文章编号:1000-5404(2014)07-0713-03

论著

胰岛素自身免疫综合征1例的诊断和治疗

艾智华,胡朝恩,钟大鹏 (610083 成都,成都军区总医院内分泌科)

[摘要] **目的** 探讨胰岛素自身免疫综合征(insulin autoimmune syndrome,IAS)的发病机制、临床表现、诊断方法和治疗措施。**方法** 我院收治1例中年男性患者,反复发生低血糖性昏迷,诊断为IAS,结合相关文献复习,对该病的临床特点进行分析。**结果** 患者因"Graves病"服用甲巯咪唑治疗1个月后,出现"Whipple"三联征,75 g葡萄糖耐量试验发现血糖水平升高,而空腹及餐后免疫活性胰岛素显著增高,餐后胰岛素大于1 000 mU/L。患者胰岛素自身抗体(IAA)阳性。停用甲巯咪唑后,给予泼尼松30 mg/d治疗,并逐渐减量,患者低血糖症状缓解,1年后复查血糖和胰岛素水平恢复正常,IAA阴性。**结论** 胰岛素自身免疫综合征是一种导致低血糖反复发作的少见病因,可由甲巯咪唑引起,胰岛素水平和胰岛素自身抗体的测定有助于诊断。

[关键词] 胰岛素自身免疫综合征;甲巯咪唑;胰岛素自身抗体;高胰岛素血症;低血糖症
[中图法分类号] R587; R593.2 [文献标志码] A

Diagnosis and treatment of insulin autoimmune syndrome: a case report and literature review

Ai Zhihua, Hu Zhao'en, Zhong Dapeng (Department of Endocrinology, General Hospital of Chengdu Military Command, Chengdu, Sichuan Province, 610083, China)

[**Abstract**] **Objective** To investigate the etiology, manifestations, diagnosis and treatment of insulin autoimmune syndrome (IAS). **Methods** One adult male patient, suffered from frequent hypoglycemia was admitted in our department on March 4, 2012. He was finally diagnosed as IAS. The clinical features of the case was analyzed in combination with literature review. **Results** After taking methimazole for a month for the treatment of Graves' disease, the patients manifested clinical symptoms of Whipple's triad. The results of 75 g OGTT test showed that serum glucose was increased, both fasting and postprandial serum insulin were increased, and the postprandial serum insulin level was higher than 1 000 mU/L. The result of Insulin autoantibody (IAA) was positive. After methimazole was stopped, prednisone 30 mg/d was used, with the dosage gradually reduced. The symptoms of hypoglycemia diminished, with the recovery of plasma glucose and insulin levels and negative IAA. **Conclusion** IAS is a rare disease which may result in repeated episode of hypoglycemia. It may be caused by methimazole. To assay serum insulin and insulin autoantibody are greatly helpful to distinguish IAS.

[**Key words**] insulin autoimmune syndrome; methimazole; insulin autoantibody; hyperinsulinemia; hypoglycemia

Corresponding author: Ai Zhihua, Tel: 86-28-86570340, E-mail: azh871@sina.com

胰岛素自身免疫综合征(insulin autoimmune syndrome,IAS),又称Hirata病,由Hirata于1970年首次报道[1],是能够引起低血糖症的少见疾病,临床上易于误诊、漏诊或与其他原因诱发的低血糖相混淆。我院于2012年3月收治1例IAS患者,经过了1年的治疗和随访,治疗效果较好。本研究对该例患者的诊断和治疗过程进行了总结,结合文献,分析了IAS的临床特点,旨在提高临床工作中医师对该病的认识。

[通信作者] 艾智华,电话:(028)86570340,E-mail:azh871@sina.com
[优先出版] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20140126.1057.027.html(2014-01-26)

1 资料与方法

患者,男性,46岁,因多食、多汗、手抖3年,反复晕厥8 d,于2012年3月4日收入我科。患者3年前无明显诱因出现多食、多汗、心慌、手抖,没有重视。1个月前因症状加重,门诊检测甲状腺激素和甲状腺相关抗体异常,诊断为"Graves病",结果见表1。规则服用甲巯咪唑(10 mg,3次/d)治疗,上述症状逐渐好转。但入院前8 d,患者正常起床及进食早餐,但感轻度乏力,中餐前步行下班途中,突然出现心慌、出汗,随即出现晕厥,被送到当地医院急救,测血糖2.3 mmol/L,静脉注射葡萄糖后意识恢复。此后反复于空腹或餐前出现发作性心悸、出汗和晕厥,发作时血糖1.9~2.3 mmol/L,静脉补充葡萄糖后症状缓

解。为进一步明确低血糖原因,排除“胰岛β细胞瘤”,而到我院治疗。

表1 患者甲状腺功能及抗体检测结果

检查项目	检查结果	正常参考值
游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)	7.45 pmol/L	2.1~5.4 pmol/L
游离甲状腺素(FT4)	3.17 ng/dL	0.7~1.9 ng/dL
促甲状腺素(TSH)	<0.005 μIU/mL	0.3~5 mIU/L
促甲状腺素受体抗体(TRAb)	45.63 U/L	<5 U/L
抗甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)	822.7 U/mL	0~57.13 U/mL
抗甲状腺球蛋白抗体(TGAb)	286.5 U/mL	0~64.0 U/mL

既往史:患者3年前患“白癜风”,未予治疗。否认注射胰岛素和口服降糖药物史。无家族遗传病史。

查体:体温、呼吸、血压正常,身高1.62 m,体质量56 kg,BMI 21.3。意识清楚,皮肤散在局限性色素缺失,甲状腺弥漫性Ⅱ度肿大,质地柔软,无压痛和包块,心率86次/min,节律整齐,肺部和腹部查体无异常。

2 结果

入院后,检查肝功能、肾功能均正常,血尿酸267.70(正常值100~432)μmol/L,TC 3.32(2.8~5.7)mmol/L,TG 0.89(0.29~1.83)mmol/L。多次检测血糖和对应的胰岛素、C-肽情况:随机血糖2.91 mmol/L,胰岛素235.00(2.39~23.29)mU/L,C-肽6.62(0.81~3.85)ng/mL;2次检测餐后2 h血糖,分别为22.50 mmol/L和16.87 mmol/L。口服葡萄糖耐量和胰岛素-C肽释放试验结果见表2,显示2 h血糖升高,空腹及餐后胰岛素水平极度升高(>1 000 mU/L)。2次检测血浆胰岛素自身抗体(IAA)均为阳性,胰岛素细胞抗体(ICA)、谷氨酸脱羟酶抗体(GADA-65)、酪氨酸磷酸酶抗体(IAA-2)阴性。血浆皮质醇节律、促肾上腺皮质激素(ACTH)、生长激素(GH)正常,胰腺CT及增强检查未见异常。

经过以上检查,排除了胰岛素瘤、肾上腺皮质功能减退症等疾病,诊断为胰岛素自身免疫综合征。立即停用甲巯咪唑,给予低碘饮食。低血糖症状发作时,根据患者症状程度,选用口服或静脉注射葡萄糖的方式进行对症治疗。同时口服强的松,30 mg/d,治疗3 d后,患者低血糖发作次数开始减少,病情逐渐好转。停用甲巯咪唑2周后,进行^{131}I治疗“Graves病”。患者出院后继续在我院门诊随访,强的松治疗1个月后,低血糖症发作基本消失,强的松开始逐渐减量,至治疗3个月时停用。

1年后(2013年3月8日)复查甲状腺功能正常,胰岛素自身抗体(IAA)转为阴性,75 g葡萄糖耐量试验和胰岛素、C-肽释放试验恢复正常,结果见表2。

3 讨论

3.1 发病机制

IAS的发病机制尚未完全清楚。目前认为其是在自身免疫缺陷基础上,由一定诱发因素导致的自身免疫性疾病,患者体内T淋巴细胞增殖。携带DRBI*0406的HLA-Bw62/Cw4/DR4基因是IAS主要的易感基因[2],含巯基药物是重要的诱因,例如甲巯咪唑、硫辛酸、谷胱甘肽、青霉胺等,均可引起IAS,其中以甲巯咪唑引起的报道最多,这可能与大量甲亢患者应用甲巯咪唑治疗有关。lAS患者中,约41%在应用含巯基药物后发病,其中服用甲巯咪唑者占49%。国外报道硫辛酸诱发的IAS也逐渐增多[3],也有报道中药制剂,如“骨刺消增丸”可以导致IAS。

在具有遗传免疫缺陷的患者体内,含有巯基的化学结构,例如甲巯咪唑,可以与胰岛素的双硫键结合,使得内源性胰岛素的空间结构发生改变,某些自身抗原被暴露,从而产生胰岛素自身抗体[4]。大量胰岛素自身抗体与内源性胰岛素结合,竞争性抑制胰岛素与受体的结合,使得内源性胰岛素不能发挥正常的生理效应,导致血糖水平升高,刺激胰岛β细胞增生和分泌胰岛素,以维持游离胰岛素浓度,引起显著的高胰岛素血症。而在一定条件下,与抗体结合的内源性胰岛素与抗体解离,使血中游离胰岛素水平突然增高,从而导致低血糖症状发作。在临床工作中,尚没有在“Graves病”患者中常规检测IAA,因此我们报告的此例患者,缺乏甲巯咪唑使用前的IAA资料。但鲁扬等[5]发现,在160例IAA阴性的初发“Graves病”患者中,使用甲巯咪唑治疗12、24周后,分别有33.8%(54例)、35.0%(56例)检出IAA,这提示甲巯咪唑可以诱发胰岛素自身抗体,是IAS的重要诱因,甲巯咪唑的剂量与胰岛素自身抗体的产生是否有关尚不明确。

3.2 临床表现

IAS是一种少见疾病,各年龄段均可患病,40岁以上多见,男女发病率无显著差异[6]。其主要临床表现为反复自发性低血糖,是引起低血糖症的病因之一。低血糖多在餐后4~5 h发作,也可以出现空腹低血糖,其症状与低血糖的程度有关,表现为不同程度的交感神经兴奋症状和中枢神经功能障碍,持续、严重的低血糖将导致不可逆性的脑损害,甚至死亡。本例患者也是以低血糖症为主要症状,即表现为典型“Whipple”三联征:反复发作性心悸、出汗、晕厥;最低血糖1.9 mmol/L;补充葡萄糖后症状缓解。

IAS与自身免疫功能异常有着密切关系,本例患者合并有“Graves”病、白癜风2种与自身免疫相关的疾病,在治疗“Graves”病中应用了甲巯咪唑,是引起IAS的诱因。在文献[7]报道中,IAS患者也常合并系统性红斑狼疮、黑棘皮病等自身免疫性疾病。

表2 患者75 g葡萄糖耐量试验和胰岛素、C-肽释放试验结果

检测时间	血糖(mmol/L)				胰岛素(mU/L)/C-肽(ng/mL)			
	0 h	1 h	2 h	3 h	0 h	1 h	2 h	3 h
2012年3月6日	4.21	20.10	15.22	3.81	664.2/12.74	>1 000/21.83	>1 000/22.1	>1 000/16.39
2013年3月8日	4.56	8.43	7.25	5.31	12.19/1.46	48.82/3.92	35.18/3.77	15.13/1.69

IAS的一个标志性的特点是免疫活性胰岛素水平显著升高,本例患者空腹胰岛素和C-肽浓度显著增高,特别是OGTT 2 h胰岛素浓度达1 000 mU/L以上,如此高的胰岛素水平也可见于胰岛素受体抗体导致的B型胰岛素抵抗,尽管没有测定胰岛素受体抗体,我们也可以排除本病,因为B型胰岛素抵抗临床表现为高血糖,而不是本例患者表现出的低血糖和胰岛素自身抗体阳性。

除主要症状低血糖外,该患者OGTT和随机血糖检测提示餐后血糖升高。这是因为在IAS患者,进食刺激释放的内源性胰岛素与体内胰岛素抗体结合,降低血糖作用受到影响,而表现以餐后血糖升高、空腹血糖正常或低血糖为特点的葡萄糖代谢紊乱。这与早期的2型糖尿病不同,后者胰岛素水平一般轻度升高,C肽和胰岛素水平相一致,IAA阴性,空腹血糖水平正常或偏高。

3.3 诊断

本病是比较少见的疾病,容易误诊和漏诊,曾有报道患者被误诊为胰岛素瘤而行手术。本例患者在院外也考虑为胰岛素瘤,我院最终诊断为IAS。IAS尚无统一的诊断标准,以下几点有助于诊断[8-9]:①自发性低血糖,发作时血糖水平 <2.8 mmol/L;②血浆C-肽及免疫活性胰岛素水平显著增高,IAS患者的血胰岛素浓度呈特征性的异常升高,可达1 000 mU/L以上,在其他导致低血糖的疾病中,血胰岛素浓度极少能达到这么高的水平;③未接受过外源性胰岛素治疗,但IAA增高,是诊断本病的关键;④排除其他导致低血糖的疾病。

3.4 治疗

IAS有一定的自限性,部分病例会出现自然缓解,胰岛素自身抗体在使用甲巯咪唑的2~3个月达峰值,此后会自发性下降。IAS的治疗主要是缓解和预防低血糖发作,消除胰岛素自身抗体。首先要停用甲巯咪唑、硫辛酸等诱发药物,大部分患者停用诱发药物半年后,胰岛素自身抗体可消失、症状缓解[6]。低血糖发作时应对症治疗,可静注葡萄糖或肌注胰高血糖素。

IAS对糖皮质激素反应敏感,病情迁延、反复低血糖者,糖皮质激素可控制病情、加速缓解。我们在本例患者的治疗中使用了小剂量强的松(30 mg/d),患者症状缓解迅速。糖皮质激素的潜在好处包括:①对抗胰岛素,升高血糖水平;②免疫抑制作用;③抑制T_4向T_3的转化,减轻甲亢症状;④在^{131}I治疗Graves病时,减少甲亢危象风险。糖皮质激素使用时间报道不一,在低血糖发作消失后或IAA滴度下降时可逐渐减量,本例患者使用强的松1个月后开始减量,至3个月时停用,也有报道使用半年者[6]。二氮嗪可以抑制胰岛素的分泌,可以和糖皮质激素联合应用,减少低血糖发作。α-糖苷酶抑制剂可以延缓餐后高血糖诱发的胰岛素分泌,可以改善反复迟发的餐后低血糖的发作[10]。考虑到本例患者餐后高血糖持续时间较短,以及居住地较偏远,如果院外发生低血糖时,α-糖苷酶抑制剂可能影响低血糖的救治,我们没有使用α-糖苷酶抑制剂。顽固发作性低血糖而药物治疗无效的IAS者,可考虑行血浆置换、胰腺部分切除。对于IAS患者甲亢的治疗,多主张行^{131}I治疗,此外可换用不含巯基的抗甲状腺药物丙基硫氧嘧啶。

IAS是由于自身免疫缺陷、产生胰岛素自身抗体而引起的临床综合征,以反复发作性低血糖、血清胰岛素水平升高以及胰岛素自身抗体阳性为主要临床特点,含巯基的药物易诱发本病。IAS在日本被认为是继胰岛素瘤和胰腺外巨大肿瘤后引起自发性低血糖的第3大原因,但在国内被认为是罕见的疾病。而目前,甲巯咪唑是我国治疗"Graves病"的主要药物,硫辛酸的应用也越来越广泛,因此,推测可能由于认识和重视不够,IAS在我国的发病率被低估。所以,应该增强对该病的认识,对于使用含巯基药物患者,要警惕IAS的出现。同时,也要防止其他原因导致的IAS被漏诊,特别是没有明显诱因者。IAA增高是诊断本病的关键,把IAA作为低血糖的常规检测项目,可以提高诊断率,避免不必要的手术及误诊。

参考文献:

[1] Hirata Y. Insulin autoimmune syndrome [J]. Nippon Rinsho, 1973, 31(7): 2227-2231.
[2] Uchigata Y, Kuwata S, Tsushima T, *et al*. Patients with Graves' disease who developed insulin autoimmune syndrome (Hirata disease) possess HLA-Bw62/Cw4/DR4 carrying DRB1*0406 [J]. J Clin Endocrinol Metab, 1993, 77(1): 249-254.
[3] Uchigata Y, Hirata Y, Iwamoto Y. Drug-induced insulin autoimmune syndrome[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2009, 83(1): e19-e20.
[4] Uchigata Y, Kuwata S, Tokunaga K, *et al*. Strong association of insulin autoimune syndrome with HLA-DR4 [J]. Lancet, 1992, 339(8790): 393-394.
[5] 鲁扬, 楼亚玲. Graves病他巴唑治疗前后胰岛素自身抗体水平的变化[J]. 中国全科医学, 2009, 12(8): 693-694.
[6] Gomez-Cruz M J, Jabbar M, Saini N, *et al*. Severe hypoglycemia secondary to methimazole-induced insulin autoimmune syndrome a 16 year old African-American male[J]. Pediatr Diabetes, 2012, 13(8): 652-655.
[7] 李登峰, 李开龙. 系统性红斑狼疮并发自身免疫性低血糖1例[J]. 第三军医大学学报, 2007, 29(15): 1532, 1535.
[8] Masjhur J S. Insulin Autoimmune Syndrome (Hirata's disease): severe hypoglycemic episodes in Graves' hyperthyroidism patient treated with methimazole[J]. Acta Med Indones, 2005, 37(4): 214-217.
[9] 叶小珍, 王坚. Graves病患者并发低血糖的研究进展[J]. 江苏医药, 2012, 38(9): 1088-1090.
[10] 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[J]. Intern Med, 2011, 50(4): 339-343.

(**收稿**:2013-12-18;**修回**:2014-01-12)
(编辑 王 红)