

CR23. ΑΣΘΕΝΗΣ ΜΕ ΑΝΤΙΣΤΑΣΗ ΣΤΗΝ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗ ΤΥΠΟΥ Β

ΣΥΓΓΡΑΦΕΙΣ : [Αλεξάνδρα Γιάννου¹](#), [Ευαγγελία-Ντανιέλλα Δημοπούλου¹](#), [Σταματία Σκουλικίδη¹](#), [Αικατερίνη Σαλιτίκη²](#), [Ευαγγελία Ζαπάντη¹](#), [Σταυρούλα Πάσχου²](#), [Ελένη Αναστασίου¹](#), [Βασιλική Βασιλείου¹](#)

¹ Γ.Ν.Α. Αλεξάνδρα, Ενδοκρινολογικό Τμήμα-Διαβητολογικό Κέντρο, Αθήνα

² Μονάδα Ενδοκρινολογίας και Διαβητολογικό Κέντρο, Θεραπευτική Κλινική, Νοσοκομείο Αλεξάνδρα, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα

ΕΙΣΑΓΩΓΗ : Η αντίσταση στην ινσουλίνη τύπου Β αποτελεί μια εξαιρετικά σπάνια κλινική οντότητα. Η ακριβής επίπτωση της διαταραχής δεν είναι γνωστή, ωστόσο φαίνεται να επηρεάζει κυρίως γυναίκες μέσης ηλικίας και Αφρο-Αμερικανικής καταγωγής. Προκαλείται από την ανάπτυξη αντισωμάτων, κυρίως IgG, εναντίον του υποδοχέα της ινσουλίνης, τα οποία σε χαμηλούς τίτλους μπορούν να δράσουν και ως μερικοί αγωνιστές, με αποτέλεσμα η κλινική εικόνα να περιλαμβάνει τόσο επεισόδια υπέρ όσο και υπογλυκαιμίας. Οι θεραπευτικές επιλογές περιλαμβάνουν τη χορήγηση στεροειδών, ανοσοτροποποιητικών φαρμάκων, ακόμα και πλασμαφαίρεση.



ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ: Καυκάσια γυναίκα, 30 ετών, παραπέμφθηκε στο τμήμα μας 8 μήνες μετά από τοκετό λόγω επιδεινώσης ήδη υπάρχουσας υπερτριχωσης, εμμένουσας αμηνόρροιας και συνοδό νεοεμφανισθείσα πολυουρία, πολυδιψία και απώλειας βάρους. Από το ατομικό της αναμνηστικό αναφέρονταν σύνδρομο Raynaud, σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών (ΣΠΩ) καθώς και νεοδιαγνωσθείς συστηματικός ερυθματώδης λύκος (ΣΕΛ) υπό θεραπεία με πρεδνιζολόνη. Από την κλινική εξέταση διαπιστώθηκαν υπερτριχωση σοβαρού βαθμού (Ferriman-Gallway score 24), μελανίζουσα ακάνθωση και δείκτης μάζας σώματος (ΔΜΣ) 19 kg/m². Από τον εργαστηριακό έλεγχο επιβεβαιώθηκε η δυσγλυκαιμία με υπογλυκαιμία νηστείας (65 mg/dl), μεταγευματική υπεργλυκαιμία (>200 mg/dl) και παράλληλη υπερινσουλιναιμία (1201 mIU/ml) κατά την OGTT. Η γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη (HbA1c) ήταν 9,3%. Επίσης διαπιστώθηκε υπερανδρογοναιμία με αυξημένες τιμές τεστοστερόνης 575 ng/dl (5-52) και Δ4 12,3 ng/dl (0,3-3,3). Οι τιμές των DHEAS, 17 OH PRG και SHBG ήταν εντός φυσιολογικών ορίων, ενώ οι τιμές των τριγλυκεριδίων ήταν χαμηλές. Από τον έλεγχο των αντισωμάτων διαπιστώθηκαν υψηλές τιμές IgG [2069 mg/dl (700-1600)], ANA και αντι-RNP, με παράλληλα χαμηλές C3[46 g/l (90-180)] και C4[5 g/l (10- 40)]. Από τον απεικονιστικό έλεγχο δεν προέκυψαν ιδιαίτερα ευρήματα πλην της απεικόνισης πολυκυστικής μορφολογίας των ωοθηκών. Ο συνδυασμός της προσφατης διάγνωσης του ΣΕΛ και της γλυκαιμικής απορρύθμισης με υπερ και υπογλυκαιμία έθεσε την υποψία του συνδρόμου αντίστασης στην ινσουλίνη τύπου Β. Η διάγνωση επιβεβαιώθηκε αφού εστάλησαν αντισώματα εναντίον του υποδοχέα της ινσουλίνης τα οποία ήταν θετικά (immunoprecipitation assay). Η θεραπευτική αντιμετώπιση περιελάμβανε πέρα από διατροφικές παρεμβάσεις με μικρά και συχνά γεύματα, τη χορήγηση δαπαγλιφλοζίνης και ριτουζιμάμπης, ένα αντίσωμα εναντίον του CD-20 αντιγόνου των Β λεμφοκυττάρων, σε συνδυασμό με ώσεις στεροειδών. Η ασθενής εμφάνισε εξαιρετική ανταπόκριση με ύφεση του δαυτριχισμού, υποχώρηση της αμηνόρροιας και ομαλοποίηση του γλυκαιμικού ελέγχου. Παραμένει σταθερή μέχρι σήμερα.



Glu (mg/dl)	HbA1c	Insulin (μIU/ml)	Testosterone (ng/dl)	Free Testo (ng/dl)	Δ4 (ng/dl)
65	9,3%	1201	575 (5-52)	6,3 (0,03-0,98)	12,3 (0,3-3,3)

OGTT 75 gr γλυκόζης	Glu	Insulin	c-peptide
0'	69	403	3,8
60'	268	905	12,7
120'	369	>1500	22,4

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ: Η αντίσταση στην ινσουλίνη τύπου B είναι μια εξαιρετικά σπάνια νόσος χωρίς σαφή θεραπευτική αντιμετώπιση. Η κλινική της εικόνα καθιστά την διαγνωστική δυσχερή και τα ποσοστά θνησιμότητας παραμένουν υψηλά. Η ασθενής μας ανταποκρίθηκε εξαιρετικά στη θεραπεία με ριτουξιμάμπη και στεροειδή, μία θεραπευτική προσέγγιση που μπορεί δυνητικά να βοηθήσει και άλλους ασθενείς με την ίδια νόσο.



Ένα έτος μετά τη θεραπεία

18 μήνες μετά τη θεραπεία

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- 1) Yogeswari Venugopal, Shireene Vethakkan, Sargunan Sockalingam, Raja Jasmin, Karen Choong; A Case of Persistent Hypoglycemia: When to Think Outside the Box. *Clin Diabetes* 1 July 2013; 31 (3): 130–133. <https://doi.org/10.2337/diaclin.31.3.130>
- 2) Malek R, Chong AY, Lupsa BC, Lungu AO, Cochran EK, Soos MA, Semple RK, Balow JE, Gorden P. Treatment of type B insulin resistance: a novel approach to reduce insulin receptor autoantibodies. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010 Aug;95(8):3641-7. doi: 10.1210/jc.2010-0167. Epub 2010 May 19. PMID: 20484479; PMCID: PMC2913034.
- 3) Arioglu E, Andewelt A, Diabo C, Bell M, Taylor SI, Gorden P. Clinical course of the syndrome of autoantibodies to the insulin receptor (type B insulin resistance): a 28-year perspective. *Medicine (Baltimore)*. 2002 Mar;81(2):87-100. doi: 10.1097/00005792-200203000-00001. PMID: 11889410.
- 4) Iseri K, Iyoda M, Shikida Y, Inokuchi T, Morikawa T, Hara N, Hirano T, Shibata T. Rituximab for the treatment of type B insulin resistance syndrome: a case report and review of the literature. *Diabet Med*. 2017 Dec;34(12):1788-1791. doi: 10.1111/dme.13524. PMID: 29044634.
- 5) Coll AP, Thomas S, Mufti GJ. Rituximab therapy for the type B syndrome of severe insulin resistance. *N Engl J Med*. 2004 Jan 15;350(3):310-1. doi: 10.1056/NEJM200401153500324. PMID: 14724317.
- 6) Manikas ED, Isaac I, Semple RK, Malek R, Führer D, Moeller LC. Successful treatment of type B insulin resistance with rituximab. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015 May;100(5):1719-22. doi: 10.1210/jc.2014-3552. Epub 2015 Feb 12. PMID: 25675382; PMCID: PMC4422897.