

CASO CLINICO

Un raro caso di sindrome insulinica autoimmune in gravidanza: la difficile gestione del compenso glicemico

A rare case of autoimmune insulin syndrome in pregnancy: the complex management of glycemic control

Antonella Caroli¹, Laura Borgognoni¹, Giulia Gagliardi^{2,3}, Sara Nardini², Herbert Valenzise^{2,3}, Francesco Sabetta¹, Concetta Suraci¹

¹ Unità di Medicina Interna, Policlinico Casilino, Roma. ² Unità di Ostetricia e Ginecologia, Dipartimento di scienze chirurgiche, Università Tor Vergata, Roma. ³ Unità di Ostetricia e Ginecologia, Policlinico Casilino, Roma.

Corresponding author: acaroli.polcas@eurosanita.it



OPEN
ACCESS



PEER-
REVIEWED

Citation Caroli A, Borgognoni L, Gagliardi G, Nardini S, Valenzise H, Sabetta F, Suraci C. Un raro caso di sindrome insulinica autoimmune in gravidanza: la difficile gestione del compenso glicemico. *JAMD* 27:195-199, 2024.

DOI 10.36171/jamd.24.27.3.7

Editor Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

Received October, 2024

Accepted November, 2024

Published January, 2025

Copyright © 2024 A. Caroli. This is an open access article edited by [AMD](#), published by [Idelson Gnocchi](#), distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](#), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement All relevant data are within the paper and its supporting Information files.

Funding The Author received no specific funding for this work.

Competing interest The Author declares no competing interests.

Abstract

Insulin autoimmune syndrome (IAS) is a rare disorder characterized by hyperinsulinemic hypoglycemia due to insulin-binding autoantibodies, often secondary to the use of alpha-lipoic acid⁽¹⁾. This syndrome is challenging during pregnancy as the autoantibodies can cross the placenta. To the best of our knowledge, this is one of the first case of IAS during pregnancy: a 28-year-old african female developed recurrent hypoglycemic episodes starting from 24th week of pregnancy. Drug history included supplementation of alfa lipoic acid. Diagnosis was made on the basis of high levels of insulin autoantibodies. Oral prednisone was prescribed to reduce autoantibodies production and hypoglycemic episodes, metformin, and diet therapy were added to reduce maternal steroid-related hyperglycemic status. Vaginal birth has been induced at 36 +4 weeks, maternal insulin antibody levels were lower but still positive so the newborn developed hypoglycemic episodes due to a secondary IAS.

KEY WORD insulin autoimmune syndrome; pregnancy, lipoic acid; hypoglycaemia.

Riassunto

La sindrome di Hirata è una forma rara di ipoglicemia causata da autoanticorpi leganti insulina, spesso secondaria all'uso di acido alfa-lipoico⁽¹⁾. Risulta particolarmente insidiosa in gravidanza, in quanto gli anticorpi IgG possono attraversare la placenta. Sulla base delle nostre conoscenze riportiamo uno dei primi casi sindrome di Hirata in gravidanza: una donna del Mali di 28 anni con episodi di ipoglicemia a partire dalla 24^o settimana gestazionale (GW) e anamnesi positiva per consumo di acido alfa lipoico. La positività degli anticorpi anti-insulina

ha confermato la diagnosi. La terapia con prednisone è risultata efficace nel ridurre le ipoglicemie ma è stata causa di innalzamento dei valori glicemici al di sopra delle soglie consentite in gravidanza, rendendo necessario l'avvio di terapia con metformina. La gravidanza si è conclusa a 36+2 GW con nascita di un feto di sesso femminile. Gli anticorpi anti-insulina erano ancora positivi al momento del parto e la bambina ha sviluppato una forma secondaria di Sindrome di Hirata.

PAROLE CHIAVE sindrome ipoglicemica autoimmune; gravidanza; acido lipoico; ipoglicemia.

Storia clinica

Presentiamo il caso di una donna del Mali, terzipara di 28 anni, giunta in pronto soccorso alla 24ª settimana gestazionale per la ricorrenza di episodi di ipoglicemia associati ad amnesia retrograda. Riferiva confusione mentale, senso di fame, cefalea.

L'anamnesi personale era positiva per malattia da reflusso gastroesofageo. Negava familiarità per diabete o tireopatie. La storia ostetrica della donna riportava: terza gravidanza, secondipara, due parti vaginali a termine. Nell'anamnesi farmacologica veniva riportato il solo consumo di integratori per la gravidanza contenenti acido folico, DHA e acido alfa lipoico.

Esame obiettivo

All'esame obiettivo la paziente si presentava vigile ma rallentata nell'eloquio, emodinamicamente stabile. Il peso pregravidico risultava adeguato per

l'indice di massa corporea (BMI 23,3 Kg/m²), l'incremento ponderale risultava eccedente per l'epoca gestazionale (+ 13 Kg).

Esami di laboratorio e strumentali

Durante il periodo di osservazione la paziente ha presentato plurimi episodi di ipoglicemia sintomatica; si riportano gli esami eseguiti a digiuno: glicemia 54 mg/dl, insulinemia > 1000 mU/ml, C-peptide 105,7 ng/dl. Tali episodi si risolvevano dopo la somministrazione di glucosio. La RMN dell'addome escludeva anomalie a carico del pancreas.

Si riportano le principali indagini di laboratorio in tabella 1.

Diagnosi e diagnosi differenziale

L'insulinoma rappresenta la causa più comune di ipoglicemia iperinsulinemica⁽²⁾, per tale motivo la paziente è stata sottoposta ad imaging strumentale escludendo così la possibilità di masse a carico del pancreas.

Dall'anamnesi farmacologica emergeva pregresso consumo di acido alfa lipoico durante il primo trimestre di gravidanza (10-14 GW). Nel sospetto diagnostico di una forma autoimmune veniva effettuato il dosaggio degli anticorpi anti insulina, risultati positivi 1175 UA/ml (v.n. 0-20 UA/ml).

Veniva confermata diagnosi di Sindrome insulinica autoimmune da esposizione pregressa ad acido alfa lipoico.

Tabella 1 | Indagini di laboratorio della madre al momento del ricovero.

Test Laboratorio	Risultato	Valori di riferimento	Unità di misura
Tireotropina - TSH (ECLIA)	1,7	0,270-4,200	mUI/ml
Ab antitireoglobulina (ECLIA)	13,1	0-115	UI/ml
Ab anti recettore del TSH (ELISA)	2,2	< 2,9	UI/L
Ab antigliadina IgA (ELISA)	1,7	< 10	U/ml
A.A Transglutaminasi IgG (ELISA)	3,3	< 10	U/ML
Emoglobina Glicata (IMMUNOTURBIDIMETRICA)	5%	48,8-5,9	%
Emoglobina IFCC (IMMUNOTURBIDIMETRICA)	31	29-42	mmol/mol

Discussione e trattamento

La paziente è stata tenuta sotto stretto monitoraggio glicemico capillare e tramite sistema FGM (*flash glucose monitoring*). Durante la degenza la paziente ha presentato numerosi episodi di ipoglicemia trattati con infusione di soluzione glucosata 10%. La paziente iniziava terapia con Prednisone 25 mg 1 cpr die a partire dalla 25^a settimana gestazionale, nelle settimane successive si è osservata una riduzione significativa del numero di episodi di ipoglicemia, tuttavia, i valori glicemici postprandiali superavano le soglie consentite in gravidanza. Si impostava una terapia dietetica. La terapia corticosteroidica è stata progressivamente ridotta di 5 mg ogni settimana sempre in accordo con il quadro clinico. Durante la 28^a settimana gestazionale, per il persistere di iperglicemie postprandiali, la paziente ha iniziato terapia con metformina a rilascio modificato 500 mg/die fino a raggiungere un dosaggio di 1500 mg/die. La paziente non ha più presentato ipoglicemie a partire dalla 32^a settimana gestazionale.

L'accrescimento fetale è stato regolare per tutta la gestazione (Tabella 2): la gravidanza si è conclusa con parto vaginale indotto farmacologicamente a 36 +2 gw con nascita di un feto vivo di sesso femminile (APGAR 9,10; Peso 2760g (AGA), Circonferenza cranica 34,5 cm, Lunghezza 47,5 cm).

In occasione del parto, gli anticorpi anti-insulina materni, sebbene notevolmente ridotti (65 U.A/ml), risultavano ancora presenti, pertanto la bambina è stata trattenuta in terapia intensiva neonatale per il sospetto di una sindrome insulinica autoimmune secondaria. Il titolo anticorpale e i livelli di insulinemia plasmatica della bambina risultavano sovrapponibili a quelli materni (Figure 1, 2). La bambina ha presentato occasionali episodi ipoglicemici durante i primi giorni di vita corretti con infusione di soluzione glucosata.

La bambina è stata dimessa al 21° giorno dalla nascita in buone condizioni generali. Al momento non sono note complicanze o malformazioni. Veniva

sconsigliato l'allattamento al seno per limitare il passaggio di autoanticorpi. Alla negativizzazione degli anticorpi anti-insulina la terapia corticosteroidica è stata sospesa.

La negativizzazione degli anticorpi materni si è verificata a 10 mesi dalla diagnosi. La figlia, al controllo dopo un anno dalla nascita, risultava negativa per gli anticorpi anti-insulina.

La sindrome ipoglicemica autoimmune è una condizione ancora rara oltre il continente asiatico, ad oggi sono stati descritti circa 790 casi di IAS in tutto il mondo, 12 in Italia⁽³⁾.

La patogenesi non è ancora del tutto chiara: la teoria più condivisa è che sia il risultato dell'interazione tra predisposizione genetica ed esposizione a fattori ambientali (di solito farmaci) con conseguente produzione di anticorpi anti-insulina, responsabili delle manifestazioni cliniche⁽⁴⁾.

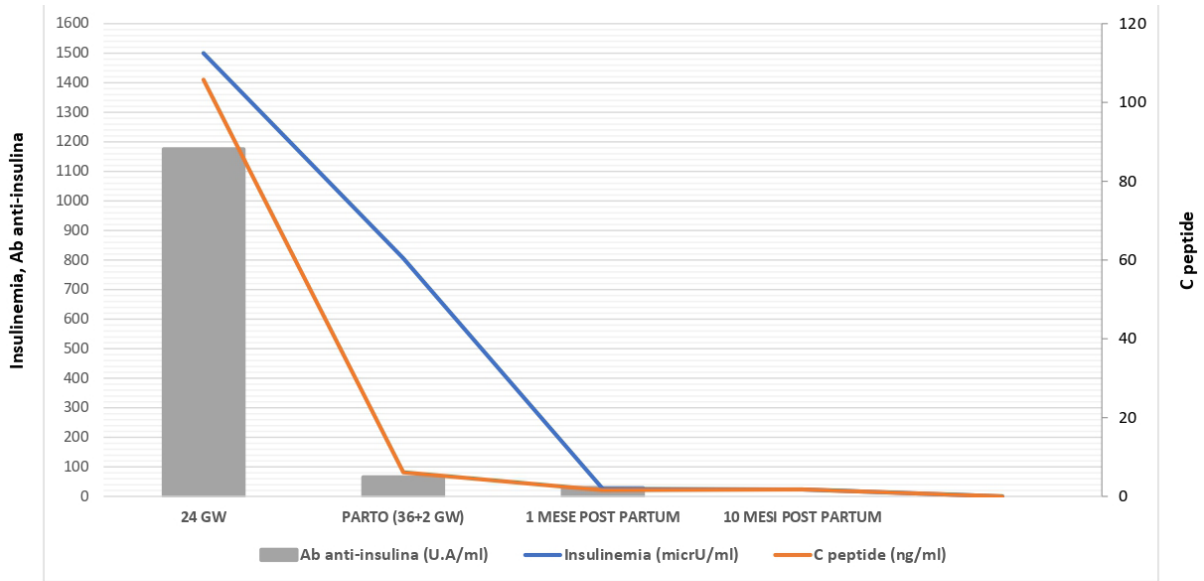
Allo stato attuale delle nostre conoscenze è stato descritto un solo caso di gravidanza conclusa a termine con feto vivo con sindrome ipoglicemica autoimmune secondaria⁽⁵⁾. In letteratura sono presenti ulteriori due case report di sindrome di Hirata e gravidanza, in un caso la gravidanza si è conclusa con aborto, nel secondo caso la gravidanza è insorta successivamente alla negativizzazione degli anticorpi.^(6,7)

A causa della rarità della sindrome e delle lacune sulla patogenesi, ad oggi non esiste una condotta terapeutica codificata. La sospensione dell'agente scatenante è una prassi, benché ad oggi non siano mai stati condotti studi clinici che ne documentino il reale beneficio⁽⁴⁾. Nella maggior parte dei casi riportati si è osservata una remissione spontanea delle glicemie dopo pochi mesi dall'esordio. La dieta frazionata a basso contenuto di carboidrati rappresenta una comune strategia non farmacologica⁽⁸⁾.

Le opzioni farmacologiche ad oggi sperimentate sono glucocorticoidi analoghi della somatostatina, diazossido, azatioprina e rituximab. Nelle forme sintomatiche più severe si è ricorso a plasmaferesi⁽⁴⁾.

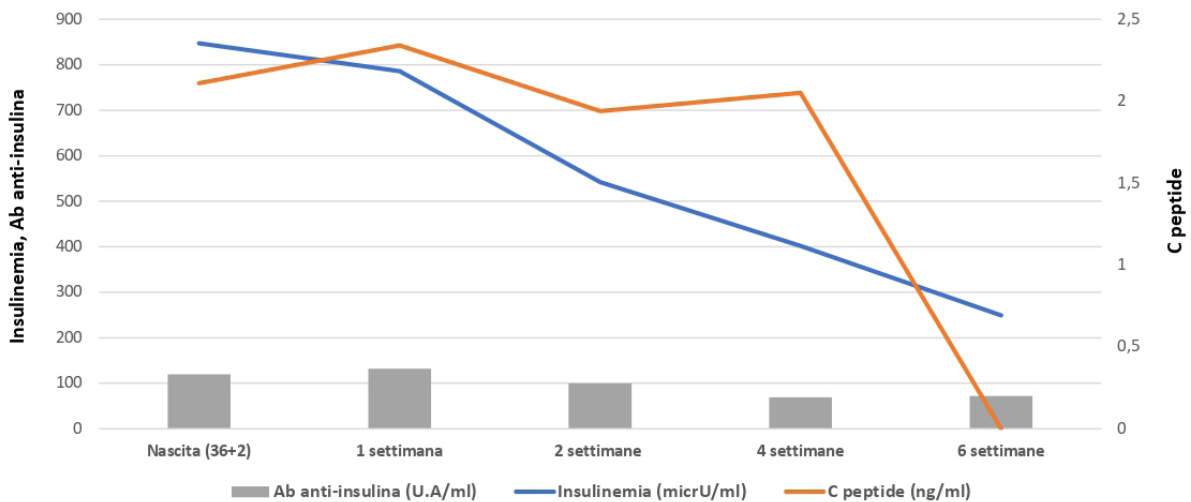
Tabella 2 | Accrescimento fetale

Parametro	GW 26+5		GW 31+5		GW 34+5		Nascita GW36+2
Peso stimato	1011 g	49%	1853 g	73%	2492 g	69%	2760 g (AGA)
Diametro biparietale	69,9 mm	55%	83,6 mm	56%	86,9 mm	25%	
Circonferenza cranica	245,9 mm	44%	294,1 mm	58%			
Circonferenza addominale	219,5 mm	34%	275,3 mm	46%	308,0 mm	56%	
Femore	50,9 mm	77%	60,9 mm	80%	65,9 mm	73%	
Amniotic Fluid Index (AFI)			18,7 cm		15,7 cm		



	24 GW	PARTO (36+2 GW)	1 MESE POST PARTUM	10 MESI POST PARTUM	
Insulinemia (micrU/ml)	1500	806	25	24	v.n. 2,6 - 24,9
C peptide (ng/ml)	105,7	6,1	1,58	1,75	v.n 1,10 - 5,0
Ab anti-insulina (U.A/ml)	1175	65	29	0	v.n 0 - 20

Figura 1 | Valori di Insulinemia, C peptide e Ab Anti insulina nella madre.



	Nascita (36+2)	1 settimana	2 settimane	4 settimane	6 settimane	
Insulinemia (micrU/ml)	847	786	542	402	249	v.n. 2,6 - 24,9
C peptide (ng/ml)	2,11	2,34	1,94	2,05	2,07	v.n 1,10 - 5,0
Ab anti-insulina (U.A/ml)	119,9	132,2	99,6	69,0	72,0	v.n 0 - 20

Figura 2 | Valori di Insulinemia, C peptide e Ab Anti insulina nella figlia.

La gravidanza risulta ancora più insidiosa per i limitati approcci terapeutici. Nel caso clinico presentato la terapia dietetica non è risultata sufficiente e un'ulteriore riduzione dei carboidrati era controindicata per lo stato di gravidanza. La terapia corticosteroidica si è dimostrata efficace nel ridurre le ipoglicemie, tuttavia, ha comportato un peggioramento del profilo metabolico con comparsa di iperglicemie post-prandiali.

La complessità di questo caso clinico risiede nella difficile gestione del metabolismo glucidico, responsabile di complicanze materne, fetali ed ostetriche⁽⁹⁾. Non potendo ricorrere all'insulina, farmaco di prima linea nel trattamento del diabete in gravidanza, la paziente ha iniziato ad assumere metformina ottenendo un discreto compenso glicemico⁽¹⁰⁾. Il ricorso ad un sistema di rilevazione del glucosio di tipo Flash (FGM) ha agevolato il controllo glicemico.

Questo caso clinico è risultato particolarmente sfidante anche per le complicanze fetali: le immunoglobuline IgG sono in grado di attraversare la barriera emo-placentare e generare al momento della nascita una sindrome ipoglicemica secondaria. La programmazione del parto e il coinvolgimento multidisciplinare risultano fondamentali per una immediata gestione delle possibili complicanze ipoglicemiche fetali. Nel nostro caso clinico, la bambina ha presentato occasionali ipoglicemie e la risoluzione del quadro è stata di tipo spontaneo.

Per concludere la Sindrome di Hirata in gravidanza è una condizione poco conosciuta e dai limitati approcci terapeutici. La terapia steroidea risulta efficace nel controllo dei sintomi ma espone la donna ad uno stato di iperglicemia, causa di possibili complicanze materno-fetali ed ostetriche. Gli anticorpi anti-insulina possono attraversare la placenta e rendersi responsabili di una sindrome secondaria alla nascita.

La sindrome ipoglicemica autoimmune è sempre più frequentemente diagnosticata per l'ampio uso di acido alfa lipoico. Questi eventi, per quanto rari, dovrebbero far riflettere su un uso più consapevole degli integratori, specie in una condizione complessa come la gravidanza.

Bibliografia

1. Uchigata Y. The novel agent, alpha lipoic acid, can cause the development of insulin autoimmune syndrome. *Intern Med* 46(17):1321-2. doi: 10.2169/internalmedicine.46.0221. Epub 2007 Sep 3. PMID: 17827827, 2007.
2. Palani G, Stortz E, Moheet A. Clinical Presentation and Diagnostic Approach to Hypoglycemia in Adults Without Diabetes Mellitus. *Endocr Pract* 29(4):286-294. doi: 10.1016/j.eprac.2022.11.010. Epub 2022 Dec 2. PMID: 36464132, 2023.
3. Verrienti M, Daniele A, Lupo S et al. La Sindrome Insulinica Autoimmune (Sindrome di Hirata): dalla clinica al trattamento. *L'Endocrinologo* 25, 139-144 <https://doi.org/10.1007/s40619-024-01430-x>, 2024.
4. Cappellani D, Macchia E, Falorni A, Marchetti P. Insulin Autoimmune Syndrome (Hirata Disease): A Comprehensive Review Fifty Years After Its First Description. *Diabetes Metab Syndr Obes* 13:963-978. doi: 10.2147/DMSO.S219438. PMID: 32308449; PMCID: PMC7136665, 2020.
5. Perri A, Fattore S, Sbordone A, Viti L, Pitocco D, Vento G. Secondary Hirata Syndrome in a Neonate: Practical Approach and Management. *JCEM Case Rep* 2(7):luae109. doi: 10.1210/jcemcr/luae109. PMID: 38952701; PMCID: PMC11216324, 2024.
6. Zeng XX, Tang YL, Hu KX, Wang J, Zhu LY, Liu JY, Xu J. Insulin autoimmune syndrome in a pregnant female: A rare case report. *Medicine (Baltimore)* 96(51):e9213. doi: 10.1097/MD.0000000000009213. Erratum in: *Medicine (Baltimore)*. 2018 Jan;97(4):e9743. doi: 10.1097/MD.0000000000009743. PMID: 29390469; PMCID: PMC5758171, 2017.
7. Fux-Otta C, Reynoso R, Chedraui P, Estario P, Estario ME, Iraci G, Ramos N, Di Carlo M, Gamba V, Sembaj A. Clinical and molecular evaluation of insulin autoimmune syndrome in a woman with Graves' disease who subsequently became pregnant: A case report. *Case Rep Womens Health* 43:e00644. doi: 10.1016/j.crwh.2024.e00644. PMID: 39234028; PMCID: PMC11372783, 2024.
8. Redmon JB, Nuttall FQ. Autoimmune hypoglycemia. *Endocrinol Metab Clin North Am* 28(3):603-18, vii. doi: 10.1016/s0889-8529(05)70090-6. PMID: 10500933, 1999.
9. HAPO Study Cooperative Research Group. The Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study. *Int J Gynaecol Obstet* 78(1):69-77. doi: 10.1016/s0020-7292(02)00092-9. PMID2113977, 2002.
10. Paschou SA, Shalit A, Gerontiti E, Athanasiadou KI, Kalamopoulos T, Psaltopoulou T, Lambrinoukaki I, Anastasiou E, Wolfenbuttel BHR, Goulis DG. Efficacy and safety of metformin during pregnancy: an update. *Endocrine* 83(2):259-269. doi: 10.1007/s12020-023-03550-0. Epub 2023 Oct 5. PMID: 37798604; PMCID: PMC10850184, 2024.