



# La storia dell'iperinsulinismo (HI) congenito

Paul S Thornton MD

Direttore del Congenital Hyperinsulinism  
Center,

Cook Children's Medical Center,

Fort Worth, Texas





# Ipoglicemia

- Il glucosio nel sangue è stato misurato per la prima volta negli anni 1880
- È stato segnalato nei bambini dal tedesco Coblner nel 1910
- Il primo studio in inglese fu quello di Mann e Magath nel 1924
- Nel 1937 Hartman e Jaudon pubblicarono il primo resoconto ben documentato dei segni e dei sintomi dell'ipoglicemia nell'infanzia in J Pediatr. 1937 11:1
- Il progresso dell'importanza della glicemia fu realizzato da McQuarrie nel 1954





# McQuarrie nel 1954

- **“Evidentemente molti pediatri professionisti sono quasi completamente all'oscuro dell'esistenza e dell'entità di grave glicemia persistente di causa ignota che si manifesta spontaneamente in infanti altrimenti sani.”**
- **“l'ipoglicemia non è stata normalmente riconosciuta sino a quando il danno cerebrale permanente non è divenuto palese”**





# Ipoglicemia neonatale

- Sempre nel 1954, anche Komrower e Farquhar hanno descritto i cambiamenti di livello di glucosio negli infanti dopo la nascita
- Farquhar descrisse il caso di un bambino di madre diabetica e specificamente la crescita eccessiva intrauterina che più tardi fu attribuita all'insulina
- il 30% dei neonati ha glucosio  $<50$  mg/dl (2,8 mmol/L) entro 12 ore dalla nascita, cosa che è normale nella maggioranza dei casi





# Ipoglicemia e danni cerebrali

- Cornblath documentò inizialmente nel 1959 l'ipoglicemia in infanti nati da madre con tossiemia che successivamente hanno presentato danni cerebrali. È probabile che questa sia la prima descrizione di **iperinsulinismo da stress perinatale**
- Nel 1963 Brown e Wallace hanno mostrato che l'ipoglicemia neonatale prolungata può risultare in sopravvivenza con oligofrenia e paralisi cerebrale
- Nel 2013 i danni cerebrali si verificano in sino al 20-40% dei pazienti affetti da iperinsulinismo





# Insulina

- Nel 1869 Langerhans (uno studente di medicina tedesco) scoprì che vi erano cellule nel pancreas che non secernevano succhi digestivi e la cui funzione era ignota
- Nel 1889 Minkowski (un altro tedesco) scoprì che la rimozione del pancreas in un cane rendeva l'animale diabetico





# L'insulina "cura" il diabete

- Nel 1921 Banting e Best scoprirono un estratto del pancreas che riduceva lo zucchero nel sangue quando iniettato in un diabetico
- Lavorando in un laboratorio finanziato dal Prof. John Macleod iniettarono l'insulina per la prima volta in un bambino di nome Leonard Thompson nel 1922 e lo curarono del diabete.





- **Nel 1923 Eli Lilly iniziò la produzione d'insulina su larga scala e ne produsse a sufficienza da trattare quasi tutti i diabetici del Nord America.**
- **Nel 1923 Banting e MacLeod ricevettero il premio Nobel per la scoperta dell'insulina**







# Insulina e ipoglicemia

- Nel 1927 Wilder segnalò un tumore pancreatico in un paziente con sintomi di ipoglicemia.
- William Mayo trovò e operò più tumori. Il suo team estrasse una sostanza dai tumori e la iniettò in conigli rendendoli ipoglicemici
- Nel 1929 una persona fu curata per la prima volta con intervento chirurgico per tumore da insulina





# Insulina e ipoglicemia

- Nel 1955 Cochrane ha segnalato nel GOSH di Londra casi di ipoglicemia sensibile alla leucina in tre famigliari e in un altro caso.
- Le prime misurazioni dell'insulina furono fatte da Benson e Yalow nel 1963 e mostrarono che l'insulina era elevata in bambini con ipoglicemia sensibile alla leucina.





- Nel 1970 Baker e Yacovak descrissero la nesidioblastodi in neonati con ipoglicemia idiopatica dell'infanzia
- Nel 1974 Haymond e Pagliaria dichiarano che l'ipoglicemia idiopatica dell'infanzia è in realtà iperinsulinismo
- Nel 1975 Stanley e Baker mostrano come diagnosticare e trattare l'HI





# Trattamento del'iperinsulinismo

- Prima del 1966
  - Steroidi
  - Ormone di crescita
  - Zinco glucagone
  - Epinefrina ad azione prolungata
  - Dieta a bassa leucina





# Diazossido

- Nel 1964 Drash e Wolff hanno notato che l'effetto secondario dell'iperglicemia causata dal farmaco per il trattamento della pressione del sangue Diazossido poteva servire a trattare l'ipoglicemia idiopatica dell'infanzia.
- Nel 1966 Lester Baker e altri hanno segnalato che sei su otto bambini trattati con Diazossido avevano risposto positivamente alla cura.





# Octreotide

- **Le infusioni di somatostatina sono state usate per la prima volta all'inizio degli anni 70 per il trattamento di tumori da insulina negli adulti.**
- **Il primo uso in un neonato di due mesi dopo il taglio del pancreas descritto da Hirsch e altri del Boston Childrens's Hospital nel 1977**
- **condusse, nel 1985, all'uso di analoghi della somatostatina in tumori da insulina in adulti, e quindi in infanti tra la fine degli anni 80 e l'inizio dei 90 (Thornton e Glazer)**





# Terapie future

- Octreotide ad azione prolungata
- Agonista del GLP1
- Altri analoghi della somatostatina





# Storia della patologia

- Negli anni 70 la nesidioblastosi è stata mostrata in pancreas di neonati con iperinsulinismo (Baker e Yacovak)
- All'inizio degli anni 80 parecchi gruppi diversi hanno mostrato che la nesidioblastosi è una cosa normale e non la causa di iperinsulinismo (Jaffe, Gossens e Rahier)







# Da patologia a intervento chirurgico

- Nel 1984 Rahier ha descritto la basilare lesione strutturale del pancreas e successivamente le patologie focali e diffuse che hanno portato allo sviluppo di una nuova strategia con intervento chirurgico sperimentata per primo da Nihoul-Fekete a Parigi.
- L'HI focale poteva essere curato con la parziale rimozione del pancreas.





# Storia della localizzazione

- Allora come si trova la lesione focale
  - Nel 1989 Brunelle da Parigi descrisse il prelievo venoso da portale trans-epatico
  - Nel 2003 Stanley di Philadelphia descrisse la stimolazione arteriosa pancreatica con prelievo venoso
  - Nel 2005/6 Ribero e Otonkoski segnalano che il Pet 18FDOPA è un metodo migliore e meno invasivo per differenziare le lesioni focali da quelle diffuse





# Storia della localizzazione

- Adesso sono stati segnalati più di 500 pazienti tra tutti i centri maggiori e sta diventando uno standard di trattamento
- Team multidisciplinari con esperienza in PET, chirurgia, e gestione medica sono ancora necessari per trattare i pazienti.





# Storia della genetica

- Nel 1991 Thornton e altri in Philadelphia hanno suggerito che l'HI era una condizione autosomica recessiva e nel 1994 hanno suggerito che era anche autosomica dominante
- Nel 1994 Glaser ha segnalato che il gene dell'HI era sul cromosoma 11p14-15
- Nel 1995 Bryan e altri hanno scoperto il gene SUR1 in tale località e Thomas ha descritto la prima mutazione dell'HI in SUR 1 e successivamente in 96 in KIR6.2





# Storia della genetica

- Nel 1996 Weinzimmer al CHOP e Zammarchi hanno descritto la sindrome iperinsulinismo iperammoniemia (HIHA) che Stanley ha successivamente scoperto nel 1998 essere la causa di mutazioni GDH (conosciuto ora come Glud-1)
- Nel 1998 Glaser e altri descrissero l'HI GK





# Storia della genetica

- Nel 1997/98 Lonlay, Verkarre in Parigi e Ryan in Dublino hanno determinato la base genetica per la malattia focale
  - Perdita del cromosoma materno 11 e mutazione del gene paterno ABCC8 o KCN11
- Susseguenti mutazioni in HADH, SLC16A1, HNF4a, HNF1a, UCP2





# Cosa abbiamo appreso

- Il progresso dell'HI ha visto un'accelerazione negli ultimi 25 anni
- Lo sviluppo di centri multidisciplinari esperti è essenziale
- Nonostante quanto noto, il 20-40% dei neonati soffre ancora di danni cerebrali e ciò deve essere il maggiore punto di riferimento per le nostre attività
- La collaborazione e la condivisione dei dati sono d'importanza cruciale
- L'identificazione precoce e il trattamento rapido sono fondamentali per migliorare la riuscita

