



12-31-2022

Insulin Autoimmune Syndrome in a Patient with Hemorrhagic Stroke: A Rare casereport and Literature reviewarticle

Kuan-Yu Kung

Chu-Hsu Lin

Yen-Liang Ke

Follow this and additional works at: <https://rps.researchcommons.org/journal>



Part of the [Rehabilitation and Therapy Commons](#)

Recommended Citation

Kung, Kuan-Yu; Lin, Chu-Hsu; and Ke, Yen-Liang (2022) "Insulin Autoimmune Syndrome in a Patient with Hemorrhagic Stroke: A Rare casereport and Literature reviewarticle," *Rehabilitation Practice and Science*: Vol. 50: Iss. 1, Article 8.

DOI: [https://doi.org/10.6315/TJPMR.202206_50\(1\).0008](https://doi.org/10.6315/TJPMR.202206_50(1).0008)

Available at: <https://rps.researchcommons.org/journal/vol50/iss1/8>

This Case Report is brought to you for free and open access by Rehabilitation Practice and Science. It has been accepted for inclusion in Rehabilitation Practice and Science by an authorized editor of Rehabilitation Practice and Science. For more information, please contact twpmrscore@gmail.com.

出血性腦中風病人合併胰島素自身免疫綜合症：罕見案例報告與文獻回顧

龔冠毓 林衢序 柯彥良

嘉義長庚紀念醫院 復健科

背景：胰島素自體免疫綜合症候群(insulin autoimmune syndrome)，又被稱為平田氏病(Hirata's disease)，是一種罕見的高胰島素低血糖症的原因，過去 1970 至 2009 年間，全世界只有 380 位胰島素自體免疫綜合症候群的病患報告。這類疾病很容易被忽略和沒有考慮在鑑別診斷中。患者可有低血糖相關症狀如冒冷汗、頭暈、心悸、全身無力等臨床症狀。根據現有之文獻資料，出血性腦中風後合併胰島素自身免疫綜合症候群並不多見，本篇病例報告將描述這類患者的臨床表現及相關檢驗特色，並回顧關於胰島素自身免疫性綜合症候群之診斷、治療方式及預後的文獻資料。

病例報告：個案為一位 34 歲男性，初次入住本科病房前半年發生右側基底核出血並進行頭顱鑽孔血腫抽吸手術及顱內壓偵測器置放手術，後續臨床狀況穩定後，因仍有左側肢體無力至本科接受住院復健，並於住院時有多次早晨冒冷汗及空腹低血糖紀錄。病患否認有第一型或第二型糖尿病病史，並無飲食控制或血糖用藥史，故安排糖化血色素檢驗，檢驗結果顯示糖化血色素為正常值。後續也安排 75 克口服葡萄糖耐量試驗(oral glucose tolerance test)來做進一步檢查，結果顯示呈現高胰島素低血糖症合併高 C-肽(C-peptide)且病患無使用任何外源性胰島素，因此懷疑低血糖原因與胰島素自體免疫綜合症候群相關，故安排相關自體免疫疾病抗體，基因及胰島素自體抗體(insulin auto-antibody)檢驗，檢驗結果顯示胰島素自體抗體陽性反應，回顧病患外院及本院用藥史，發現在外院因病患血壓控制不佳且因有缺血性心臟病史，致輕微慢性心衰竭情況，所以在有需要時會使用卡普托利(captopril)幫忙控制血壓。根據相關文獻資料，可能卡普托利為疑似誘發胰島素自體免疫綜合症候群的藥物。我們根據文獻資料建議使用腎上腺皮質酮(prednisolone)藥物治療並且避免文獻上報導相關可能誘發胰島素自體免疫綜合症候群的藥物使用。症狀隨著藥物治療緩解，血糖保持平穩。個案持續接受復健及藥物治療後，追蹤後續無低血糖情況再發生。

結論：胰島素自體免疫綜合症候群屬於造成低血糖症狀的罕見疾病，而低血糖情況在腦中風住院復健病患族群中並不少見，此個案經過多項檢驗檢查後，顯示可能原因為於外院使用卡普托利控制血壓誘發胰島素自體免疫綜合症候群。因此當住院復健病患於住院時頻繁出現空腹低血糖症狀時，且病患無相關糖尿病史時，需進步一排除相關疾病可能，並且將胰島素自體免疫綜合症候群的列為鑑別診斷，避免使用相關文獻報導的誘發藥物，若因合併有慢性心衰竭需使用血管張力素 I 型轉化酶抑制劑控制血壓減少心臟衰竭之再發生率或減少死亡率，我們建議需避免使用卡普托利(captopril)改由其他抗高血壓藥物作為控制血壓之藥物使用以待確認病因，並將檢驗結果作為後續治療計畫擬定之依據。(台灣復健醫誌 2022；50(1)：59 - 65)

關鍵詞：胰島素自體免疫綜合症候群(insulin autoimmune syndrome)，卡普托利(captopril)，低血糖症(hypoglycemia)，平田氏病(Hirata's disease)，自體免疫疾病(autoimmune disease)

投稿日期：110 年 7 月 20 日 修改日期：110 年 9 月 1 日 接受日期：110 年 9 月 8 日

通訊作者：柯彥良醫師，嘉義長庚紀念醫院復健科，613 嘉義縣朴子市嘉朴路西段 8 號。

電話：(05) 3621000 轉 2673 E-mail：ylke@cgmh.org.tw

doi: 10.6315/TJPMR.202206_50(1).0008

前言

臨床上病患無糖尿病史，且在未使用降血糖藥物情況下發生低血糖時，若排除感染腹瀉，其他可能的內科問題，或刻意改變飲食等因素後，仍頻繁發生低血糖時，胰島素自體免疫綜合症候群(insulin autoimmune syndrome)是必須考慮列為可能之鑑別診斷，這類疾病因其罕見，很容易遭到忽略。

胰島素自體免疫綜合症候群，又稱為平田氏病(Hirata's disease)，是一種罕見導致高胰島素低血糖症的病因，由 Hirata 學者最早在 1970 年提出。^[1]盛行率根據 2019 年 Yamada 團隊研究顯示在日本每十萬人約有 0.017 位病患被診斷為胰島素自體免疫綜合症候群，^[2]在過去 1970 至 2009 年間，全世界只有 380 位胰島素自體免疫綜合症候群的病患報告，^[3]盛行率在性別上男女沒有差異，^[4,5]好發年齡不論男女曾被認為是在 60-69 歲，^[6]然而目前研究觀察到的男性與女性的發病年齡差異很大，女性發病年齡較早(30-39 歲)，男性發病年齡較晚(60-69 歲)。^[7]患者會有低血糖相關症狀如冒冷汗、頭暈、心悸、全身無力等。回顧文獻，僅有少數國外個案報告胰島素自體免疫綜合症候群，而疑似由血管收縮素轉換 抑制劑類的治療高血壓藥物可能誘發胰島素自體免疫綜合症候群的個案，目前尚無國內研究資料，本篇個案報告將描述一位出血性腦中風後合併胰島素自身免疫綜合症候群患者的復健住院病患其臨床表現，檢驗過程及診斷，並回顧關於此疾病之診斷、治療及預後的文獻資料。

個案報告

個案為 34 歲男性，無菸酒檳榔使用習慣及藥物過敏史，過去無重大外傷手術史，有高血壓、高血脂及缺血性心臟病等病史，於 2013 年 10 月 8 日因右側基底核出血，因基底核出血及左側肢體無力於外院住院接受治療，並接受頭顱鑽孔血腫抽吸手術及顱內壓偵測器置放手術。術後因仍有左側肢體無力至本科復健病房住院復健治療。個案至本科住院之身體評估理學檢查為意識清醒，肢體肌力依據徒手肌力測試量表(manual muscle testing)：上肢(右/左:5/3)，下肢(右/左:5/3)，布朗斯壯動作恢復層級(Brunnstrom stage)：上肢(右/左:V/III)，下肢(右/左: V/III)，個案左側肢體肌肉張力明顯增加，左側肢體運動模式以協同動作模式表現，可做出動作但形式固定，需使用四腳拐杖協助行走，吞嚥及語言功能正常。於住院後出現多次早晨冒

冷汗及空腹低血糖紀錄，4 月 30 日至 5 月 5 日血糖紀錄如圖 1 所示。病患否認有第一型或第二型糖尿病病史，並無刻意飲食控制亦無血糖用藥史，安排糖化血色素檢驗顯示正常值(5.2%)及血中胰島素濃度檢驗顯示血液具有高濃度胰島素。後續安排了 75 克口服葡萄糖耐量試驗(oral glucose tolerance test, OGTT)，在過程中於 0、30、60、90、120、180 分鐘時抽血檢驗血中血糖濃度，在第 180 分鐘時因冒冷汗及低血糖(69mg/dL)終止試驗，試驗結果如圖 2 所示，而血液檢驗結果顯示有高胰島素低血糖症合併高 C-勝肽(C-peptide)，由於病患住院過程中未曾使用任何外源性胰島素，因此懷疑低血糖原因可能與胰島素自體免疫綜合症候群有關。相關文獻顯示可能與自體免疫疾病或血液相關疾病有關，^[7,8]故進一步安排相關自體免疫抗體檢驗包含高度相關基因及胰島素自體抗體(insulin auto-antibody)檢驗，檢驗結果如下表 1、2、3 呈現，胰島素自體抗體陽性反應(82.1%)。另回溯病患外院及本院用藥史，因病患患有高血壓有時控制不佳且有輕微慢性心衰竭情況，所以在有需要時會使用卡普托利(captopril)輔助控制血壓。再根據文獻資料，卡普托利被認為是疑似可能誘發胰島素自體免疫綜合症候群(IAS)的藥物之一。住院中根據文獻資料給予該病患類固醇藥物(prednisolone)治療，並避免可能誘發胰島素自體免疫綜合症候群的藥物。症狀隨著治療逐漸緩解，血糖保持平穩。個案持續接受復健及藥物治療後，追蹤後續無低血糖情況再發生。

討論

胰島素自體免疫綜合症可能的病理生理(pathophysiology)原因分為兩類，第一類為胰島素自體抗體(insulin autoantibody)和胰島素之間的交互作用(患者可能已經或從未接受過外源性胰島素治療)，第二類是胰島素受體自身抗體(insulin receptor autoantibody)與胰島素受體(insulin receptor)之間的相互作用。在胰島素自體免疫綜合症的病患血液中的能夠偵測到高濃度的胰島素自體抗體，由於胰島素和自身抗體的結合，胰島素不能與肝臟和週邊組織中的胰島素受體結合。因此，胰島素的調節血糖的生理功能不能正常運作，導致高血糖，促使胰臟持續分泌胰島素來調節血糖，另一方面，胰島素抗體與胰島素結合成不穩定複合體，因為胰島素抗體與胰島素間結合後鍵結的低親和力導致了結合鍵結不穩定容易解離，導致顯著的自發解離率，不恰當地提高了游離胰島素濃度，從而導致低血糖發作。高結合能力和低親和力是

胰島素自體抗體引發胰島素自體免疫綜合症的特點。^[8,9]

胰島素自體免疫綜合症的詳細致病機轉目前尚不明確，較被接受的理論是基因遺傳潛在 (genetic predisposition) 與環境因子交互作用的結果，導致產生具有致病作用的胰島素自身抗體。胰島素自體免疫綜合症的遺傳因素從 1990 年代初開始受到研究。文獻資料提出，胰島素自體免疫綜合症的免疫決定因素與第二型類人類白細胞抗原 (HLA) 基因有關，該疾病與 HLA-DR4 有高度相關性，特別是與 DRB1*0406，以及 DRB1*0403、DRB1*0407 也有相關性但是相對較不顯著。^[10,11]根據文獻，以 HLA-DRB1*0406 基因相關性在亞洲人的盛行率被認為是在日本人胰島素自體免疫綜合症高發病率的決定因素。^[11]也有人認為許多不同環境因子會誘發胰島素自體免疫綜合症：其中，按重要性排序，有藥物、病毒和血液疾病。關於近年來提到可能誘發胰島素自體免疫綜合症的藥物列於下表 4 中。^[3,12]然而許多被提到可能誘發的藥物，其確切機轉仍需更多研究證實。

回到臨床處理，本篇之個案，住院復健期間，頻繁發生低血糖症，但無糖尿病史，進一步排除相關疾病可能之同時，將少見的胰島素自體免疫綜合症候群列為可能的鑑別診斷，因此確認其診斷過程就相形重要。

首先，透過惠普爾三聯徵 (whipple triad) 來證實低血糖的存在，包括：(一) 有低血糖的症狀 (二) 有症狀時測量的血糖值偏低 ($<70\text{mg/dL}$) (三) 補充糖分之後症狀緩解。^[13,14]臨床上如果低血糖沒有規律性地自發性發生，我們可使用禁食評估 (最多 72 小時禁食) 並重複測量血糖濃度及安排口服葡萄糖耐受試驗 (oral glucose tolerance test)，後續，可以測定低血糖發作期間的血液中胰島素濃度。^[15-17]因胰島素自體免疫綜合症的患者血液中會檢測出極高的胰島素濃度，通常超過 1000 pmol/L ，^[18]這在其他類型的高胰島素血症性低血糖中是罕見的。^[19]另外，外源性胰島素引起的低血糖是另一種高胰島素性低血糖的原因。因此在病史詢問及藥物的檢視相當重要。在此個案中，使用 75 克口服葡萄糖耐受試驗，過程中同時抽血檢驗血中胰島素值及 C-肽值，呈現出高胰島素及高 C-肽值。

一旦確定有高胰島素血症性低血糖，C-肽 (C-peptide) 和胰島素原 (proinsulin) 可用來區分內源性和外源性，^[16]低 C-肽和胰島素原可以懷疑是使用了外源性胰島素。相反，在內源性高胰島素血症 (如胰島素瘤或胰島素自體免疫綜合症) 中可以發現高而異常的 C-肽和胰島素原濃度。^[20]對於胰島素自體抗體的檢驗是可來確定診斷胰島素自體免疫綜合症。然而，

胰島素自體抗體檢驗並不普遍，而且這種檢驗需要花費一定的時間。另外，胰島素自體抗體檢驗可能的缺陷為胰島素自體抗體的測量因商業化設計，其分析只能識別免疫球蛋白 G (Ig-G) 類的胰島素自體抗體，因此當可能產生之胰島素自體抗體屬於其他類免疫球蛋白，其檢測可能會呈現偽陰性結果。^[21]

影像學檢查在診斷胰島素自體免疫綜合症雖非絕對。但考慮到其他形式的內源性高胰島素性低血糖的鑑別診斷需排除常常安排影像檢查，可能安排了過多且昂貴的影像學檢查。也可能偶然發現其他病變但未必是正確的病因進，為避免不必要的藥物治療或手術，因此正確的診斷是必要的。

根據相關文獻回顧，此病症較被提及的治療策略是消除胰島素自體抗體，預防低血糖發作。臨床治療包括：停用可能引起 IAS 的藥物。對大多數患者來說，少量多餐和低碳水化合物飲食可以在 1-3 個月內逐漸改善病情。糖化皮質類固醇 (Glucocorticoid) 可以用於反復發作的患者。在文獻中提到使用口服腎上腺皮質酮 (prednisolone) ($30-60\text{mg/day}$)。有些文獻採用在清晨給予大劑量口服腎上腺皮質酮 (40mg/day) 治療，來促使白天增加高血糖。另外由於胰島素自體免疫綜合症屬於自體免疫相關，也有學者使用 azathioprine, Rituximab 等免疫抑制劑治療。在嚴重的病例可進行血漿置換或部分胰腺切除術。^[8,9,22]本個案的治療過程中，因個案頻繁發生低血糖情況，除了避免使用相關可能誘發疾病進展藥物外，並進行飲食衛教透過少量多餐和低碳水化合物來使血糖穩定，也給予口服腎上腺皮質酮劑量起始為 30mg/day ，並慢慢增加劑量至 45mg/day ，透過治療後，追蹤血糖穩定未再發生低血糖的情形。

本疾病的預後尚未有系統性調查及研究，目前尚無關於生存率相關資料。Uchigata 團隊在日本之回溯病例研究，治療完成後的病患，197 例日本病患中，在 197 例中僅 9 例出現低血糖發作情況，顯示復發率低於 5%，只有少數病患於再次使用誘發藥物後復發，其中大多數患者是在沒有已知誘發因素的情況下復發。^[6]但由於此研究為單一醫學中心之回溯性研究，仍需更多代表性的資料佐證疾病之預後。

在本個案回溯其病歷，出血性中風的可能原因為長期高血壓控制不佳，合併過去有缺血性心臟病，且有輕度心衰竭，根據 2012 及 2016 歐洲心臟衰竭指引，使用血管收縮素轉換酶抑制劑 (Angiotensin-converting enzyme inhibitor) 可降低心因性猝死的風險及總死亡率，同時也有幫助控制血壓的效果，因此在選擇抗高血壓藥物時優先選擇使用血管收縮素轉換酶抑制劑 (Angiotensin-converting enzyme inhibitor)，^[23,24]根據

2015 年美國心臟學會針對自發性腦出血指引，除少數的病人外，有中風病史或短暫性腦缺血性發作的病人都應接受血壓的控制將血壓降至 140/90mmHg 以下。^[25]回顧個案用藥史，發現在外院接受復健治療時，有需要時會使用卡普托利(captopril)作為短效血管收縮素轉換酶抑制劑來幫助控制血壓，而卡普托利(captopril)在 2009 年 Uchigata 團隊研究中被列在可能誘發胰島素自體免疫症候群的藥物之一，^[3]同時在 2018 年 Reis MZR 團隊的病例報告中也有相關報導，^[22]故懷疑本個案誘發的病理機轉可能有相關性，但仍需更多研究證實。因可能誘發胰島素自體免疫症候群的藥物中多屬於多巰基 (sulphydryl) 和還原性化合物 (reducing

compound)，^[3,8]Hattori 研究針對這點提出可能的解釋機制，這些藥物會結合並分裂胰島素鏈 A 和 B 之間的巰基鍵，從而導致其分子結構的構象變化，使內源性胰島素更具免疫原性，更容易與胰島素自體抗體結合。^[26]

為避免藥物可能誘發胰島素自體免疫症候群進展，本篇個案後續住院期間改用依那普利(enalapril)替代作為血管收縮素轉換酶抑制劑類藥物，在化學結構上依那普利(enalapril)與卡普托利(captopril)不同，其不具有巰基(sulphydryl)^[3,26]本個案在後續無再次出現胰島素自體免疫症候群的情況，然而目前仍缺少誘發胰島素自體免疫症候群藥物的明確作用機制之研究。

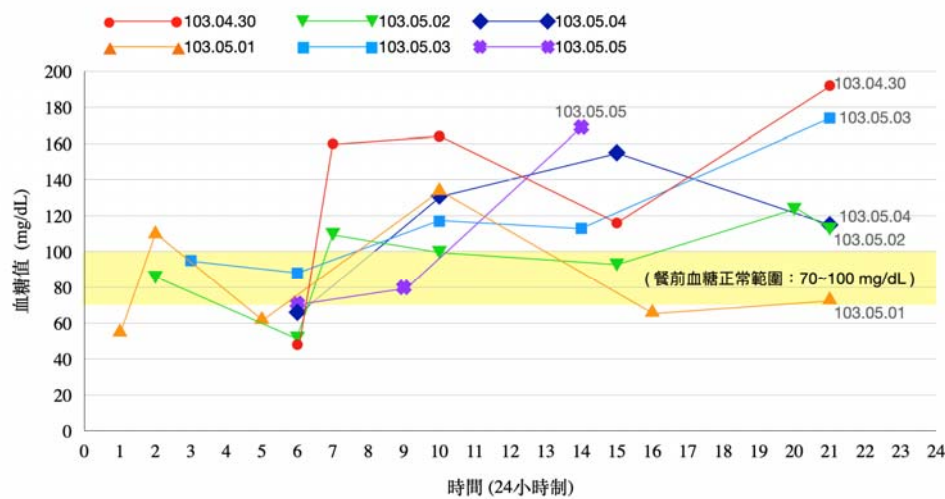


圖 1. 住院期間(2014/04/30-2014/05/05)血糖監測數值

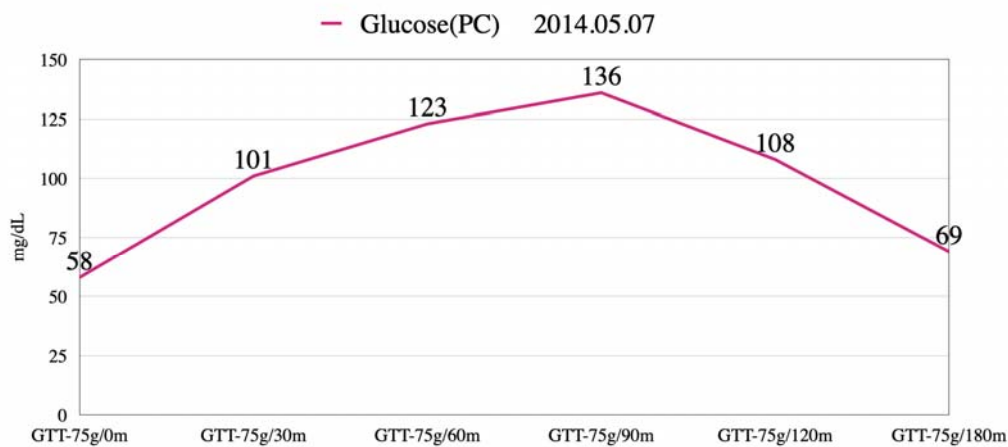


圖 2. 2014/05/07 口服葡萄糖耐受試驗血糖監測數值圖

結 論

胰島素自體免疫綜合症候群屬於造成低血糖症狀的少見診斷，很容易被忽略在低血糖的鑑別診斷中。患者臨床症狀可以冒冷汗、飢餓、發抖、心悸、全身無力等低血糖症狀來表現，需要和其它疾病如胰島素瘤、血液腫瘤疾病、過敏免疫風濕疾病等疾病做鑑別。國內關於胰島素自體免疫綜合症候群僅有少數個案報告，詳細發生機轉目前不明。推測可能原因為基因遺傳潛在特性與環境誘發因子相互作用結果。此個案經過多項檢驗檢查及藥物檢視後，顯示可能原因疑似為使用卡普托利(captopril)控制血壓。當住院復健病患於住院時頻繁出現空腹低血糖症狀時，且病患無相關糖尿病史時，需進一步排除相關疾病可能同時，應將胰島素自體免疫綜合症候群列為鑑別之一，我們建議需接受口服葡萄糖耐量試驗及胰島素自體抗體檢驗，若因合併有慢性心衰竭需使用血管張力素 I 型轉化酶抑制劑控制血壓減少心臟衰竭之再發生率或減少死亡率時，檢視藥物避免使用相關文獻提及的誘發藥物，以此個案，我們建議避免使用卡普托利(captopril)改由其他抗高血壓藥物作為控制血壓之藥物，並將檢驗結果作為後續治療計畫擬定之依據。

致 謝

此案例報告感謝嘉義長庚復健科醫療團隊之協助。IRB 案號：202101038B0

參考文獻

- Hirata Y, Ishizu H, Ouchi N, et al. Insulin Autoimmunity in a Case with Spontaneous Hypoglycemia. *Journal of the Japan Diabetes Society* 1970;13:312-20.
- 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;11:554-63.
- Uchigata Y, Hirata Y, Iwamoto Y. Drug-induced insulin autoimmune syndrome. *Diabetes Res Clin Pract* 2009;83:e19-20.
- Lupsa BC, Chong AY, Cochran EK, et al. Autoimmune forms of hypoglycemia. *Medicine (Baltimore)* 2009; 88:141-53.
- Hirata Y, Uchigata Y. Insulin autoimmune syndrome in Japan. *Diabetes Res Clin Pract* 1994;24:S153-7.
- Uchigata Y, Eguchi Y, Takayama-Hasumi S, et al. Insulin autoimmune syndrome (Hirata disease): clinical features and epidemiology in Japan. *Diabetes Res Clin Pract* 1994;22:89-94.
- Wang YL, Yao PW, Zhang XT, et al. Insulin Autoimmune Syndrome: 73 Cases of Clinical Analysis. *Chin Med J* 2015;128:2408-9.
- Cappellani D, Macchia E, Falorni A, et al. Insulin Autoimmune Syndrome (Hirata Disease): A Comprehensive Review Fifty Years After Its First Description. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2020;13: 963-78.
- Chen F, Yang J, Liu Y, et al. Insulin autoimmune syndrome: Three case reports. *Medicine* 2018;97: e13486.
- Yukina M, Nuralieva N, Solovyev M, et al. Insulin autoimmune syndrome. *Endocrinology, Diabetes & Metabolism Case Reports* 2020;19:0159.
- Uchigata Y, Hirata Y, Omori Y, et al. Worldwide differences in the incidence of insulin autoimmune syndrome (Hirata disease) with respect to the evolution of HLA-DR4 alleles. *Hum Immunol* 2000;61:154-7.
- Censi S, Albergoni MP, Gallo N, et al. Insulin autoimmune syndrome (Hirata's disease) in an Italian patient: a case report and review of the literature. *Clin Chem Lab Med* 2018;56:889-95.
- International Hypoglycaemia Study Group. Glucose Concentrations of Less Than 3.0 mmol/L (54 mg/dL) Should Be Reported in Clinical Trials: A Joint Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2017;40:155-57.
- Ratner RE. Hypoglycemia: New Definitions and Regulatory Implications. *Diabetes Technol Ther* 2018; 20:S250-3.
- Service FJ. Classification of hypoglycemic disorders. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999;28:501-17.
- Cryer PE, Axelrod L, Grossman AB, et al. Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: an

- Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:709-28.
17. Tack J, Arts J, Caenepeel P, et al. Pathophysiology, diagnosis and management of postoperative dumping syndrome. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2009;6: 583-90.
 18. Virally ML, Timsit J, Chanson P, et al. Insulin autoimmune syndrome: a rare cause of hypoglycaemia not to be overlooked. *Diabetes Metab* 1999;25:429-31.
 19. Lu CC, Lee JK, Lam HC, et al. Insulin autoimmune syndrome in a patient with methimazole and carbimazole-treated Graves' disease: a case report. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei)* 1994;54:353-8.
 20. Lebowitz MR, Blumenthal SA. The molar ratio of insulin to C-peptide. An aid to the diagnosis of hypoglycemia due to surreptitious (or inadvertent) insulin administration. *Arch Intern Med* 1993;153: 650-5.
 21. Censi S, Mian C, Betterle C. Insulin autoimmune syndrome: from diagnosis to clinical management. *Ann Transl Med* 2018;6:335.
 22. Reis MZR, Fernandes VO, Fontenele EGP, et al. Insulin autoimmune syndrome in an occidental woman: a case report and literature review. *Arch Endocrinol Metab* 2018;62:566-70.
 23. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2016. P2146-47.
 24. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. *Eur. Heart J* 2012;33:1812-3.
 25. Hemphill JC, Greenberg SM, Anderson CS, et al. Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2015;46:2032-60.
 26. Hattori N, Duhita MR, Mukai A, et al. Development of insulin antibodies and changes in titers over a long-term period in patients with type 2 diabetes. *Clin Chim Acta* 2014;433:135-8.

Insulin Autoimmune Syndrome in a Patient with Hemorrhagic Stroke: A Rare Case Report and Literature Review

Kuan-Yu Kung, Chu-Hsu Lin, Yen-Liang Ke

Department of rehabilitation, Medical Foundation, Chiayi Chang-Gang Memorial Hospital, Chiayi.

Introduction: Insulin Autoimmune Syndrome (IAS), also known as Hirata's disease, is a rare cause of hyperinsulinemia hypoglycemia, with an overall incidence of one over one billion. Only three hundred and eighty cases of IAS were reported world-wide during 1970 to 2009. Such disease was easily underestimated and misdiagnosed. Thus, we sincerely introduce a case newly diagnosed as IAS possibly induced by Angiotensin-Converting Enzyme inhibitor (ACEI) after cerebral vascular accident (CVA). The literature of insulin autoimmune syndrome was also reviewed.

Case presentation: This 34-year-old male with past history of hypertension and hyperlipidemia had sudden onset of mental drowsiness and weakness on left side limbs and was brought to emergent department (ED) for treatment on Oct 8, 2013. As Brain computed tomography (CT) showed right posterior basal ganglion hemorrhage, burrhole hematoma aspiration and intracranial pressure (ICP) monitor were performed. The postoperative course was smooth, and rehabilitation program was arranged afterward due to persistent left limbs weakness and poor walking balance. However, during admission for rehabilitation, multiple episodes of cold sweating and hypoglycemia were recorded. Even though the patient denied a history of type 1 or type 2 diabetes mellitus and his HbA1c was normal, insulin autoimmune syndrome was suspected. The profile of autoimmune including C3, C4, rheumatic profile, dsDNA, ssDNA, C-peptide, thyroid profile (TSH, T3, free T4), insulin antibody, anti-B2 glycoprotein, anti-cardiolipin, IgG, IgG4, anti-SSA/SSB, ESR, and saliva production tests were checked. Additionally, evidence of other autoimmune diseases such as systemic lupus erythematosus, and hematological disease such as multiple myeloma, were not observed. Furthermore, the data of immune antibody showed elevated insulin antibody (82.1%). Thus, insulin autoimmune syndrome was diagnosed. The treatment of prednisolone 30mg/day was prescribed and gradually titrated to 45mg/day. As the trend of blood sugar became much more smoothly, and the patient was discharged afterward.

Conclusions: Insulin autoimmune syndrome is a rare disease that causes hypoglycemia. The pathophysiology of IAS may be due to the high binding capacity and low affinity of insulin antibody (IAA), IAA can binding insulin and spontaneously dissociate later, which inappropriately increases unbound insulin, resulting in hypoglycemic episodes. In this case, the possible cause of insulin autoimmune syndrome was induced by using captopril in previous medical treatment. Therefore, we suggest that the patient with IAS should avoid using captopril as anti-hypertensive drugs and taking medications may developing IAS which have been reported in the current literatures. (Tw J Phys Med Rehabil 2022; 50(1): 59 - 65)

Key Words: insulin autoimmune syndrome, captopril, hypoglycemia, Hirata's disease, autoimmune disease

Correspondence to: Dr. Yen-Liang Ke, Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Chang Gung Memorial Hospital, Chiayi, No.8, West Section, Jiapu Road, Puzih City, Chiayi County 613, Taiwan.

Tel : (05) 3621000 ext 2673 E-mail : ylke@cgmh.org.tw

doi: 10.6315/TJPMR.202206_50(1).0008

