

CA LÂM SÀNG HẠ ĐƯỜNG HUYẾT DO HỘI CHỨNG KHÁNG INSULIN TỰ MIỄN

Vũ Bích Nga^{1,2}, Nguyễn Thị Thanh Hương² và Trần Thị Hải^{2,✉}

¹Trường Đại Học Y Hà Nội

²Bệnh viện Đại học Y Hà Nội

Hội chứng kháng Insulin tự miễn đặc trưng bằng tình trạng hạ đường huyết do tăng Insulin trong máu, tăng hiệu giá tự kháng thể kháng Insulin (IAA), không sử dụng Insulin ngoại sinh trước đó và không có bất cứ tổn thương bệnh lý nào của đảo tụy. Đây là nguyên nhân gây hạ đường huyết hiếm gặp, thường được báo cáo nhiều hơn ở các nước châu Á. Ca lâm sàng về trường hợp bệnh nhân được khám và điều trị tại Bệnh viện Đại học Y Hà Nội tháng 12 năm 2020. Bệnh nhân nam 58 tuổi, được chẩn đoán hạ đường huyết do hội chứng kháng Insulin tự miễn. Bệnh nhân nhập viện vì hôn mê do hạ đường huyết, xét nghiệm Insulin và C-peptid máu tăng cao. Tổn thương ở eo tụy theo dõi Insulinoma trên phim MRI dẫn đến sai lầm của các thầy thuốc lâm sàng tại bệnh viện trong chẩn đoán nguyên nhân gây hạ đường huyết. Vì vậy, tình trạng hạ đường huyết, nồng độ Insulin và C-peptid không cải thiện sau phẫu thuật cắt bỏ phần tụy chứa tổn thương. Cuối cùng bệnh nhân được chẩn đoán là hội chứng kháng Insulin tự miễn và được điều trị thành công bằng Glucocorticoid kết hợp chế độ ăn hạn chế tinh bột, chia nhỏ bữa.

Từ khóa: Hạ đường huyết, Cường tiết Insulin nội sinh, Hội chứng kháng Insulin tự miễn, Insulinoma, Nesidioblastosis.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Hạ đường huyết do cường tiết Insulin nội sinh là tình trạng tiết Insulin không thỏa đáng dẫn đến giảm nồng độ glucose máu quá mức. Nguyên nhân gây ra tình trạng này bao gồm Insulinoma, Nesidioblastosis và hội chứng kháng Insulin tự miễn (Insulin Autoimmune Syndrome - IAS). Insulinoma là nguyên nhân phổ biến nhất gây ra cường tiết Insulin nội sinh¹ với tỷ lệ ước tính khoảng một trên bốn triệu người mỗi năm.² Nesidioblastosis là tình trạng phì đại và tăng sinh lan tỏa tế bào beta của đảo tụy, được báo cáo nhiều hơn ở trẻ em và rất hiếm gặp ở người lớn.³ IAS cũng là một trong những nguyên nhân hiếm gặp gây ra tình trạng cường tiết Insulin nội sinh. Bệnh được chia thành 2 typ, trong đó typ A

được đặc trưng bằng tình trạng hạ đường huyết sau bữa ăn do nồng độ Insulin tăng rất cao trong máu, có sự xuất hiện của tự kháng thể kháng Insulin (IAA), bệnh nhân không sử dụng Insulin ngoại sinh trước đó và không tìm thấy bất cứ tổn thương bệnh lý nào của đảo tụy. Typ B hiếm gặp hơn typ A, do sự xuất hiện của các kháng thể kháng thụ thể Insulin gây ra. Rối loạn đường máu trong bệnh cảnh typ B rất thay đổi, bệnh nhân có thể hạ đường huyết, tuy nhiên tăng đường huyết trầm trọng do đề kháng Insulin hay gặp hơn.⁴ Vì vậy hạ đường huyết do IAS gây ra thường là do typ A.

IAS typ A (còn gọi là bệnh Hirata) được mô tả lần đầu tiên bởi Yukimasa Hirata và đồng nghiệp năm 1970 và cho đến năm 2009, chỉ có khoảng 380 ca được báo cáo trên thế giới, chủ yếu là ở các nước châu Á như Nhật Bản, Hàn Quốc và Trung Quốc.⁴ IAS typ A là một dạng hạ đường huyết do cơ chế tự miễn, được kích hoạt bởi các yếu tố trung gian miễn dịch. Tiêu

Tác giả liên hệ: Trần Thị Hải

Trường Đại học Y Hà Nội

Email: tranhaihu89@gmail.com

Ngày nhận: 27/09/2021

Ngày được chấp nhận: 15/10/2021

chuẩn để chẩn đoán IAS typ A là tìm thấy tự kháng thể IAA trong máu. Bệnh có thể được điều trị thành công bằng việc thay đổi chế độ ăn, sử dụng các thuốc làm giảm tiết Insulin và thuốc ức chế miễn dịch.⁵ Hiểu rõ hơn về bệnh có thể giúp các bác sỹ lâm sàng tránh được các sai sót trong chẩn đoán và làm giảm các can thiệp không đáng có cho bệnh nhân. Do vậy, ca bệnh được báo cáo nhằm cung cấp các bằng chứng thực tế trong chẩn đoán và điều trị bệnh IAS typ A tại Việt Nam.

II. BÁO CÁO CA LÂM SÀNG

Ca lâm sàng là bệnh nhân nam 58 tuổi, có tiền sử gút nhiều năm và viêm mạch hai chi dưới, điều trị bằng Methyl prednisolon 16mg/ngày trong hơn 1 năm nay. Khoảng 2 tháng gần đây, bệnh nhân ngừng Methyl prednisolone và chuyển sang sử dụng thuốc nam. Bệnh nhân không có tiền sử đái tháo đường hay sử dụng các thuốc viên hạ đường huyết cũng như Insulin trước đó, không có tiền sử lạm dụng rượu.

Cách vào viện khoảng 1 tháng, bệnh nhân

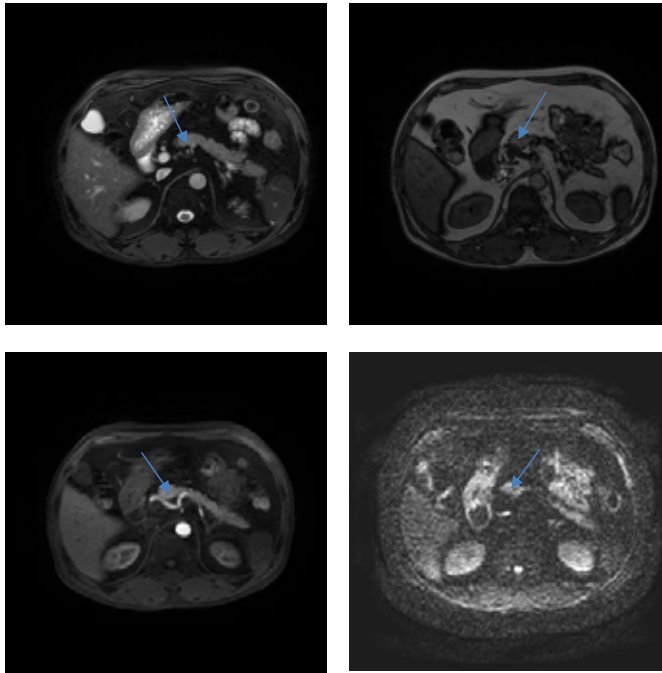
bắt đầu có các biểu hiện đói cồn cào, bủn rủn chân tay, vã mồ hôi về đêm, sau ăn thì đỡ. Bệnh nhân nhập viện khoa cấp cứu bệnh viện Đại học Y Hà Nội lần đầu tiên lúc 5 giờ trong tình trạng hôn mê, vã mồ hôi lạnh, không liệt thần kinh khu trú, đường máu mao mạch là 2,3 mmol/l. Sau khi được xử trí bằng truyền đường Glucose 20%, bệnh nhân tỉnh táo hoàn toàn và được cho ra viện. Sau 2 ngày, bệnh nhân tiếp tục có thêm cơn hạ đường huyết lúc 17 giờ và tự xử lý tại nhà bằng cách uống nước đường, ăn đồ ngọt. Khi đi khám tại phòng khám ngày hôm sau bệnh nhân không có các biểu hiện hạ đường huyết, được làm xét nghiệm Glucose máu là 7,3 mmol/l và Insulin máu tăng rất cao (> 1000 μ U/mL). Bệnh nhân được nhập viện để tiếp tục chẩn đoán nguyên nhân hạ đường huyết. Sau ăn bữa sáng 4 tiếng, đường máu mao mạch của bệnh nhân là 3,0 mmol/l, không có dấu hiệu hạ đường huyết, bệnh nhân được yêu cầu tiếp tục nhịn đói và thử đường máu mao mạch liên tục mỗi giờ. Kết quả theo dõi đường máu mao mạch được thể hiện ở bảng 1.

Bảng 1. Kết quả nghiệm pháp nhịn đói của bệnh nhân

Thời gian	Đường máu mao mạch	Triệu chứng lâm sàng	C-Peptid và Insulin
13 giờ (Sau ăn 4 tiếng)	3,0 mmol/L	Không có biểu hiện hạ đường huyết	
14 giờ	3,0 mmol/L	Không có biểu hiện hạ đường huyết	
15 giờ	2,8 mmol/L	Không có biểu hiện hạ đường huyết	
16 giờ (Sau ăn 7 tiếng)	2,7 mmol/L → Glucose tĩnh mạch: 1,9 mmol/L	Bệnh nhân kích thích, nói nhảm, vã mồ hôi, không liệt thần kinh khu trú HA: 100/60 mmHg Mạch: 76 lần/phút SpO2: 97%	- C-Peptid (0,37-1,47nmol/l): 12,2 - Insulin (2,6 - 24,9 μ U/mL): > 1000

Dựa vào kết quả thu được từ nghiệm pháp nhịn đói, bệnh nhân được chẩn đoán là hạ đường huyết do cường tiết Insulin nội sinh và có chỉ định chụp MRI ổ bụng để tìm nguyên nhân. Kết quả chụp MRI cho thấy ở eo tụy có nốt tổn thương kích thước 14x15 mm, ranh giới rõ, tăng tín hiệu trên T2FS, sau tiêm ngấm thuốc sớm hơn nhu

mô tụy còn lại, tính chất gợi ý Insulinoma. Bệnh nhân được chẩn đoán hạ đường huyết - cường tiết Insulin nội sinh theo dõi Insulinoma. Chúng tôi kiểm tra thêm Calci, Phospho, PTH máu, siêu âm vùng cổ (tìm kiếm u cận giáp) để loại trừ hội chứng đa u tuyến nội tiết typ 1 và kết quả các xét nghiệm này đều bình thường.



Hình 1. Tổn thương vùng eo tụy trên MRI

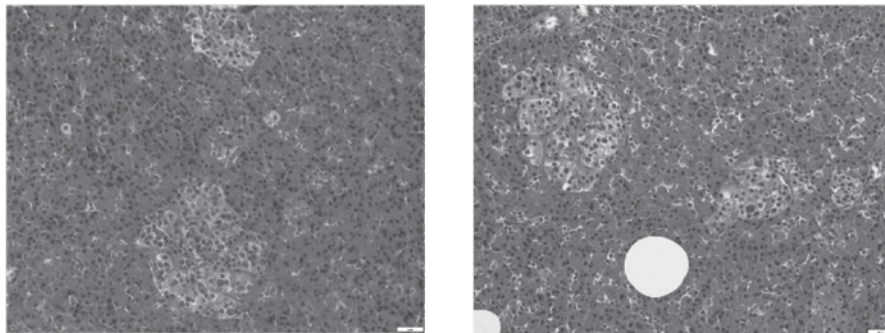
Sau khi có chẩn đoán, bệnh nhân được gửi tới khoa Ngoại tiêu hóa Bệnh viện Đại học Y Hà Nội để phẫu thuật cắt bỏ khối u. Trong quá trình phẫu thuật, quan sát đại thể thấy đầu tụy, thân và đuôi tụy bình thường, eo tụy có khối 1,5 cm, ranh giới rõ. Siêu âm trực tiếp trong lúc phẫu thuật thấy khối u khu trú ở eo tụy, không xâm lấn vào tổ chức xung quanh và mạch máu lớn. Bệnh nhân được cắt bỏ phần eo tụy chứa khối u, bảo tồn đầu tụy và đuôi tụy. Mẫu tụy chứa khối u được gửi giải phẫu bệnh, kết quả không thấy khối u hay tổn thương gợi ý Insulinoma, sơ bộ thấy các tế bào beta tăng sinh lan tỏa. Bệnh nhân được lấy máu kiểm tra xét nghiệm Insulin và C-peptid ở các thời điểm ngay sau

phẫu thuật và sau phẫu thuật 12 tiếng, kết quả Insulin và C-peptid vẫn tăng cao bất thường (Insulin > 1000 μ U/mL, C-peptid 7,12 nmol/L).

Sau phẫu thuật, tình trạng hạ đường huyết của bệnh nhân không cải thiện, nồng độ Insulin và C-peptid không thay đổi và mô bệnh học tức thì sơ bộ không hướng tới Insulinoma như chẩn đoán trước phẫu thuật, chúng tôi quyết định làm thêm xét nghiệm kháng thể kháng Insulin để tìm thêm nguyên nhân cường tiết Insulin. Kết quả kháng thể kháng Insulin của bệnh nhân dương tính (Anti - Insulin Ab: 80,1% (bình thường: 0 - 7%). Kết hợp với kết quả mô bệnh học thường quy chỉ thấy một số vùng các đảo tụy nội tiết tăng kích thước (khoảng 400-500 μ m) và tăng

sinh tế bào beta lan tỏa, không thấy tế bào ác tính, chẩn đoán cuối cùng của chúng tôi với

bệnh nhân này là cường tiết Insulin nội sinh do hội chứng kháng Insulin tự miễn typ A.



Hình 2. Hình ảnh một số đảo tụy tăng kích thước và tăng sinh tế bào beta lan tỏa

III. BÀN LUẬN

Hội chứng kháng Insulin tự miễn là một bệnh rất hiếm gặp, tỷ lệ mắc bệnh ước tính khoảng 0,017 ca trên 100.000 dân.⁶ Bệnh mới được biết đến nhiều hơn trong các thập kỷ gần đây. IAS thường gặp ở các nước châu Á, rất ít gặp ở người da trắng.

Hạ đường huyết trong bệnh IAS là hậu quả của hoạt động tự miễn dịch với cơ chế bệnh sinh chính là sự hình thành các phức hợp Insulin và tự kháng thể insulin (Insulin autoantibodies - IAA). Cơ chế bệnh sinh gồm 2 pha, pha 1 là thời điểm sau các bữa ăn, Insulin tiết ra không gắn với các thụ thể trên màng tế bào mà tạo phức hợp miễn dịch với tự kháng thể IAA. Glucose không được vận chuyển vào trong tế bào nên Feedback ngược về tụy, kích thích tế bào beta tiết ra nhiều Insulin hơn dẫn đến hậu quả càng nhiều phức hợp Insulin - IAA được tạo ra. IAA có ái lực cao với Insulin nhưng liên kết được tạo ra với insulin có tính chất lỏng lẻo và không bền vững, phức hợp Insulin - IAA nhanh chóng giải phóng Insulin làm tăng cao nồng độ Insulin tự do trong máu dẫn đến hạ đường huyết ở pha 2.⁷

Hoạt động tự miễn dịch ở bệnh nhân IAS thường được khởi phát bởi các tác nhân kích hoạt trên nền bệnh nhân mang yếu tố di truyền

tự miễn. Có rất nhiều loại thuốc có thể khởi phát IAS trong đó thuốc kháng giáp trạng tổng hợp Methimazole,^{8,9} Alpha-lipoic acid là hai loại có nguy cơ cao nhất.¹⁰ Bệnh cũng có thể khởi phát sau nhiễm các loại virus như sởi, thủy đậu, rubella, quai bị, coxsackie B và viêm gan C. IAS có thể gặp ở những người mắc bệnh tự miễn khác như Lupus ban đỏ hệ thống, Basedow, viêm khớp dạng thấp, viêm mạch¹¹ hoặc các bệnh máu như đa u tủy xương, tăng kháng thể đơn dòng.¹² Yếu tố di truyền liên quan đến bệnh IAS nằm trên hệ thống gen kháng nguyên bạch cầu người (HLA). Các gen HLA - DR4, DRB1*0406 được chứng minh là có liên quan mật thiết đến sự biểu hiện bệnh.¹³

Trong bệnh IAS, tình trạng hạ đường huyết biểu hiện ở nhiều mức độ khác nhau. Đa số bệnh nhân IAS hạ đường huyết sau bữa ăn nhưng cũng có nhiều trường hợp cơn hạ đường huyết xuất hiện lúc đói hoặc ở các thời điểm ngẫu nhiên, phụ thuộc mức độ tăng Insulin máu. Nồng độ Insulin trong bệnh IAS thường cao trên 1000 pmol/l, điều này ít khi xảy ra ở bệnh nhân Insulinoma hay Nesidioblastosis.¹⁴ Tỷ số Insulin/C-peptid thường trên 1 do nồng độ Insulin rất cao và thời gian bán thải của Insulin được kéo dài hơn nhờ có khoảng thời gian

tạo phức hợp miễn dịch với IAA. Tỷ lệ này ở các bệnh nhân Insulinoma và Nesidioblastosis thường dưới 1.

Để chẩn đoán phân biệt với những nguyên nhân cường tiết Insulin nội sinh khác, việc sử dụng thăm dò chẩn đoán hình ảnh là cần thiết để loại trừ các tổn thương ở tụy. Chẩn đoán IAS chỉ được thiết lập khi không tìm thấy bất cứ tổn thương nào của tụy về mặt hình ảnh học.¹¹ Sự xuất hiện của kháng thể kháng Insulin (IAA) trong máu cho phép chẩn đoán phân biệt IAS với các nguyên nhân cường tiết Insulin nội sinh khác. Đây được xem là tiêu chuẩn vàng để chẩn đoán bệnh.¹¹

Bệnh nhân vào viện vì hôn mê do hạ đường huyết. Trước đó 2 tuần, bệnh nhân xuất hiện nhiều cơn đói xa bữa ăn, thường xuyên phải tỉnh dậy trong đêm để ăn thêm. Kết quả nghiệm pháp nhịn đói cho thấy bệnh nhân có tình trạng hạ đường huyết thực sự. Tại thời điểm đường máu của bệnh nhân là 1,7 mmol/l, Insulin đo được trong máu > 1000 μ U/ml gợi ý nguyên nhân hạ đường huyết là do cường tiết Insulin. Trước đây bệnh nhân không có tiền sử đái tháo đường, không sử dụng Insulin và thuốc viên hạ đường huyết, xét nghiệm C – Peptid của bệnh nhân tăng cao, có hình ảnh tổn thương ở eo tụy trên MRI, vì vậy chúng tôi đã chẩn đoán nguyên nhân hạ đường huyết ở bệnh nhân này là cường tiết Insulin nội sinh do Insulinoma.

Như đã nói ở trên, sau phẫu thuật loại bỏ phần tụy chứa khối u, xét nghiệm Insulin và C – peptid của bệnh nhân không thay đổi, chúng tôi phải tiếp tục tìm kiếm nguyên nhân cường tiết Insulin khác. IAA được đặt ra do có một vài yếu tố gợi ý: nồng độ Insulin của bệnh nhân tăng rất cao > 1000 μ U/ml (> 6943 pmol/l), tỷ số Insulin/C-peptid có thể trên 1 (do nồng độ Insulin vượt ngưỡng đo được của hệ thống xét nghiệm nên không tính được chính xác tỷ số này), bệnh nhân có tiền sử bệnh viêm mạch

đang được điều trị thường xuyên bằng methyl prednisolone, đã ngừng thuốc này và chuyển sang uống thuốc nam trước khi khởi phát triệu chứng hạ đường huyết 1 tháng (chúng tôi nghi ngờ trong thuốc nam có thể chứa Alpha – Lipoic acid), sau phẫu thuật bệnh nhân tiếp tục được duy trì methyl prednisolone 40 mg/ngày kết hợp với chế độ ăn chia nhỏ bữa, mặc dù nồng độ Insulin máu vẫn cao nhưng bệnh nhân không có cơn hạ đường huyết nào. Kết quả giải phẫu bệnh sau phẫu thuật chỉ thấy tăng sinh một số tiểu đảo tụy giúp chúng tôi loại trừ hoàn toàn Insulinoma và Nesidioblastosis. Xét nghiệm kháng thể IAA dương tính khẳng định chẩn đoán IAS typ A chính là nguyên nhân gây cường tiết Insulin ở bệnh nhân này.

Việc tìm thấy một tổn thương tụy tinh cờ trên phim MRI đã dẫn đến sai lầm của chúng tôi trong chẩn đoán nguyên nhân gây bệnh. Điều này đã đẩy bệnh nhân đến một cuộc phẫu thuật không cần thiết. Để tránh mắc phải sai lầm này, với các trường hợp cường tiết Insulin có nồng độ Insulin tăng rất cao như bệnh nhân của chúng tôi, IAS phải được nghĩ tới đầu tiên và xét nghiệm IAA là cần thiết để chẩn đoán bệnh. Trong trường hợp không làm được xét nghiệm IAS, thủ thuật bơm canxi chọn lọc đường động mạch kết hợp lấy máu tĩnh mạch trên gan cần được cân nhắc để loại trừ nguyên nhân cường tiết Insulin là từ tụy.

Điều trị IAS chủ yếu bằng thay đổi chế độ ăn và dùng thuốc. Bệnh thường có thể khỏi hoàn toàn sau khi ngừng tiếp xúc với các tác nhân khởi phát 3 - 6 tháng. Chia nhỏ bữa kết hợp chế độ ăn giảm carbohydrat thường có hiệu quả với các trường hợp hạ đường huyết mức độ nhẹ. Với các trường hợp bệnh nặng hơn, các thuốc có tác dụng làm giảm đường máu sau ăn như Diazoxide, ức chế alpha glucosidase có thể được chỉ định để cải thiện triệu chứng hạ đường huyết.

Điều trị đặc hiệu được đặt ra khi bệnh không đáp ứng với các phương pháp thông thường nêu trên hoặc có tình trạng hạ đường huyết nặng. Glucocorticoid liều cao (như prednisolone 30 - 60mg/ngày) thường mang lại hiệu quả tốt trong việc giảm triệu chứng hạ đường huyết và giảm nồng độ IAA. Ngoài ra, một số thuốc ức chế miễn dịch khác như Rituximab, Azathioprine¹⁵ cũng có thể được sử dụng trong trường hợp hạ đường huyết gây ảnh hưởng đến tính mạng, bệnh nhân có chống chỉ định với glucocorticoid liều cao.

Với bệnh nhân của chúng tôi, biến chứng rò tụy ngày thứ 20 sau phẫu thuật gây khó khăn rất nhiều trong việc tiếp tục điều trị. Mặc dù bệnh nhân đáp ứng với methyl prednisolone nhưng để tránh làm nặng thêm tình trạng rò

tụy và nhiễm trùng ổ bụng, chúng tôi quyết định sử dụng hydrocortisone thay cho methyl prednisolone. Liều hydrocortisone là 100mg mỗi 6 giờ trong giai đoạn bệnh đang diễn tiến nặng và giảm dần liều theo tình trạng bệnh. Bệnh nhân được ăn theo chế độ ăn giảm carbohydrat chia nhỏ thành 6 bữa/ngày. Sau 1 tháng điều trị, bệnh nhân hết các cơn hạ đường huyết, đường máu mao mạch dao động trong khoảng 6 - 10 mmol/l, xét nghiệm Insulin giảm từ > 1000 μ U/ml xuống 499,5 μ U/ml, C-peptid từ 7,12 nmol/l xuống 2,15 nmol/l. Hiện tại, sau 8 tháng với liều hydrocortisone 10mg/ngày, chế độ ăn 4 bữa/ngày bệnh nhân không có bất cứ cơn hạ đường huyết nào, xét nghiệm Insulin và C-peptid về giới hạn bình thường. Có vẻ như bệnh nhân đã hoàn toàn khỏi bệnh.

Bảng 2. Sự thay đổi nồng độ Insulin và C-peptid của bệnh nhân tại thời điểm chẩn đoán và trong quá trình điều trị

Thời điểm xét nghiệm	Insulin (2,6 - 24,9 μ U/ml)	C-peptid (0,37 - 1,47 nmol/l)
Trước phẫu thuật	> 1000	12,2
Sau phẫu thuật	> 1000	7,12
Tháng 02/2021	499,5	2,15
Tháng 03/2021	372,2	2,8
Tháng 08/2021	28,9	1,05

IV. KẾT LUẬN

Hội chứng kháng Insulin tự miễn (IAS) rất hiếm gặp nhưng có thể gây ra tình trạng hạ đường huyết trầm trọng, đe dọa tính mạng người bệnh. Bệnh nhân được báo cáo vào viện vì hôn mê do hạ đường huyết, sau khi được chẩn đoán nguyên nhân gây bệnh là IAS typ A, đã được điều trị thành công bằng glucocorticoid kết hợp với chế độ ăn phù hợp. Tuy nhiên, một tổn thương tụy lành tính tình cờ phát hiện được trên MRI đã dẫn đến phẫu thuật không cần thiết cho bệnh nhân. Vì vậy để tránh bỏ sót IAS, xét

nghiệm kháng thể kháng Insulin IAA nên được thực hiện ở các bệnh nhân hạ đường huyết có nồng độ Insulin tăng rất cao trong máu (> 1000 pmol/l) và mức tăng Insulin không tương xứng với nồng độ C-peptid (tỷ số Insulin/C-peptid > 1).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Okabayashi T, Shima Y, Sumiyoshi T, et al. Diagnosis and management of insulinoma. *World J Gastroenterol WJG*. 2013;19(6):829-837. doi:10.3748/wjg.v19.i6.829.

2. Grant CS. Insulinoma. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2005;19(5):783-798. doi:10.1016/j.bpg.2005.05.008.
3. Anlauf M, Wieben D, Perren A, et al. Persistent Hyperinsulinemic Hypoglycemia in 15 Adults With Diffuse Nesidioblastosis: Diagnostic Criteria, Incidence, and Characterization of β -Cell Changes. *Am J Surg Pathol*. 2005;29(4):524-533. doi:10.1097/01.pas.0000151617.14598.ae.
4. Uchigata Y, Hirata Y, Iwamoto Y. Drug-induced insulin autoimmune syndrome. *Diabetes Res Clin Pract*. 2009;83(1):e19-e20. doi:10.1016/j.diabres.2008.10.015
5. 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 Targets Ther*. 2020;Volume 13:963-978. doi:10.2147/DMSO.S219438.
6. Yamada Y, Kitayama K, Oyachi M, et al. Nationwide survey of endogenous hyperinsulinemic hypoglycemia in Japan (2017–2018): Congenital hyperinsulinism, insulinoma, non-insulinoma pancreatogenous hypoglycemia syndrome and insulin autoimmune syndrome (Hirata's disease). *J Diabetes Investig*. 2020;11(3):554-563. doi:10.1111/jdi.13180.
7. Ismail AAA. The double whammy of endogenous insulin antibodies in non-diabetic subjects. *Clin Chem Lab Med*. 2008;46(2). doi:10.1515/CCLM.2008.031.
8. Hirata Y. Methimazole and insulin autoimmune syndrome with hypoglycaemia. *The Lancet*. 1983;322(8357):1037-1038. doi:10.1016/S0140-6736(83)91031-0.
9. Zhang Y, Zhao T. Hypoglycemic coma due to insulin autoimmune syndrome induced by methimazole: A rare case report. *Exp Ther Med*. 2014;8(5):1581-1584. doi:10.3892/etm.2014.1964.
10. Gullo D, Evans JL, Sortino G, Goldfine ID, Vigneri R. Insulin autoimmune syndrome (Hirata Disease) in European Caucasians taking α -lipoic acid. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014;81(2):204-209. doi:10.1111/cen.12334.
11. Lupsa BC, Chong AY, Cochran EK, Soos MA, Semple RK, Gordon P. Autoimmune Forms of Hypoglycemia: *Medicine (Baltimore)*. 2009;88(3):141-153. doi:10.1097/MD.0b013e3181a5b42e.
12. Halsall DJ, Mangi M, Soos M, et al. Hypoglycemia due to an Insulin Binding Antibody in a Patient with an IgA- κ Myeloma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(6):2013-2016. doi:10.1210/jc.2007-0075.
13. 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 Clin Endocrinol Metab*. 1993;77(1):249-254. doi:10.1210/jcem.77.1.8325948.
14. Wang Y-L, Yao P-W, Zhang X-T, Luo Z-Z, Wu P-Q, Xiao F. Insulin Autoimmune Syndrome: 73 Cases of Clinical Analysis. *Chin Med J (Engl)*. 2015;128(17):2408-2409. doi:10.4103/0366-6999.163376.
15. Woo C-Y, Jeong JY, Jang JE, et al. Clinical Features and Causes of Endogenous Hyperinsulinemic Hypoglycemia in Korea. *Diabetes Metab J*. 2015;39(2):126. doi:10.4093/dmj.2015.39.2.126.

Summary

CLINICAL CASE OF HYPOGLYCEMIA DUE TO INSULIN AUTOIMMUNE SYNDROME

Insulin autoimmune syndrome is characterized by hyperinsulinemic hypoglycemia, elevated insulin autoantibody (IAA) titers, no prior exposure to exogenous insulin, no pathological abnormalities of pancreatic islets. This is a rare cause of hypoglycemia, more commonly report in Asian countries. A case of 58-year-old male patient was diagnosed as hypoglycemia due to insulin autoimmune syndrome at Ha Noi Medical University Hospital in December 2020. The patient was admitted to the hospital because of coma due to hypoglycemia, Insulin and C-peptide levels was elevated. Lesion in the isthmus of the pancreas on magnetic resonance imaging which was misdiagnosed as insulinoma lead to our error in diagnosing the cause of hypoglycemia. Therefore, hypoglycemia, insulin and C-peptide levels did not improve after resection of the pancreatic lesion. Finally, the patient was diagnosed as insulin autoimmune syndrome and successfully treated by Glucocorticoid combination with a carbonhydrat restricted diet and divided meals.

Keywords: Hypoglycemia, Endogenous hyperinsulinemia, Insulin autoimmune syndrome (IAS), Insulinoma, Nesidioblastosis.