinischen Hochschule Hannover zugewiesen. Zuvor hatte die Patientin nach einem Stenting, das aufgrund einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK) erforderlich war, mit einer Clopidogreleinnahme begonnen. Das Vorliegen eines Insulinoms und eines paraneoplastischen Syndroms wurde ausgeschlossen. Trotz niedrig normaler Blutzuckerkonzentrationen fanden sich erhöhte Insulin- und Insulinautoantikörperkonzentrationen. Diagnostiziert wurde ein Insulinautoimmunsyndrom, a.e. (am ehesten) ausgelöst durch vorausgegangene Clopidogreleinnahme. Eine Behandlung mithilfe der Immunadsorption wurde initiiert; diese erzielte eine signifikante Reduktion der hypoglykämischen Ereignisse und ein anhaltendes Therapieansprechen über 3 Monate.

Schlüsselwörter

Insulin · Clopidogrel · Hypoglykämie · Hyperinsulinismus · Immunadsorption

Anamnese

Eine 69-jährige Patientin wurde als Notfall zur Abklärung rezidivierender symptomatischer Hypoglykämien in der Klinik aufgenommen. Seit 6 Wochen bestünden autonome und auch neuroglykopen Symptome einer Hypoglykämie wie Zittern, Kaltschweißigkeit, Präsynkopen und Desorientiertheit. In der Häuslichkeit wurde ein fremd beobachteter Krampfanfall dokumentiert, die daraufhin gemessene Blutzuckerkonzentration betrug 2,28 mmol/l. Ein Diabetes mellitus war nicht bekannt, und eine exogene Insulinapplikation wurde ausgeschlossen. Die Patientin erhielt im Verlauf ein Messsystem zu kontinuierlicher Glucosemessung, eigenständiger Detektion drohender Hypoglykämien und Erhebung eines glykämischen Tagesprofils. Als Vorerkrankungen waren eine essenzielle Hypertonie, eine mittelschwere chronisch

obstruktive Lungenerkrankung (COPD) mit Emphysem und fortgesetztem Nikotinabusus sowie eine periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) mit Zustand nach Stent-Implantation bekannt. Aufgrund der erst kürzlich erfolgten Stent-Implantation zur Behandlung der pAVK nahm die Patientin seit 10 Wochen eine duale Thrombozytenaggregationshemmung mit Acetylsalicylsäure 100 mg/Tag und Clopidogrel 75 mg/Tag ein. Darüber hinaus lag eine Adipositas Grad I (Body-Mass-Index [BMI] 32,5 kg/m²) vor.

Untersuchungsbefunde

Aufgrund der präsynkopalen Zustände und eines Krampfanfalls waren bereits zweimalige notfallmäßige Einweisungen in externe Krankenhäuser erfolgt, in denen eine kardiologische und neurologische Ursache der oben genannten

Tiago de Castro und Christoph Beier teilen sich die Erstautorenschaft.



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

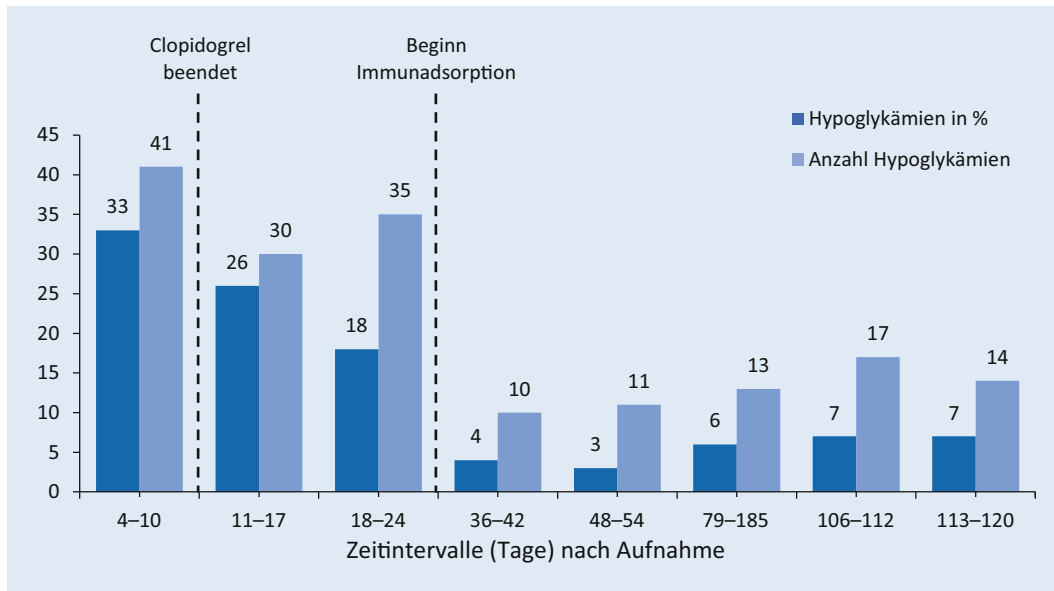


Abb. 1 ◀ Verlauf der Hypoglykämien vor und nach der Immunadsorption, gemessen mithilfe des FreeStyle Libre 2® Glucose Sensors (Abbott GmbH, Abbott Diabetes Care, Wiesbaden), Hypoglykämie definiert als Glucosekonzentration ≤ 70 mg/dl (3,9 mmol/l) sowohl in absoluter Anzahl als auch in Prozent der Gesamtzeit der Sensormessung

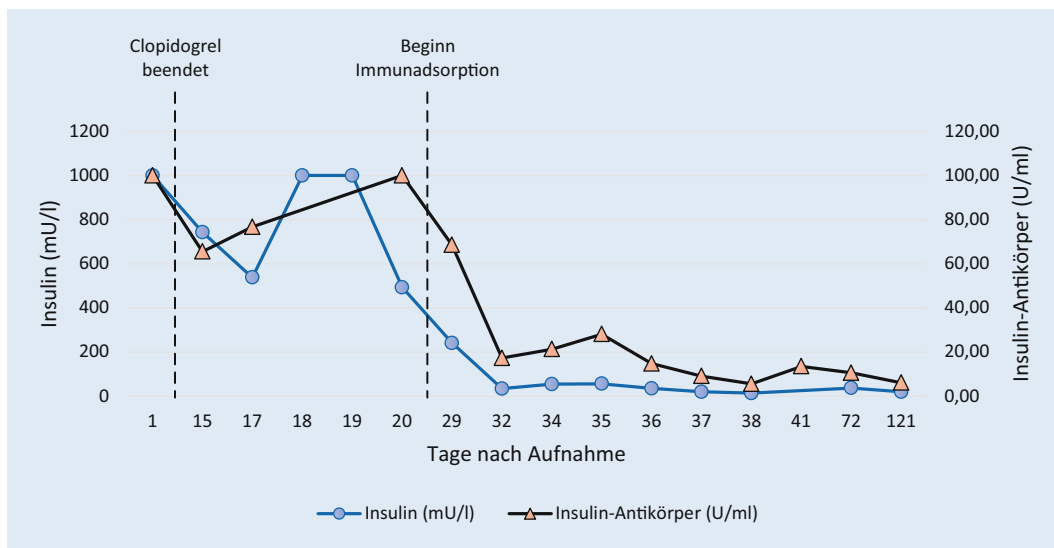


Abb. 2 ◀ Verläufe des Insulinspiegels und der Insulin-Antikörpertiter vor und nach der Immunadsorption

Symptomatik ausgeschlossen werden konnte. Das Vorliegen einer Whipple-Trias konnte klinisch wiederholt bestätigt werden. Simultan zum klinischen und zum laborchemischen Nachweis von Hypoglykämien (Blutglucosekonzentration $3,33 \text{ mmol/l} \pm 1,41 \text{ mmol/l}$) konnten wiederholt sowohl deutlich erhöhte Insulinspiegel ($> 1000 \text{ mU/l}$, Normbereich $2,6\text{--}24,9 \text{ mU/l}$) sowie Insulinantikörper ($> 100 \text{ IU/ml}$, Normbereich bis 10 IU/ml) bei inadäquat niedriger C-Peptid-Konzentration ($2,27 \text{ nmol/l} \pm 0,63 \text{ nmol/l}$, Normbereich $1,1\text{--}4,4 \text{ ng/ml}$) nachgewiesen werden. Der HbA_{1c} -Wert betrug $5,7\%$ (Normbereich $4,8\text{--}5,6\%$) und lag somit formal im prädiabetischen Bereich. Bioche-

misch ergaben sich keine wegweisenden Hinweise auf klassische endokrinologische Ursachen der Hypoglykämien. Während eines Fastentests kam es erst nach 72 h zu einer Hypoglykämie. Eine tumorsuspekte Raumforderung ließ sich weder in der konventionellen Schnittbildgebung noch in einer funktionellen Bildgebung mittels Gallium 68-DOTA-TATE Positronenemissionstomographie mit CT-Koregistrierung (68-DOTA-TATE PET/CT) nachweisen.

Diagnose

- Aufgrund des klinischen und laborchemischen Verdachts auf ein a.e. medikamentös induziertes Insulin-

autoimmunsyndrom (IAS) wurde die Medikationsliste der Patientin an das Institut für Klinische Pharmakologie übersendet; dort konnte Clopidogrel als mögliche auslösende Substanz benannt werden. Besonders hinweisend war der zeitliche Verlauf mit Beginn der hypoglykämischen Symptomatik ca. 4 Wochen nach der Therapieeinleitung von Clopidogrel. Clopidogrel ist ein Pro-Drug, das nach enzymatischer Aktivierung eine Sulfhydrylgruppe als aktiven Metaboliten enthält. Sulfhydrylgruppen stehen im Verdacht, mit der Disulfidbindung des Insulins zu interagieren, wodurch Insulin immunogener wird und

Tab. 1 Wirkstoffe, die ein Insulinautoimmunsyndrom auslösen können. (Nach Cappellani et al. [3])

Wirkstoffklasse	Wirkstoff	Stärke der Evidenz
Thyreostatika	Thiamazol	Hoch
	Carbimazol	Mittel
Nahrungsergänzungsmittel	α-Liponsäure	Hoch
	Pyritinol	Niedrig
	Glutathion	Niedrig
	Methionin	Niedrig
Antihypertensiva und Antiarrhythmika	Captopril	Niedrig
	Hydralazin	Niedrig
	Procainamid	Niedrig
	Diltiazem	Niedrig
Thrombozytenaggregationshemmer	Clopidogrel	Niedrig
Orale Antidiabetika	Tolbutamid	Niedrig
	Gliclazid	Niedrig
Antiphlogistika	Steroide	Niedrig
	Loxoprofen	Niedrig
	Diclofenac	Niedrig
Muskelrelaxanzien	Tolperison	Niedrig
Antibiotika	Imipenem	Niedrig
	Penicillin G	Niedrig
	Isoniazid	Niedrig
Protonenpumpenhemmer	Pantoprazol	Niedrig
	Omeprazol	Niedrig
Plasmaproteine	Albumin	Niedrig
Chelatbildner	Tiopronin	Niedrig
	Penicillamin	Niedrig

folglich vermehrt Insulinantikörper produziert werden [1].

Therapie und Verlauf

Trotz Beendigung der Therapie mit Clopidogrel und Einleitung unterstützender diätetischer Maßnahmen sistierten die Hypoglykämien nicht (Abb. 1), sodass eine Behandlung mithilfe der Immunadsorption eingeleitet wurde. Eingesetzt wurde bei der Patientin ein regenerierbarer GLOBAFFIN®-Filter mit Peptid-GAM®-Liganden (Fresenius Medical Care, Bad Homburg). Nach 6-maliger Immunadsorption konnte eine deutliche Reduktion der Hypoglykämien erreicht werden (Abb. 1). Zeitgleich normalisierten sich sowohl der Insulin- als auch der Insulinautoantikörperspiegel (Abb. 2). Somit war eine Entlassung mit fortlaufender eigenständiger Glucosesensormessung möglich. Anschließend ambulante Verlaufskontrollen über einen Zeitraum von 3 Monaten ergaben keinen erneuten Hin-

weis auf symptomatische Hypoglykämien (Abb. 1).

Diskussion

Das IAS ist eine seltene Erkrankung, charakterisiert durch hyperinsulinämische Hypoglykämie und erhöhte Insulinautoantikörper (IAA)-Titer bei Ausschluss einer exogenen Insulinapplikation, eines Insulinoms oder extrapancreatischer Neoplasien [2]. Erstmals beschrieben wurde die Erkrankung 1970 durch Hirata et al. [3]. Internationale epidemiologische Kennzahlen sind aufgrund der geringen Inzidenz unklar; über 90% der Fälle wurden in Japan beschrieben. Die Erkrankung trifft beide Geschlechter mit etwa gleicher Häufigkeit und betrifft v.a. Patienten über dem 40. Lebensjahr [4]. Eine ungleiche geografische Inzidenz des IAS wird u.a. auf eine „Human-leukocyte-antigen“ (HLA)-DR4-Assoziation zurückgeführt [5].

Häufig wird eine Assoziation mit Medikamenten oder Nahrungsergänzungsmitteln

mit Sulfhydrylgruppen (Tab. 1), viralen Infektionen und Autoimmunerkrankungen berichtet [6, 7]. Pathophysiologisch wird ein Zwei-Phasen-Mechanismus diskutiert, in dem Insulin mit Insulinautoantikörpern eine Immunkomplexbindung eingeht und somit eine Bindung von Insulin an den Insulinrezeptor verhindert wird [2]. Initial kommt es hierdurch zu milden Hyperglykämien, gefolgt von kompensatorischer Insulinfreisetzung aus den β-Zellen mit zeitgleicher Insulinfreisetzung aus den gebildeten Immunkomplexen und resultierenden Hypoglykämien.

» Aufgrund der gestörten Insulinrezeptoraktivierung kommt es zur kompensatorischen Insulinfreisetzung

Diätetische Maßnahmen mit häufigen kleinen, kohlenhydratarmen Mahlzeiten können therapeutisch bei oft selbstlimitierendem Verlauf nach Expositionsbeendigung der auslösenden Noxe ausreichen. In Fallberichten wurden pharmakologische (Acarbose, Somatostatinanaloga, Diazoxid) und immunsuppressive Therapieansätze, vorwiegend Glukokortikoide und Azathioprin [4], dargestellt. Ebenfalls ist der erfolgreiche Einsatz von Rituximab zur selektiven Depletion CD20-positiver B-Zellen bei IAS in der Literatur beschrieben [8, 9]. Bei schwersten Verläufen wurden auch plasmapheretische Verfahren eingesetzt [10]. In einem Fallbericht wurden bei glukokortikoid- und azathioprinrefraktärem IAS 10 Immunadsorptionen, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Rituximab, erfolgreich angewendet [9].

Bei der vorgestellten Patientin konnte die auslösende Medikation umgehend abgesetzt und dadurch eine prolongierte Exposition verhindert werden. Aufgrund des ausbleibenden Erfolgs diätetischer Maßnahmen und des erwartbar ungünstigen Nutzen-Risiko-Profiles einer immunsupprimierenden bzw. immunmodulierenden Therapie, wurde die Durchführung einer Immunadsorption bevorzugt, wodurch eine rasche Reduktion symptomatischer Hypoglykämien erreicht werden konnte. In weiteren ambulanten Verlaufskontrollen war das Therapieansprechen über 3 Monate anhaltend.

Fazit für die Praxis

- Das Insulinautoimmunsyndrom (IAS) stellt eine seltene, vermutlich unterdiagnostizierte, aber dennoch klinisch relevante Differenzialdiagnose der Hypoglykämie dar. Differenzialdiagnostisch wegweisend ist die Konstellation aus Hypoglykämie und Hyperinsulinämie sowie dem Nachweis niedrig-normaler C-Peptid-Spiegel sowie erhöhter Insulin-Autoantikörper.
- Eine rechtzeitige Diagnosestellung kann unnötige und kostspielige Diagnostik sowie nichtindizierte Therapien bis hin zu einer Pankreasresektion verhindern.
- Nach bestätigter Diagnose eines IAS ist in Ermangelung einer etablierten Standardtherapie die Indikationsstellung für eine bestimmte Therapieform anhand einer strengen Nutzen-Risiko-Bewertung patientenindividuell zu treffen. Trotz zunehmender wissenschaftlicher Erkenntnisse über das IAS fehlen aktuell noch weitestgehend Informationen zu den verschiedenen Behandlungsansätzen. Weiterführende kontrollierte klinische Studien sind dringend erforderlich, wobei die geringe Inzidenz des IAS eine Rekrutierung von Studienteilnehmern erheblich erschweren dürfte.

Korrespondenzadresse

Dr. Holger Leitolf

Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, Medizinische Hochschule Hannover
 Carl-Neuberg-Str. 1, 30625 Hannover, Deutschland
 Leitolf.Holger@mh-hannover.de

Funding. Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. T. de Castro, C. Beier, C. Terkamp, L. Oehler, B.M.W. Schmidt, J. Heck, D. Stichtenoth, H. Wedemeyer und H. Leitolf geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien. Für Bildmaterial oder anderweitige Angaben innerhalb des Manuskripts, über die Patienten zu identifizieren sind, liegt von ihnen und/oder ihren gesetzlichen Vertretern eine schriftliche Einwilligung vor.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jegli-

Insulin autoimmune syndrome. A rare, but important differential diagnosis of hypoglycemia

A 69-year-old female patient was referred to the Medical University of Hanover for further diagnostic evaluation of recurrent severe hypoglycemia. The patient had previously been started on clopidogrel after arterial stenting for peripheral arterial obstructive disease (PAOD). The presence of an insulinoma and paraneoplastic syndrome was excluded. Increased serum insulin and insulin autoantibodies levels were confirmed, despite normal to low blood sugar levels. An insulin autoimmune syndrome was diagnosed, most likely induced by the prior intake of clopidogrel. Treatment with immunoadsorption was initiated, achieving a significant reduction in hypoglycemic events and a lasting response to treatment over 3 months.

Keywords

Insulin · Clopidogrel · Hypoglycemia · Hyperinsulinism · Immunoadsorption

chem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Literatur

1. Taylor SI, Barbetti F, Accili D, Roth J, Gorden P (1989) Syndromes of autoimmunity and hypoglycemia. Autoantibodies directed against insulin and its receptor. *Endocrinol Metab Clin North Am* 18(1):123–143
2. Ismail AAA (2016) The insulin autoimmune syndrome (IAS) as a cause of hypoglycaemia: an update on the pathophysiology, biochemical investigations and diagnosis. *Clin Chem Lab Med* 54:1715–1724
3. Hirata Y, Ishizu H, Ouchi N et al (1970) Insulin autoimmunity in a case of spontaneous hypoglycemia. *J Jpn Diabet Soc* 13:312–320
4. Censi S, Mian C, Betterle C (2018) Insulin autoimmune syndrome: from diagnosis to clinical management. *Ann Transl Med* 6(17):335
5. Uchigata Y, Hirata Y, Tokunaga K et al (2000) Worldwide differences in the incidence of insulin autoimmune syndrome (Hirata disease) with respect to the evolution of HLA-DR4 alleles. *Hum Immunol* 61(2):154–157
6. Cappellani D, Macchia E, Falorni A, Marchetti P (2020) Insulin autoimmune syndrome (Hirata disease): a comprehensive review fifty years after its first description. *Diabetes Metab Syndr Obes* 13:963–978

7. Lupsa BC, Chong AY, Cochran EK et al (2009) Autoimmune forms of hypoglycemia. *Medicine* 88:141–153
8. Saxon DR, McDermott MT, Michels AW (2016) Novel management of insulin autoimmune syndrome with Rituximab and continuous glucose monitoring. *J Clin Endocrinol Metab* 101(5):1931–1934
9. Kroemer TM, Erler A, Tsourdi E et al (2018) Immunoadsorption followed by Rituximab as a definitive treatment for insulin autoimmune syndrome (Hirata syndrome): a case report. *Diabetes* 41:e23–e24
10. Dozio N, Scavini M, Pozza G et al (1998) Imaging of the buffering effect of insulin antibodies in the Autoimmune hypoglycemic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 83(2):643–648