

N. Reisch<sup>1</sup>  
O. Zwermann<sup>2</sup>  
M. Reincke<sup>1</sup>

## Hypoglykämien und transienter Diabetes mellitus bei einem Autoimmun-Insulinsyndrom

### *Hypoglycemia and transitory diabetes mellitus in an insulin autoimmune syndrome*

**Anamnese und klinischer Befund:** Eine 53-jährige Patientin stellte sich wegen rezidivierend auftretender hypoglykämischer Symptome vor, mit kapillären Glukosewerte zwischen 40 und 60 mg/dl (2,2–3,3 mmol/l) während dieser Phasen.

**Untersuchungen:** Im oralen Glukosetoleranztest über 210 Minuten zeigten sich nüchtern normale Blutzuckerwerte bei massiv erhöhten Serum-Insulin- und gering erhöhten C-Peptid-Spiegeln. Im Testverlauf kam es zu einem überschießenden Anstieg von Insulin bei normalem C-Peptid-Anstieg. Unter der Verdachtsdiagnose eines Insulinoms wurde ein Hungerversuch über 72 Stunden durchgeführt, bei welchem der Insulin-Glukose-Quotient zu allen Messzeitpunkten pathologisch erhöht war bei jedoch weniger auffälligem C-Peptid.

**Diagnose:** Der Nachweis isolierter hochtitriger Insulin-Antikörper führte zur Diagnose eines autoimmunen Insulin-Syndroms.

**Therapie und Verlauf:** Diese Autoimmunerkrankung wird hervorgerufen durch die Bildung von IgG-Insulin-Komplexen mit deutlich verlängerter Halbwertszeit bei reduzierter Insulinwirkung und daher durch mehrere gleichmäßig über den Tag verteilte Zwischenmahlzeiten therapiert. Bei der Patientin kam es dadurch nach 4 Monaten zu einer spontanen klinischen Remission.

**Folgerung:** Das autoimmune Insulin-Syndrom ist eine in Europa sehr seltene Differentialdiagnose rezidivierender spontaner Hypoglykämien bei Nicht-Diabetikern. Die Prognose ist günstig, da in bis zu 80% der Fälle eine Spontanremission eintreten kann.

**History and clinical findings:** A 53-year-old Caucasian woman presented with repeated episodes of hypoglycemia. Self-monitored blood glucose levels during the attacks were between 40 and 60 mg/dl (2,2–3,3 mmol/l).

**Investigations:** An oral glucose tolerance test performed over 210 minutes showed normal baseline glucose levels, markedly elevated levels of serum insulin and slightly elevated C-peptide concentrations. During the test, a marked increase of insulin and a normal increment of C-peptide were observed. The tentative diagnosis of an insulinoma was raised and a 72h fasting test performed, throughout which the insulin-glucose-ratio was pathologically elevated, whereas C-peptide levels were only slightly elevated.

**Diagnosis:** Strongly positive levels of insulin antibodies led to the diagnosis of an insulin autoimmune syndrome.

**Treatment and course:** This syndrome is caused by IgG-insulin-complexes with prolonged plasma half-life in the presence of reduced insulin action. The therapy consisted of fractionated meals to avoid hyperinsulinism and following hypoglycemic episodes. After four months a spontaneous clinical remission was observed.

**Conclusion:** The autoimmune insulin syndrome is a rare cause of recurrent, spontaneous hypoglycemia in Europe in non diabetic patients. Its prognosis is good as there is a high rate of spontaneous clinical remission in up to 80% of patients.

#### Institut

<sup>1</sup> Abteilung Endokrinologie/Diabetologie, Medizinische Klinik Innenstadt, Klinikum der Universität München

<sup>2</sup> Innere Medizin II, Schwerpunkt Endokrinologie/Diabetologie, Universitätsklinikum Freiburg

#### Korrespondenz

Nicole Reisch · Klinikum der Universität München, Medizinische Klinik Innenstadt, Abteilung Endokrinologie/Diabetologie · Ziemssenstr. 1 · 80336 München · Tel.: 089/5160-2100 · Fax: 089/5160-4428 · E-Mail: nicole.reisch@medizin.uni-muenchen.de

eingereicht: 22.12.2003 · akzeptiert: 18.3.2004

#### Bibliografie

DOI: 10.1055/s-2004-824862

Dtsch Med Wochenschr 2004; 129: 1135–1138 · © Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York · ISSN 0012-0472

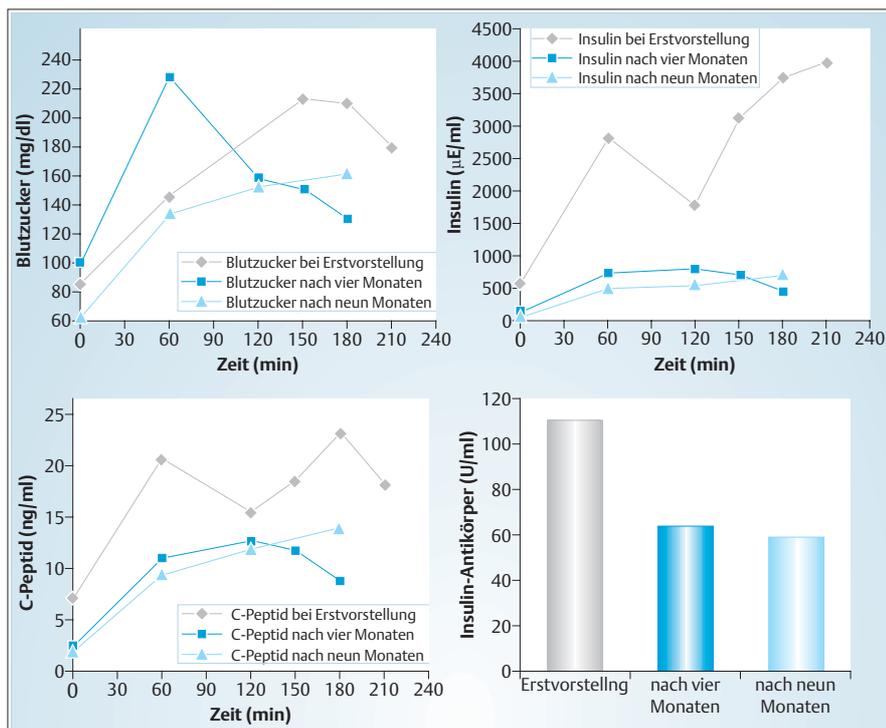


Abb. 1 oGTT (Blutzucker-, Insulin-, C-Peptidverlauf) und Insulin-Antikörper bei Erstvorstellung, nach 4 und 9 Monaten. Die Normbereiche sind schraffiert dargestellt.

Das autoimmune Insulin-Syndrom, nach dem Erstbeschreiber (1970) auch Hirata Krankheit genannt, ist eine in Europa sehr seltene Ursache für spontan auftretende Hypoglykämien (1,3,5–8,10,11). Ursache sind mono- oder meist polyklonale Insulinantikörper, häufig vom Typ IgG. Diese Antikörper binden einen Teil des mahlzeitenabhängig sezernierten Insulins und vermindern so zunächst dessen Wirkung. Einige Stunden nach einer Mahlzeit kommt es jedoch zur Dissoziation des Insulins von den Antikörpern, damit zu einer deutlichen Verlängerung der Wirkung des Insulins und bei dann fehlender Nahrungszufuhr zu hypoglykämischen Attacken. Außerhalb Asiens sind bisher ca. 30 Fälle beschrieben, in Japan, wo das autoimmune Insulin-Syndrom als dritthäufigste Ursache spontaner Hypoglykämien gilt, dagegen etwa 200. Andere organspezifische Autoimmunerkrankungen kommen bei den Patienten gehäuft vor (z.B. Morbus Basedow, rheumatoide Arthritis) (1,3,5). Beschrieben ist auch ein Zusammenhang mit der Einnahme von Medikamenten mit Sulfhydrylgruppen (z. B. Penicillamin, Glutathion, Imipenem), Penicillin G und Hydralazin (1,3,6,8,10). Bei den in Japan beschriebenen Fällen lag außerdem in 96% der Fälle eine Assoziation mit dem HLA-DR 4 Allel vor (1).

Bei spontan auftretenden Hypoglykämien muss, wie in folgender Kasuistik geschildert, daher neben toxischen Ursachen, einem Insulinom und seltenen extrapankreatischen IGF II sezernierenden Tumoren auch das in Europa seltene autoimmune Insulin-Syndrom als Differentialdiagnose in Betracht gezogen werden (11).

## Kasuistik

### Anamnese

Die 53-jährige Patientin stellte sich vor wegen seit einigen Wochen insbesondere früh morgens bestehender Anfälle von Zittern, Schweißausbrüchen, Schwindelanfällen und Konzentrationsproblemen. Die während dieser Phasen selbst gemessenen Blutzuckerwerte lagen zwischen 40–60mg/dl (2,2–3,3 mmol/l). Durch

Traubenzucker und Nahrungsaufnahme besserte sich die Symptomatik jeweils rasch. Wenige Male war es sogar zu einem soporösen Zustand gekommen, der vom Ehemann mit Traubenzucker behoben werden konnte. Der Nüchternblutzucker am Vorstellungstag lag bei 66mg/dl (3,7 mmol/l) (normal 70–105mg/dl bzw. 3,9–5,8 mmol/l), das Serum-Insulin nüchtern war allerdings stark erhöht bei 580 µE/ml (normal <20 µE/ml), während das C-Peptid mit 7,1ng/ml (2,4 nmol/l) gering oberhalb des Nüchternnormbereichs lag (normal 1,1–3,5ng/ml bzw. 0,4–1,2 nmol/l). Im oralen Glukosetoleranztest (oGTT) zeigten sich ein normaler Blutzuckeranstieg auf 145mg/dl (8,0 mmol/l) nach 60 Minuten (normal <160mg/dl bzw. 8,9 mmol/l), allerdings auf Werte über 200mg/dl (11,1 mmol/l) nach 150 Minuten (normal <200mg/dl bzw. 11,0 mmol/l) sowie ein überschießender Anstieg von Insulin ausgehend von bereits erhöhten Basalwerten von 580 µE/ml auf 3988 µE/ml nach 210 Minuten (normal 0–100 µE/ml) (2,4). Im Vergleich dazu fand sich ein normaler Anstieg von C-Peptid, jedoch ausgehend von einem erhöhten Basalwert von 7,1ng/ml (2,4 nmol/l), auf ein Maximum von 23,2ng/ml nach 180 Minuten (normal 3–5-facher Anstieg) (Abb. 1) (9).

### Körperlicher Untersuchungsbefund

Bei Aufnahme war die Patientin in gutem Allgemein- und Ernährungszustand (68kg, 163 cm). Die internistische und eine orientierende neurologische körperliche Untersuchung waren unauffällig. Körpertemperatur: 36,6° C. Bei Verdacht auf ein Insulinom wurde zur weiteren Abklärung die stationäre Aufnahme vereinbart.

### Klinisch-chemische Untersuchungen

Normalwerte wurden erhoben für Elektrolyte, Nieren-, Leberwerte, C-reaktives Protein, Blutbild, Laktatdehydrogenase, Gesamtweiß, Albumin und Nebennierenrindenhormone. Der HbA<sub>1c</sub> lag mit 5,3% im Normbereich. Die Schilddrüsenfunktion war euthyreot, Hinweise für eine Autoimmunerkrankung der Schilddrüse erga-

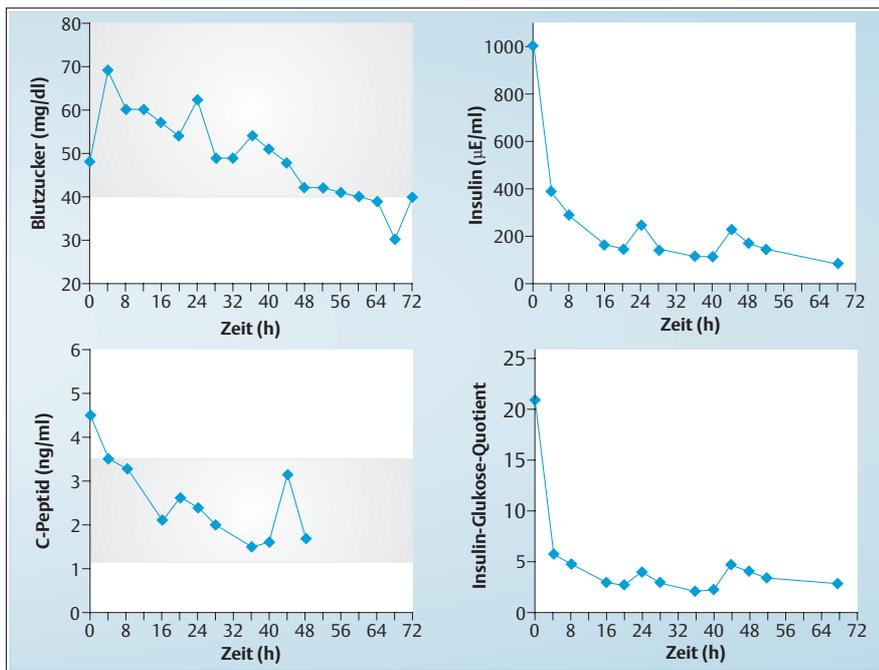


Abb.2 72-Stunden-Hungerversuch (Blutzucker-, Insulin-, C-Peptidverlauf, Insulin-Glukose-Quotient). Die Normbereiche sind schraffiert dargestellt.

ben sich nicht. Rheumafaktoren, antinukleäre Antikörper, Magen-Parietazellantikörper, Nebennierenrindenantikörper und Hep2 waren nicht nachweisbar.

Nachgewiesen wurden jedoch stark erhöhte Insulin-Antikörper von 110,1 U/ml (normal <12,0 U/ml), Anti-Glutamatdecarboxylase (Anti-GAD) und Anti-Tyrosinphosphatase (Anti-IA2) hingegen nicht. Der fehlende Nachweis eines Paraproteins deutete auf das Vorhandensein polyklonaler Insulin-Antikörper hin. Im Hungerversuch über 72 Stunden schwankten die Blutglukosewerte zunächst zwischen 41 und 60 mg/dl (2,3–3,3 mmol/l), sanken jedoch in der 64. und 68. Stunde auf 39 bzw. 30 mg/dl (2,2 bzw. 1,7 mmol/l; normal während 72 Stunden Blutzucker >40 mg/dl bzw. 2,5 mmol/l). Die Serum-Insulinspiegel während des Tests waren durchweg stark erhöht zwischen 114 und 1005 µE/ml (normal <10 µE/ml), und die C-Peptid-Spiegel leicht erhöht zwischen 1,7 und 4,5 ng/ml (0,6 und 1,5 nmol/l) (normal 1,1–3,5 ng/ml bzw. 0,4–1,2 nmol/l). Somit war der Insulin-/Glukose-Quotient zu allen Messzeitpunkten pathologisch erhöht (Abb.2) (9).

### Ergänzende Untersuchungen

Eine Röntgen thoraxaufnahme in zwei Ebenen und eine abdomen-sonographische Untersuchung ergaben einen altersentsprechenden Normalbefund. Im Abdomen-CT mit Kontrastmittelinjektion wurde keine tumorverdächtige, hypervaskularisierte Raumforderung nachgewiesen.

### Methoden

Die Insulinantikörper wurden mittels eines kommerziell erhältlichen semiquantitativen Radioimmunoassays gemessen (IA-AIA®, CIS bio international/Schering, Gif-sur-Yvette Cedex, Frankreich). Die in dieser Arbeit angegebenen Werte und der Normbereich <12 U/ml beziehen sich auf diese Messmethode. Zur Befundbestätigung wurden die Insulinantikörper zusätzlich mittels eines weiteren kommerziell erhältlichen Radioimmunoassays analysiert (Medipan Diagnostics, Selchow, Deutschland).

### Therapie und Verlauf

Aufgrund der spontan auftretenden Hypoglykämien, der vorliegenden hochtitrigen Insulinantikörper im Zusammenhang mit massiv erhöht gemessenen Insulinspiegeln im Hungerversuch bei deutlich geringer erhöhten C-Peptidspiegeln und fehlendem Tumornachweis, wurde ein autoimmunes Insulin-Syndrom diagnostiziert. Eine kausale Therapie gibt es bei diesem sehr seltenen Krankheitsbild nicht. Zur Symptomlinderung haben sich mehrere über den Tag verteilte kleinere Mahlzeiten und Zwischenmahlzeiten bewährt, da durch eine überschießenden mahlzeitenabhängigen Insulinsekretion und damit hypoglykämischen Anfällen aufgrund der verlängerten Insulinwirkung durch die Antikörperbindung effektiv entgegengewirkt wird. Bei der Patientin traten dadurch die Hypoglykämien deutlich seltener, 4 Monate nach der stationären Abklärung auch ohne Zwischenmahlzeiten überhaupt nicht mehr auf. Passend zu den klinischen Angaben der Patientin zeigte sich dann im oGTT wieder ein regelrechter Blutzucker- und C-Peptidanstieg und -verlauf bei noch immer gering erhöhten Insulinwerten und erhöhten Insulinantikörpern (63,8 U/ml) (Abb.1) (2,4).

### Diskussion

Insulin-Autoantikörper sind bei Typ-1-Diabetikern, bei polyendokrinen Erkrankungen und bei 2% der Blutspender beschrieben (3). Die auslösenden Mechanismen der Antikörperbildung sind unbekannt. Im Gegensatz zu Patienten mit autoimmunem Insulin-Syndrom mit immer hochtitrigen Autoantikörpern sind diese dabei aber relativ niedrig und bewirken keine Änderung der Bioverfügbarkeit von Insulin und damit keine Symptomatik. Beim autoimmunen Insulin-Syndrom hingegen führen sie zu einem großen Anteil von antikörpergebundenem Insulin im Plasma, welches nicht über die Nieren filtriert wird und zu keiner Rezeptorinteraktion führt. Die Insulinwirkung korreliert daher nicht mit dem Blutglukosespiegel, sondern mit den Affinitätskonstanten und der absoluten Insulinkonzentration (1,3). Um postprandial eine ausreichende Insulinwirkung zu erzeugen, kam es bei unserer Patientin zu einer überschießenden In-

sulinbildung, was zusammen mit dem im Assay mitbestimmten antikörpergebundenen Insulin zu erhöhten Insulin- und C-Peptidspiegeln führte. Beim autoimmunem Insulinsyndrom ist auch eine direkte Stimulation der Insulinsekretion aus  $\beta$ -Zellen durch die Immunglobulinfraktion beschrieben (12). Da bei unserer Patientin die C-Peptid-Spiegel im Vergleich zu den Insulinspiegeln relativ zu niedrig waren, scheint dieser Effekt für die Problematik jedoch eine untergeordnete Rolle zu spielen. Die anfänglich ebenfalls erhöhten Glukosespiegel im Sinne eines transienten Diabetes mellitus zeigten, dass trotz erhöhter Insulinsekretion die Insulinwirkung nicht ausreichte und die verminderte Bioverfügbarkeit von Insulin durch Autoantikörperbindung nicht zu kompensieren vermochte. Interessanterweise kam es bei unserer Patientin auch früh morgens zu hypoglykämischen Attacken. Erklärbar ist dies bei unserer Patientin durch eine sehr langsame Dissoziationskonstante der Antikörperkomplexe, verstärkt durch die extrem hohen Antikörpertiter. Bestätigt wurde dies durch den Hungerversuch, wo durchgehend erhöhte Insulinspiegel aufgrund der lang anhaltenden Immunkomplexbildung gemessen wurden, bei jedoch nur gering erhöhten C-Peptidspiegeln, weshalb symptomatische Hypoglykämien erst nach 64 Stunden auftraten. Die Symptomatik war im weiteren Verlauf durch Fraktionieren der Mahlzeiten deutlich rückläufig. 4 Monate später normalisierte sich der Blutzuckerlauf im oGTT. Somit war bei der Patientin klinisch von einer spontanen Remission auszugehen. Diese wird in der Literatur mit bis zu 80% angegeben. Bei selten fortbestehender und ausgeprägter Symptomatik mit hypoglykämischen Komata kann eine Plasmapherese mit anschließender immunsuppressiver Steroidtherapie die Insulinantikörperkonzentration vermindern und dadurch die Symptomatik deutlich lindern (3).

Unklar blieb in unserem Fall allerdings der ursprünglich vorhandene Trigger für den Autoimmunprozess. Weitere Autoimmunerkrankungen wie bei 42% der japanischen Patienten konnten nicht nachgewiesen werden. Ebenso wenig lag eine Exposition gegenüber den oben genannten Medikamenten vor. Entgegen einer bisher beschriebenen erhöhten Prävalenz von monoklonalen Insulinantikörpern bei Europäern hatte unsere Patientin, wie der Großteil der asiatischen Patienten, polyklonale Antikörper (6). Auf eine HLA-Typisierung wurde verzichtet.

## Fazit

Wir beschrieben den Verlauf eines idiopathischen autoimmunem Insulin-Syndroms, das in Europa im Gegensatz zu Japan eine seltene Differentialdiagnose bei spontanen Hypoglykämien darstellt. Eventuell wird dessen Bedeutung und Prävalenz durch die häufig kurze Krankheitsdauer und hohe Spontanremissionsrate bei uns jedoch bisher unterschätzt. In jedem Fall sollte an diese Differentialdiagnose gedacht werden, insbesondere im Zusammenhang mit prädisponierenden Medikamenten und bei unstimmgiger Verdachtsdiagnose eines Insulinoms, um eine unnötige chirurgische Intervention zu vermeiden.

**Autorenerklärung:** Die Autoren erklären, dass sie keine finanziellen Verbindungen mit einer Firma haben, deren Produkt in dem Beitrag eine wichtige Rolle spielt (oder mit einer Firma, die ein Konkurrenzprodukt vertreibt).

## Literatur

- 1 Cavaco B, Uchigata Y, Porto T, Amparo-Santos M, Sobrinho L, Leite V. Hypoglycaemia due to insulin autoimmune syndrome: report of two cases with characterization of HLA alleles and insulin autoantibodies. *Eur J Endocrinol* 2001; 145: 311–316
- 2 Chen M, Halter JB, Jr, Porte D. The role of dietary carbohydrate in the decreased glucose tolerance of the elderly. *J Am Geriatr Soc* 1987; 35: 417
- 3 Dozio N, Scavini M, Beretta A. Imaging of the buffering effect of insulin antibodies in the autoimmune hypoglycemic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 643–648
- 4 Gumbiner B, Polonsky KS, Beltz WF. Effects of aging on insulin secretion. *Diabetes* 1989; 38: 1549
- 5 Lidar M, Rachmani R, Half E, Ravid M. Insulin autoimmune syndrome after therapy with imipenem. *Diabetes Care* 1999; 22: 524–525
- 6 Lohmann T, Kratzsch J, Kellner K, Witzigmann H, Hauss J, Paschke R. Severe hypoglycemia due to insulin autoimmune syndrome with insulin autoantibodies crossreactiv proinsulin. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2001; 109: 245–248
- 7 Murakami M, Mizuide M, Kashima K. Identification of monoclonal insulin autoantibodies in insulin autoimmune syndrome associated with HLA-DRB1\*0401. *Horm Res* 2000; 54: 49–52
- 8 Okabe R, Inaba M, Hosoi M. Remission of insulin autoimmune syndrome in a patient with Grave's disease by treatment with methimazole. *Intern Med* 1999; 38: 482–485
- 9 Sadding C, Bender R, Starke A. A new classification plot for the C-peptide suppression test. *JOP* 2002; 3: 16–25
- 10 Uchigata Y, Tokunaga K, Nepom G. Differential immunogenetic determinants of polyclonal insulin autoimmune syndrome (Hirata's disease) and monoclonal insulin autoimmune syndrome. *Diabetes* 1995; 44: 1227–1232
- 11 Virally ML, Timsit J, Chanson P, Warnet A, Guillausseau PJ. Insulin autoimmune syndrome: a rare cause of hypoglycaemia to be overlooked. *Diabetes Metab* 1999; 25: 429–31
- 12 Wilkin TJ, Hammonds P, Mirza I, Bone AJ, Webster K. Graves' disease of the beta cell: glucose dysregulation due to cell stimulating antibodies. *Lancet* 1988; 2: 1155–1158