

INSULIN AUTOANTIBODY SYNDROME

พญ.หริณโรจน์ กัลลัทธิเจริญ

พญ.อรารรรณ เจษฎาทศน์

ผศ.พญ.รัชนีวรรณ ขวัญเจริญ

คณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาล มหาวิทยาลัย นวมินทราชิราช

Insulin autoimmune syndrome (IAS) หรือ Hirata's disease เป็นสาเหตุของน้ำตาลในเลือดต่ำมี hyperinsulinemia(1) ภาวะนี้พบเป็นอันดับสาม รองจากภาวะน้ำตาลต่ำจากยาเช่น exogenous insulin , insulin secretagogues และเนื้องอกตับอ่อน (insulinoma)(2) มีรายงานการเกิดภาวะนี้ครั้งแรกที่ประเทศญี่ปุ่นในปี ค.ศ. 1970 โดย Yukimasa Hirata และคณะ (3) IAS เกิดจากการที่ร่างกายสร้าง autoantibody ต่อ insulin ในผู้ป่วยที่ไม่เคยได้รับอินซูลินมาก่อน เมื่อระดับน้ำตาลในเลือดสูงขึ้นหลังรับประทานอาหาร ร่างกายจะหลั่ง insulin เพิ่มขึ้น เพื่อลดระดับน้ำตาลในเลือดให้กลับสู่ภาวะปกติ ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ insulin ออกฤทธิ์ไม่ได้จากการที่มี autoantibody มาจับในช่วงแรก หลังจากนั้น insulin ที่จับกับ autoantibody อยู่จะถูกปล่อยออกมา จึงทำให้เกิดอาการน้ำตาลในเลือดต่ำ มักพบในเชื้อชาติเอเชียเป็นส่วนใหญ่ โดยเฉพาะเชื้อชาติญี่ปุ่น(4) มีการรายงานอุบัติการณ์เกิดในคนผิวขาวน้อยมาก สันนิษฐานว่าเกี่ยวกับทางพันธุกรรม ของยีน HLA-DR4 โดยเฉพาะ HLA-DRB1*040 (5) ที่พบในคนเอเชียมากกว่าคนผิวขาว มีบางรายงานพบว่า IAS ถูกกระตุ้นให้เกิดจากยาได้ ได้แก่ methimazole ซึ่งมี sulfhydryl group (SH) สามารถจับที่ตำแหน่ง disulfide bond ของ insulin molecule ทำให้สายของ insulin โดยเฉพาะ A-chain มีลักษณะผิดปกติ เกิดการกระตุ้น antigen presenting cell, T helper cell สร้าง antibody ต่อ insulin ได้ (6)

Methimazole- induce IAS มีรายงานการเกิดโรคในเพศหญิงมากกว่า ส่วนใหญ่พบในประชากรชาวเอเชีย อายุเฉลี่ยที่เกิดโรคประมาณ 37 ปี ขนาดของยา methimazole ที่ทำให้เกิดโรคตั้งแต่ 10-75 มิลลิกรัมต่อวัน มักเกิดเกิดในช่วง 1.75 เดือนหลังเริ่มยา อาการของน้ำตาลในเลือดต่ำพบได้ทั้ง neuroglycopenic และ autonomic ส่วนใหญ่จะพบตอนกลางคืนหรือเช้ามืดได้ประมาณ 65 เปอร์เซ็นต์ (7)

ผู้ป่วยจากกรณีศึกษาเป็นผู้ป่วยหญิงอายุ 37 ปี ได้รับการวินิจฉัยเป็น Graves' disease หลังเริ่มรับประทานยา methimazole เป็นระยะเวลา 2 เดือนมีอาการน้ำตาลในเลือดต่ำ(Blood sugar 41 mg/dL) ซึ่งผู้ป่วยรายนี้ไม่พบว่า มีประวัติน้ำตาลในเลือดต่ำก่อนหน้านี้ ปฏิเสธประวัติใช้ยารักษาเบาหวานหรือยาลดระดับน้ำตาลในเลือดตัวอื่น ร่วมกับประวัติได้รับยา methimazole ซึ่งสามารถกระตุ้นให้เกิด autoantibody ต่อ insulin ได้ ผลทางห้องปฏิบัติการพบว่า insulin > 1000 uIU/mL c-peptide 21.50 ng/mL และ MRI Whole abdomen ไม่พบความผิดปกติบริเวณตับอ่อน จากข้อมูลทั้งหมดของผู้ป่วยรายนี้ คิดถึงจากภาวะ methimazole induced insulin

antibody syndrome จึงส่งตรวจ insulin antibody เพื่อยืนยันการวินิจฉัย พบว่า insulin antibody > 50 U/mL (0-3.99) ซึ่งเข้าได้กับภาวะดังกล่าว

การรักษา IAS ในผู้ป่วยรายนี้แบ่งเป็น 2 ส่วนด้วยกัน คือ รักษาอาการน้ำตาลในเลือดต่ำ โดยผู้ป่วยได้รับ Intravenous glucose เป็นระยะเวลา 9 วัน ร่วมกับ Prednisolone 60 มิลลิกรัมต่อวัน หลังจากนั้น ปรับลดขนาดยา ลง จนสามารถหยุดยา prednisolone ได้ในระยะเวลา 3 เดือน และ รักษา Graves'disease โดยหลังจากหยุดยา methimazole และเปลี่ยนเป็น propylthiouracil 300 มิลลิกรัมต่อวัน เป็นเวลาประมาณ 2 เดือน ร่วมกับการได้รับ Radioactive Iodine(I-131) Therapy ขนาด 30 mCi ผู้ป่วยสามารถหยุดยา propylthiouracil ได้ในเวลา 3 เดือน และเข้าสู่ภาวะ hypothyroidism ในเดือนที่ 3 ภายหลังจากการกลืนแร่ โดยให้การรักษาด้วย Levothyroxine ขนาด 75 ไมโครกรัมต่อวัน และไม่พบภาวะ hypoglycemia หลังจากหยุดยา methimazole

เอกสารอ้างอิง

1. De Pirro, R., Roth, R. A., Rossetti, L., & Goldfine, I. D. (1984). Characterization of the serum from a patient with insulin resistance and hypoglycemia: evidence for multiple populations of insulin receptor antibodies with different receptor binding and insulin-mimicking activities. *Diabetes*, 33(3), 301-304.
2. Cryer, P. E., Axelrod, L., Grossman, A. B., Heller, S. R., Montori, V. M., Seaquist, E. R., & Service, F. J. (2009). Evaluation and Management of Adult Hypoglycemic Disorders: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 94(3), 709-728.
3. Hirata, Y. (1970). Insulin autoimmunity in a case of spontaneous hypoglycemia. *J. Jpn. Diabet. Soc.*, 13, 312- 319.
4. Ismail, A. A. (2016). The insulin autoimmune syndrome (IAS) as a cause of hypoglycaemia: an update on the pathophysiology, biochemical investigations and diagnosis. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*, 54(11), 1715-1724.
5. Uchigata, Y., Eguchi, Y., Takayama-Hasumi, S., Omon, Y., Hirata, Y., Kuwata, S., Juji, T. (1992). Strong association of insulin autoimmune syndrome with HLA-DR4. *The Lancet*, 339(8790), 393-394.
6. Matsushita, S., Takahashi, K., Motoki, M., Komoriya, K., Ikagawa, S., & Nishimura, Y. (1994). Allele specificity of structural requirement for peptides bound to HLA-DRB1* 0405 and-DRB1* 0406 complexes: implication for the HLA-associated susceptibility to methimazole-induced insulin autoimmune syndrome. *The Journal of experimental medicine*, 180(3), 873-883.
7. Linli SM, et al. Analysis of the clinical characteristics of insulin autoimmune syndrome induced by methimazole. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 2020;00:1-6.