

	MUESTRA 1	MUESTRA 2
<b>GLUCEMIA</b> VR: 70 – 100 mg/dL	38 mg/dL	42 mg/dL
<b>INSULINA</b> 4 - 25 $\mu$ U/mL	147 $\mu$ U/mL	118 $\mu$ U/mL
<b>PÉPTIDO C</b> 0.8 - 4 ng /mL	0.17 ng /mL	0.09 ng /mL

# PACIENTE CON HIPOGLUCEMIA

# DE DÍFICIL CONTROL

Araceli David Morant

R4 Análisis clínicos

Febrero 2014

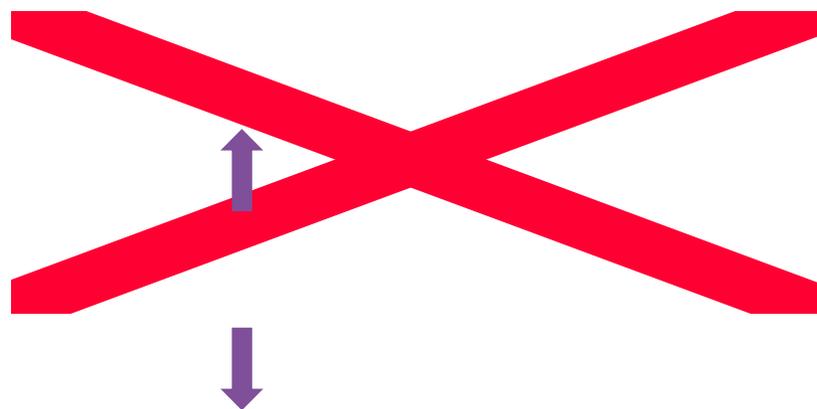
## HIPOGLUCEMIA

- Mujer 41 años con schwannoma maligno recidivado
- Tratamiento paliativo
- Hipoglucemia recurrente
- Glucemias entre 30-40 mg/dL
- Clínica de neurogluopenia
- Hipoglucemia de predominio nocturno

## HIPOGLUCEMIA

- Paciente no diabética.
- Hipoglucemia que no responde a suero glucosado 10% ni a glucosmon.
- Precisa suero glucosado 50% y glucocorticoides (iv).

HIPOGLUCEMIA



## HIPOGLUCEMIA

Ann Clin Biochem. 1998 Nov;35 ( Pt 6):768-74.

**Influence of anti-insulin antibodies on insulin immunoassays in the autoimmune insulin syndrome.**

Casesnoves A, Mauri M, Dominguez JR, Alfayate R, Picó AM.

## HIPOGLUCEMIA: ETIOLOGÍA

GLUCOSA	INSULINA	PÉPTIDO C	DIAGNÓSTICO
BAJA	ALTA	ALTO	INSULINOMA
BAJA	BAJA	BAJO	NITCH
BAJA	ALTA	ALTO	ADO
BAJA	ALTA	BAJO	INSULINA EXOGENA

# HIPOGLUCEMIA: ETIOLOGÍA



GLUCEMIA 38 mg/dL

	<b>IMMULITE</b>	<b>COBAS</b>
<b>INSULINA</b> VR: 4-25 $\mu$ U/ dL	<b>147</b>	<b>&lt; 2</b>
<b>PÉPTIDO C</b> VR: 0.8 – 4 ng/mL	0.17	0.25

GLUCEMIA 42 mg/dL

	<b>IMMULITE</b>	<b>COBAS</b>
<b>INSULINA</b> VR: 4-25 $\mu$ U/ dL	<b>118</b>	<b>&lt; 2</b>
<b>PÉPTIDO C</b> VR: 0.8 – 4 ng/mL	0.15	0.10

## HIPOGLUCEMIA: ETIOLOGÍA

¿Nos encontramos ante un falso resultado por interferencia metodológica?

## INTERFERENCIA METODOLÓGICA

¿Qué hacemos desde el laboratorio cuando sospechamos una interferencia?

Reanalizar con el mismo método.

Diluciones seriadas.

Reanalizar con un método diferente.

## INSULINEMIA: INTERFERENCIA

	<b>INSULINA (<math>\mu</math>U/ dL)</b>
Sin dilución	58
Dilución $\frac{1}{2}$	20
Dilución $\frac{1}{4}$	<b>19</b>

GLUCEMIA 38 mg/dL

	<b>IMMULITE</b>	<b>COBAS</b>
<b>INSULINA</b> VR: 4-25 $\mu$ U/ dL	<b>147</b>	<b>&lt; 2</b>
<b>PÉPTIDO C</b> VR: 0.8 – 4 ng/mL	0.17	0.25

GLUCEMIA 42 mg/dL

	<b>IMMULITE</b>	<b>COBAS</b>
<b>INSULINA</b> VR: 4-25 $\mu$ U/ dL	<b>118</b>	<b>&lt; 2</b>
<b>PÉPTIDO C</b> VR: 0.8 – 4 ng/mL	0.15	0.10

## INSULINEMIA: INTERFERENCIA

### Causas de interferencia metodológica:

- Ac anti-insulina
- Ac heterófilos

# INTERFERENCIA POR AC ANTI-INSULINA

Clin Chim Acta. 2013 Oct 21;425:186-7. doi: 10.1016/j.cca.2013.08.001. Epub 2013 Aug 13.

**Anti-insulin antibodies interference in the Siemens Immulite chemiluminescent insulin immuno-assay.**

Iglesias P, Grande C, Cano AG, Maurí M.

- **Más producción IGF-2.**
- **Más IGF-2 libre.**
- **Complejos binarios circulantes.**

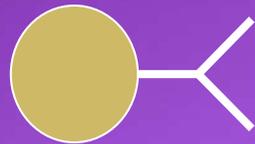


## INSULINEMIA: INTERFERENCIA

### Causas de interferencia metodológica:

- Ac anti-insulina  
    ↓  
    Negativo
- Ac heterófilos

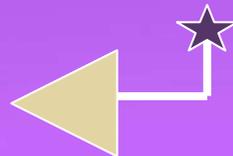
# INSULINEMIA: INTERFERENCIA POR ANTICUERPOS HETERÓFILOS



Ac captura

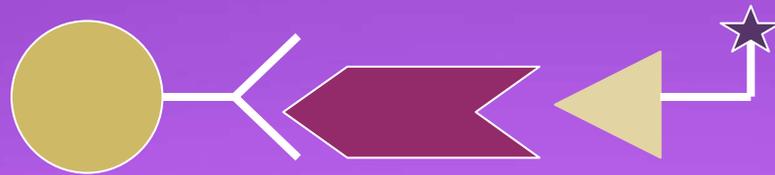


insulina

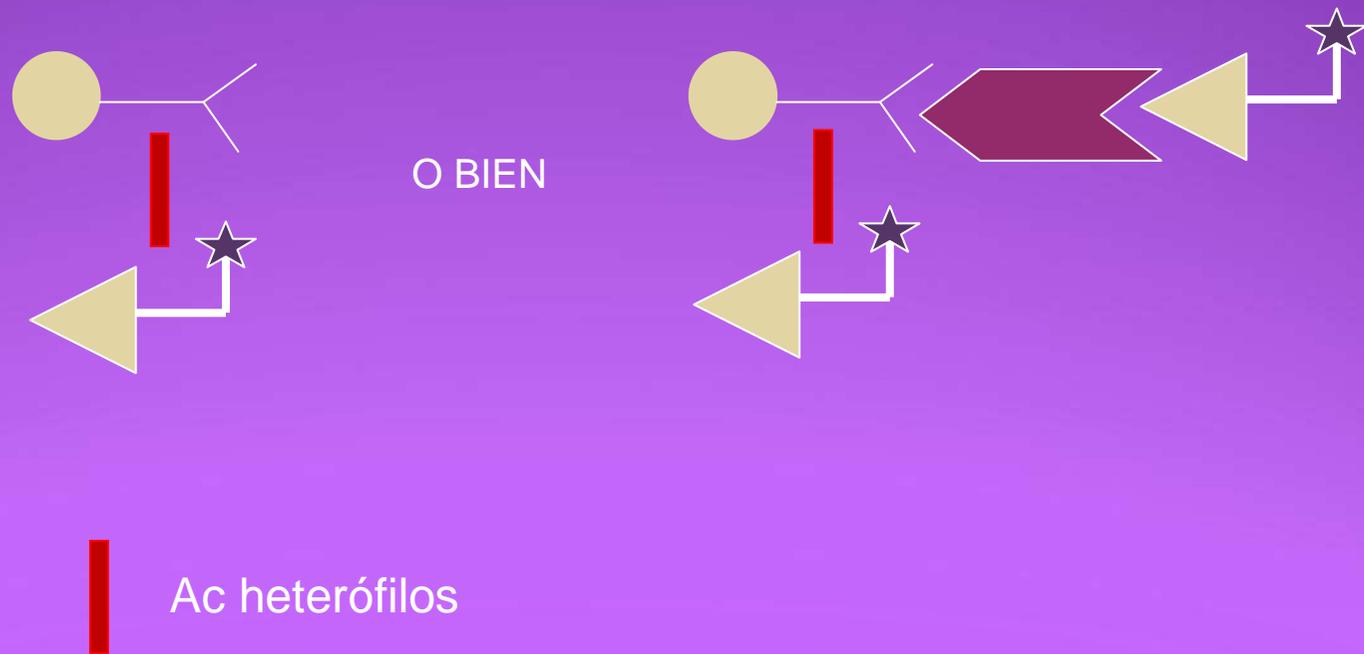


Ac conjugado

# INSULINEMIA: INMUNOENSAYO



# INSULINEMIA: INTERFERENCIA POR ANTICUERPOS HETERÓFILOS



## INSULINEMIA: INTERFERENCIA POR ANTICUERPOS HETERÓFILOS

Los anticuerpos heterófilos son Ac humanos  
contra Ac de animal.

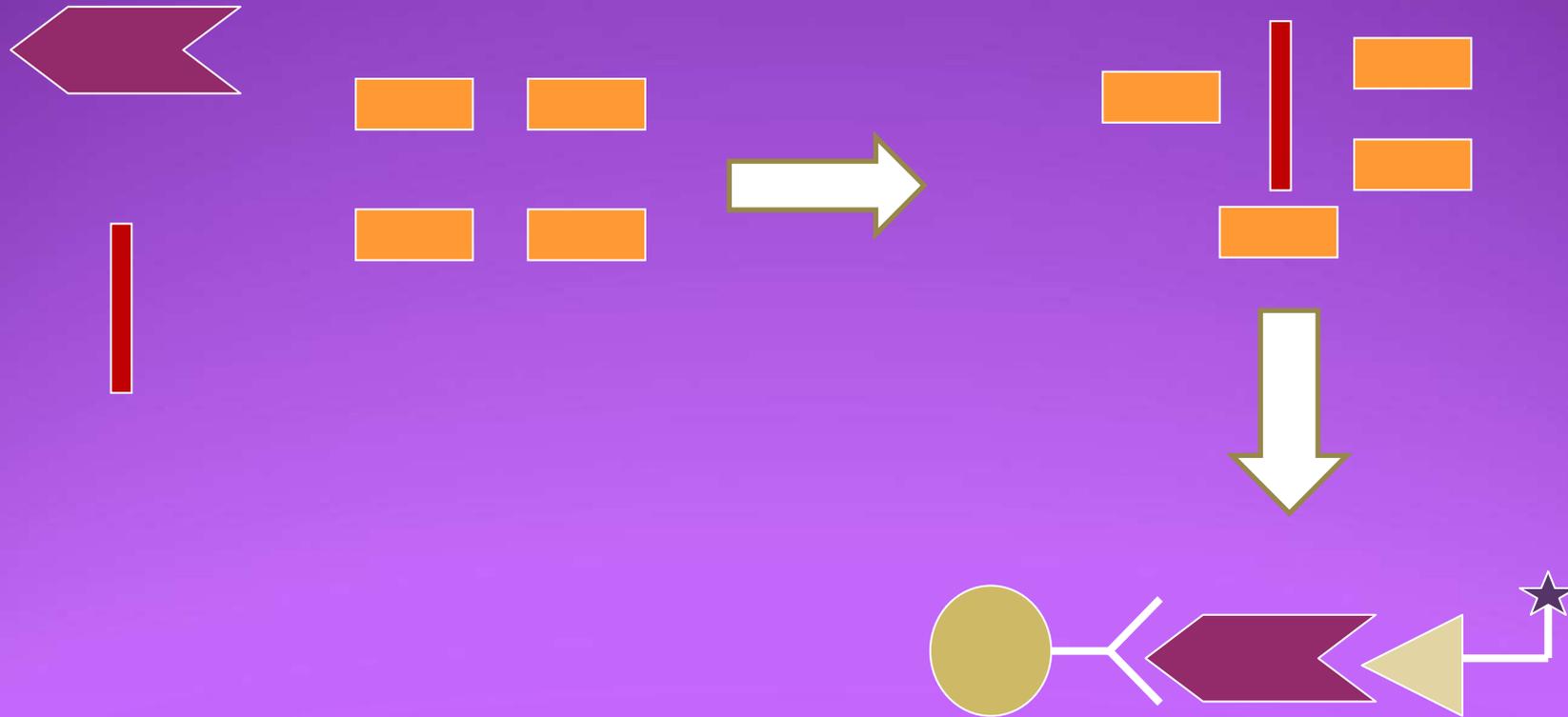
HAMA: human anti-mouse antibodies

## INSULINEMIA: INTERFERENCIA POR ANTICUERPOS HETERÓFILOS

Contacto con anticuerpos animal a través de:

- Tratamiento con Ac monoclonales
- Profesionales
- Mascotas

# BLOQUEO CON SCANTIBODIES



# INSULINEMIA: INTERFERENCIA POR ANTICUERPOS HETERÓFILOS

<b>Insulina</b> VR: 4-25 $\mu\text{U}/\text{dL}$	58 $\mu\text{U}/\text{dL}$
---	----------------------------



<b>Insulina</b> tras bloqueo con <b>scantibodies</b> y reprocesamiento	< 2 $\mu\text{U}/\text{dL}$
--	-----------------------------

# HIPOGLUCEMIA: ETIOLOGÍA

<b>GLUCOSA</b>	<b>INSULINA</b>	<b>PÉPTIDO C</b>	<b>DIAGNÓSTICO</b>
BAJA	ALTA	ALTO	INSULINOMA
BAJA	BAJA	BAJO	NITCH
BAJA	ALTA	ALTA	ADO
BAJA	<b>ALTA</b>	<b>BAJO</b>	INSULINA EXOGENA

**TABLE 1.** Causes of hypoglycemia in adults

Ill or medicated individual

1. Drugs

Insulin or insulin secretagogue

Alcohol

Others (Table 2)

2. Critical illnesses

Hepatic, renal, or cardiac failure

Sepsis (including malaria)

Inanition

3. Hormone deficiency

Cortisol

Glucagon and epinephrine (in insulin-deficient diabetes mellitus)

4. Nonislet cell tumor

Seemingly well individual

5. Endogenous hyperinsulinism

Insulinoma

Functional  $\beta$ -cell disorders (nesidioblastosis)

Noninsulinoma pancreatogenous hypoglycemia

Post gastric bypass hypoglycemia

Insulin autoimmune hypoglycemia

Antibody to insulin

Antibody to insulin receptor

Insulin secretagogue

Other

6. Accidental, surreptitious, or malicious hypoglycemia

**Evaluation and Management of Adult Hypoglycemic Disorders: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline**

J Clin Endocrinol Metab, March 2009, 94(3):709–728

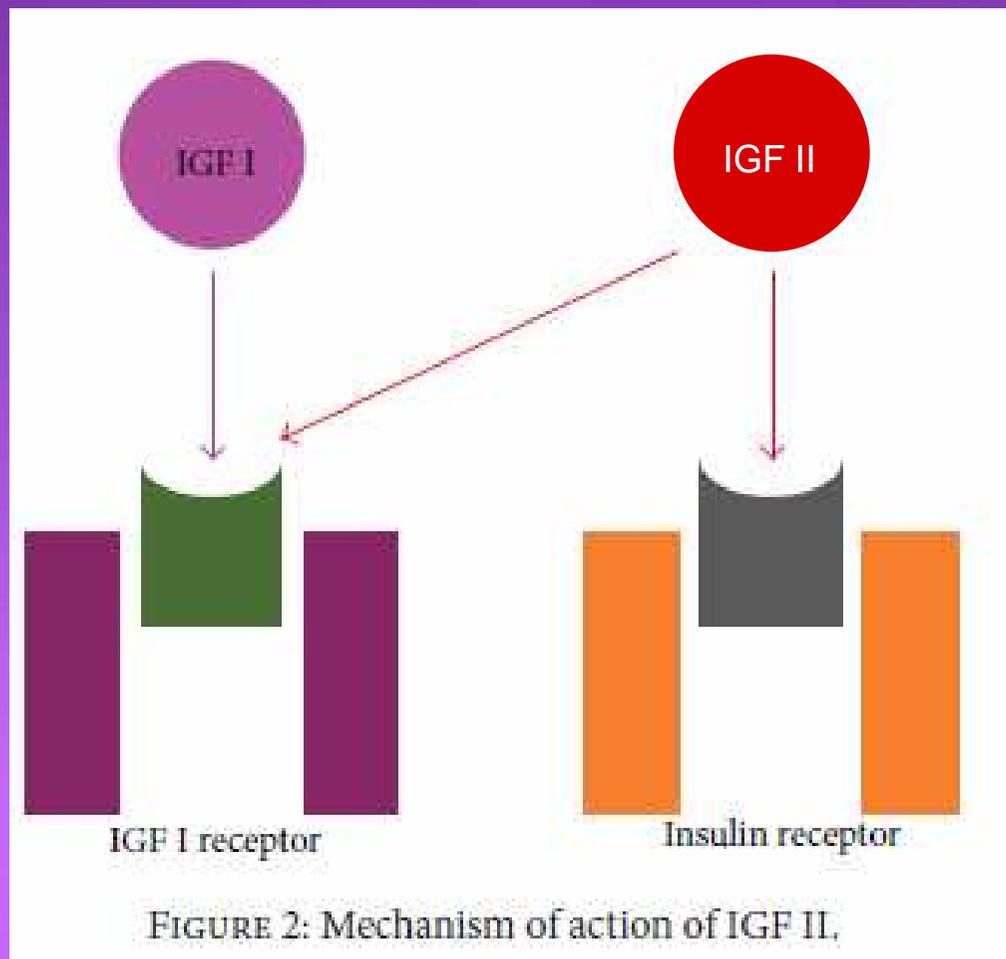
Philip E. Cryer, Lloyd Axelrod, Ashley B. Grossman, Simon R. Heller, Victor M. Montori, Elizabeth R. Seaquist, and F. John Service

## HIPOGLUCEMIA: ETIOLOGÍA

NITCH (Nonislet cell tumor hypoglycemia) o  
tumor de células no  $\beta$  o  
IGF-2-omas.

**IGF:** insulin-like growth factor

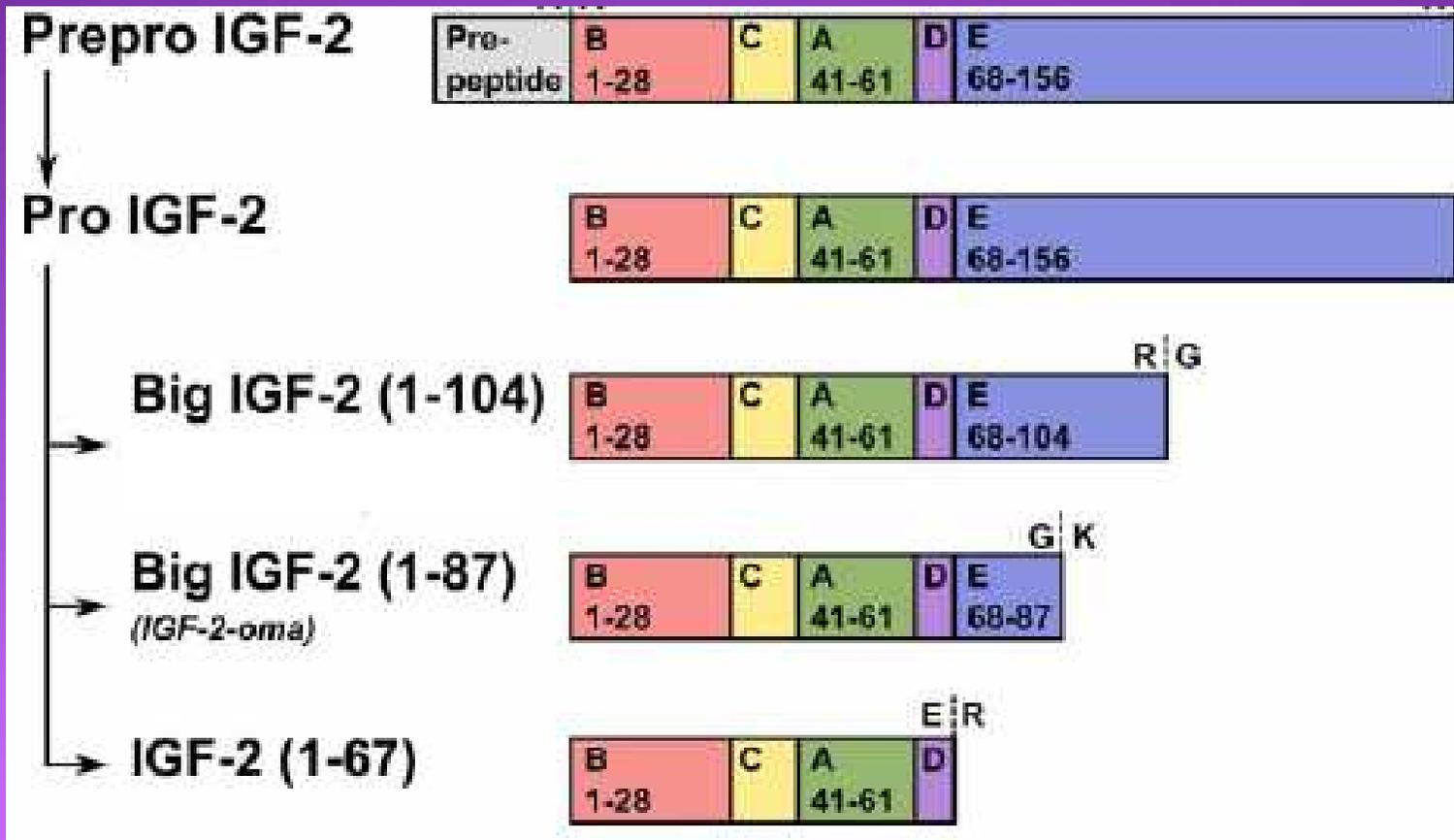
# HIPOGLUCEMIA: NITCH



## HIPOGLUCEMIA: NITCH

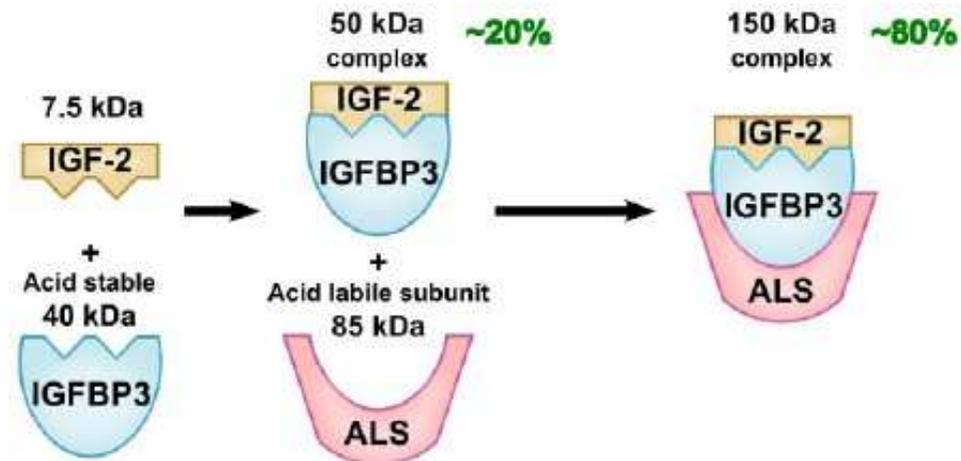
	<b>RESULTADOS</b>	<b>VALORES REFERENCIA</b>
IGF-I	19 ng /mL	124-310 ng /mL
IGF-II	2354 ng /mL	1400-3200 ng /mL
IGF-II / IGF-I	<b>123.9</b>	<b>&lt;10</b>
INSULINA	<b>&lt;2 <math>\mu</math>U/mL</b>	<b>4 - 25 <math>\mu</math>U/mL</b>
PÉPTIDO C	<b>0.17 ng /mL</b>	<b>0.8 - 4 ng /mL</b>

# HIPOGLUCEMIA: NITCH

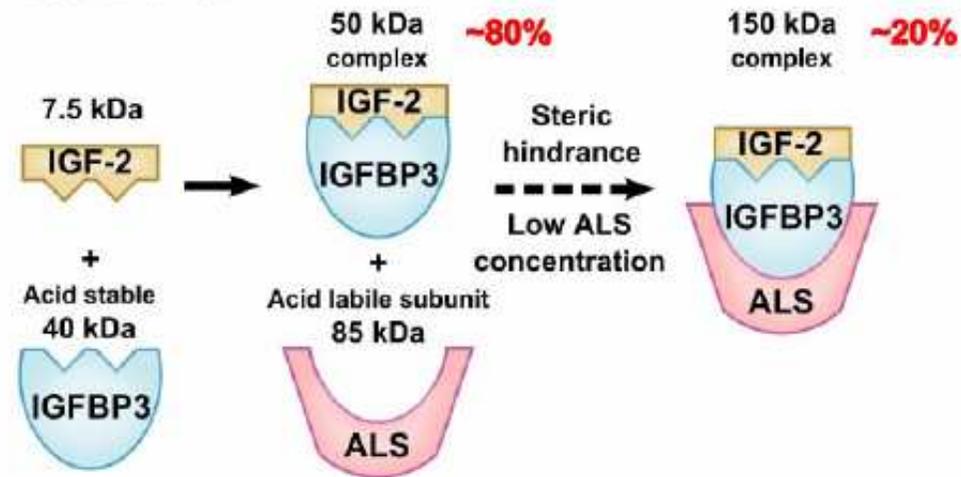


# HIPOGLUCEMIA: NITCH

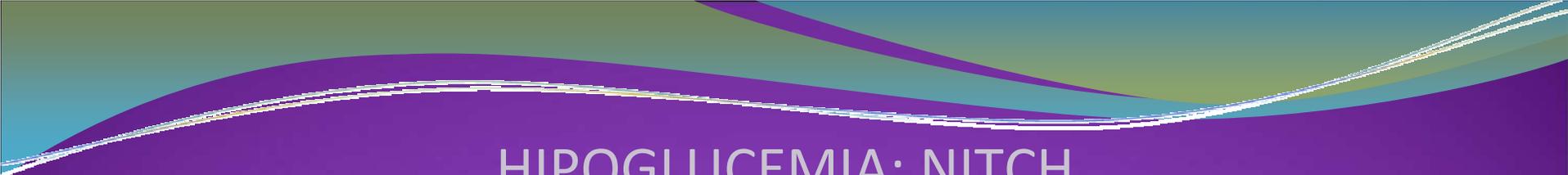
## A Normal



## B IGF-2-oma



Interaction of IGF-2 with Circulating Binding Proteins



HIPOGLUCEMIA: NITCH

Más cantidad IGF-2 y más biodisponible

## HIPOGLUCEMIA: NITCH

Cuándo sospechar un NITCH:

- IGF-II total elevada pero
- IGF-II normal no lo excluye



Ratio IGF-II /IGF-I elevado

## HIPOGLUCEMIA: NITCH

Clin Chim Acta. 2013 Oct 21;425:186-7. doi: 10.1016/j.cca.2013.08.001. Epub 2013 Aug 13.

**Anti-insulin antibodies interference in the Siemens Immulite chemiluminescent insulin immuno-assay.**

Iglesias P, Grande C, Cano AG, Maurí M.

# RESUMEN

- Schwannoma productor de IGF-II anómala, responsable de la hipoglucemia.
- La elevación de insulina era un falso resultado debido a interferencia por la presencia de anticuerpos heterófilos en el suero de la paciente.

# CONCLUSIONES

- El conocimiento del método utilizado y sus limitaciones, por parte de clínicos y analistas, es fundamental para interpretar resultados discordantes.
- El flujo de comunicación entre clínicos y analistas es la base para un trabajo eficiente y enriquecedor.

# BIBLIOGRAFÍA

- Bolstad N. Heterophilic antibody interference in immunometric assays. *Best practice and research clinical endocrinology*. 2013; 27: 647-661.
- B de Groot J.W. Non-islet cell tumour-induced hypoglycaemia: a review of the literature including two new cases. *Endocrine-related cancer*. 2007; 14: 979-993.
- Dynkevich Y. Tumors, IGF-2 and hypoglycemia: insights from the clinic, the laboratory and the historical archive. *Endocrine reviews*. 2013
- Cryer P. Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009; 94 (3):709-728.
- Mauri M; Alfayate R. Diagnóstico bioquímico de la hipoglucemia
- Escalada F.J. Hipoglucemia en el individuo no diabético En *Manual de residentes de endocrinología y nutrición*. SEEN. Madrid 2009.

# AGRADECIMIENTOS

- Montse Mauri (laboratorio-hormonas HGUA)
- Rocio Alfayate (laboratorio-hormonas HGUA)
- Roser Casamitjana (H. Clínic Barcelona)
- Sandra Martínez (H. Elda)
- Joaquina Díaz (H. Elda)
- Servicio endocrinología HGUA