Regione Lombardia

Rete regionale per la prevenzione, la sorveglianza, la diagnosi, la terapia delle malattie rare ai sensi del D.M. 18 maggio 2001, n. 279

Percorso Diagnostico, Terapeutico e Assistenziale (PDTA) relativo a:

IPERINSULINISMI CONGENITI

Codice di esenzione RCG061

Definizione

L'iperinsulinismo congenito (dall'inglese Congenital Hyperinsulinism of Infancy - CHI) è la causa più comune di ipoglicemia persistente nel neonato e nel lattante.

È una condizione rara, con un'incidenza pari a 1:20.000-50.000, maggiore in comunità isolate (Finlandia 1:3.000; ebrei Ashkenazy 1:10.000).

Si tratta di un gruppo eterogeneo di patologie che possono manifestarsi a qualsiasi età, caratterizzate da un'anomala secrezione di insulina da parte delle cellule β-pancreatiche, indipendente dai valori di glicemia, che determina conseguente ipoglicemia persistente/ricorrente.

Popolazione a cui rivolgersi (criteri d' ingresso)

Sono i criteri clinici, strumentali o laboratoristici per applicare le procedure previste per arrivare a confermare o escludere la diagnosi.

Nella pratica dovrebbero essere le condizioni cliniche in cui applicare il codice di esenzione R99

Non esiste attualmente uno screening neonatale validato per l'iperinsulinismo congenito.

La popolazione in cui sospettare CHI è rappresentata da pazienti con ipoglicemia persistente o ricorrente indipendentemente dall'età del paziente. I valori normali di glicemia a digiuno sono compresi tra 70-100 mg/dl (pari a 3,9-5,6 mmol/l; formula di conversione glicemia: 1mmol/l = 18 mg/dl).

L'iperinsulinismo congenito deve essere sospettato in qualsiasi paziente con:

- ipoglicemia persistente o ricorrente (glicemia < 2,8 mmol/l oppure < 50 mg/dl) e fabbisogno di glucosio (GIR*) superiore a 8-10 mg/kg/min nel neonato, superiore a 4-6 mg/kg/min per i bambini e superiore a 3 mg/kg/min per gli adolescenti e adulti;
- un episodio di glicemia indosabile achetotica;
- un episodio di ipoglicemia severa achetotica associata a perdita di coscienza o crisi convulsiva;
- bambino o adulto con triade di Whipple, ovvero sintomi di ipoglicemia in presenza di glicemia < 50mg/dl e regressione degli stessi con correzione dell'ipoglicemia.

Nel sospetto di CHI è fondamentale rivolgersi ad un Centro di riferimento della Rete regionale per le malattie rare e concordare l'iter diagnostico-terapeutico il prima possibile. Inoltre va valutata/ricercata la presenza di CHI in pazienti già noti per esser affetti da patologie genetiche/sindromiche che possono presentare CHI, ad es. Sindrome di Beckwith-Wiedemann (codice di esenzione RN0820), Sindrome di Kabuki (codice di esenzione RN0940), Sindrome di Sotos (codice di esenzione RC0310), Sindrome di Turner (codice di esenzione RN0680), Sindrome di Timothy, Sindrome di Costello (codice di esenzione RC0250), Sindrome di Perlman, Sindrome di Rubinstein-Taybi (codice di esenzione RN1620), associazione CHARGE (codice di esenzione

RN0850), Sindrome da ipoventilazione centrale (codice di esenzione RHG011) e trisomia 13 (codice di esenzione RNG080). In caso di diagnosi di iperinsulinismo in paziente con età > 2 anni escludere sempre la presenza di insulinoma. E' rara la diagnosi di forme genetiche di iperinsulinismo congenito dopo i 2 anni di vita ma sono descritti pazienti con forme genetiche diagnosticati in età adulta.

*formula per calcolo GIR:
GIR = (% glucosio in infusione x velocita' infusione in ml/ora) / (6 x peso in kg)

Criteri diagnostici

Criteri di diagnosi che si ritiene debbano essere soddisfatti per effettuare un'esenzione per malattia rara

La diagnosi di CHI si basa sul riscontro di un'eccessiva azione dell'insulina e/o di un'inadeguata soppressione del livello plasmatico di insulina in occasione di un'ipoglicemia spontanea o indotta dal un test del digiuno (vedi sezione "Dati laboratoristici").

ELEMENTI CLINICI

Non esistono sintomi o segni clinici diagnostici per iperinsulinismo congenito.
La presentazione clinica del CHI è aspecifica e correlata alla presenza di ipoglicemia:
- sintomi/segni adrenergici di ipoglicemia (sudorazione, tremori, tachicardia, ipertensione arteriosa, pallore, astenia);
- sintomi/segni neuroglicopenici di ipoglicemia (di difficile valutazione nel neonato/lattante, come disturbi oculari/offuscamento della vista, cefalea, formicolii, difficoltà di concentrazione, sonnolenza, irritabilità, convulsioni).

Il neonato/lattante può manifestare sintomi aspecifici ma secondari all'ipoglicemia quali alterazioni del respiro (apnea/aumento della frequenza respiratoria/respiro rumoroso), ipotono, difficoltà ad alimentarsi o vomito, instabilità termica. Accanto ai sintomi clinici/segni legati all'ipoglicemia, i neonati con CHI possono presentarsi con macrosomia o con cardiomiopatia ipertrofica o epatomegalia, come conseguenza della condizione di iperinsulinemia intrauterina. Inoltre il paziente può presentare sintomi e segni delle sindromi associate a iperinsulinismo congenito su base sindromica (vedi sezione "Elementi genetici/biologia molecolare"), ad es. macroglossia, ernia ombelicale, eterometria degli arti. E' fondamentale che il paziente venga visitato interamente e nel sospetto di una forma sindromica venga sempre effettuata una valutazione del genetista. L'esordio, come esposto in precedenza, avviene prevalentemente in epoca neonatale (forme più severe), ma può presentarsi anche in età pediatrica/adulta (forme più subdole).
Particolare attenzione va posta al fatto che il paziente esposto cronicamente ad ipoglicemia presenta un'*up-regulation* (progressivo incremento dei recettori di membrana) dei trasportatori del glucosio, con conseguente maggiore tolleranza all'ipoglicemia stessa, che quindi spesso decorre asintomatica.
Infine spesso il paziente con CHI sviluppa disturbi della nutrizione e dell'alimentazione fin dalla diagnosi (difficoltà di suzione, reflusso gastro-esofageo, vomito) che richiedono adeguata presa in carico e follow-up multidisciplinare.

DATI LABORATORISTICI

La diagnosi di CHI è basata sul riscontro di livelli di insulina inappropriatamente elevati e/o di una sua eccessiva attività in corso di ipoglicemia.

E' quindi indispensabile per la diagnosi la raccolta del campione critico in ipoglicemia.

La raccolta del prelievo critico prevede la valutazione dei parametri ormonali e metabolici riportati di seguito e la successiva somministrazione del "Test con glucagone" (Appendice I); in particolare si deve sospettare una condizione di CHI in presenza di valori di glicemia < 50 mg/dl (oppure 2,8 mmol/l) associati a:

- valori dosabili di insulina e/o (preferibilmente) di C-peptide,
- valori bassi (< 1.8 mmol/l) o indosabili di acido βOH-butirrico,
- valori bassi (< 1.7 mmol/l) o indosabili di acidi grassi liberi plasmatici (NEFA),
- valori bassi degli aminoacidi ramificati (leucina, isoleucina e valina),
- valori di acido lattico e ammonio nella norma,
- valori normali di idrossibutirrilcarnitina plasmatica,
- normale risposta degli ormoni contro-regolatori (cortisolo > 20 mcg/dl, GH > 7 ng/ml),
- risposta inappropriatamente elevata della glicemia al glucagone (> 30mg/dl).

Alcuni autori non parlano genericamente di valori dosabili, ma identificano valori precisi di insulina (> 1.25 µU/ml) e C-peptide (> = 0,5 ng/ml) da considerare diagnostici in corso di ipoglicemia. La preferenza per l'utilizzo del C-peptide è legata alla sua maggiore emivita rispetto all'insulina. Vista la difficoltà tecnica del dosaggio dell'insulina (l'insulina può risultare indosabile su campione critico nel 20% dei casi di CHI) è fondamentale valutare tutti i parametri del campione critico in modo da considerare tutti markers di azione dell'insulina (presenza o meno di chetoni e risposta al glucagone e normalità di tutti gli altri parametri) oltre al valore di insulina riscontrato.

Inoltre si sottolinea come il livello di insulinemia riscontrato non correla con la gravità della patologia.

Infine il dosaggio del valore di C-peptide può esser d'aiuto nei casi si sospetti una somministrazione esogena di insulina (condizione che va in diagnosi differenziale con CHI): in tal caso si riscontreranno in ipoglicemia valori di C-peptide indosabili in presenza di tutti gli altri risultati del campione critico compatibili con un eccesso di insulina.

Oltre al campione critico da raccogliere in ipoglicemia, nel neonato che presenta ipoglicemia è importante un inquadramento ematochimico completo, comprensivo anche dei tossicologici su urine, al fine di escludere altre eziologie acquisite di ipoglicemia (ad es. sepsi, intossicazione, ecc.).

Nei casi in cui non sia stato possibile raccogliere campioni in corso di ipoglicemia spontanea, vi è l'indicazione ad eseguire il "Test del digiuno" (vedi Appendice I). Dopo la raccolta del campione critico (sia questo stato raccolto in ipoglicemia spontanea o indotta dal test del digiuno) è indicata l'esecuzione del "Test con glucagone" qualora l'ipoglicemia sia ipochetotica (vedi Appendice I). Una risalita dei valori di glicemia > 30 mg/dl (1,7 mmol/l) nei successivi 15-45 minuti viene considerata una risposta positiva al test e depone a favore di una diagnosi di CHI. Altri test da stimolo (ad es. test da carico orale con glucosio, leucina o proteine) non sono indicati per porre la diagnosi di CHI, ma possono esser utili per definire il sottotipo di CHI.

La raccolta dei campioni di sangue ed urine in corso d'ipoglicemia unitamente alla risposta al test al glucagone, permettono di effettuare una diagnosi differenziale con altre patologie (vedi Appendice II), quali:

- i difetti della β-ossidazione degli acidi grassi (ipoglicemie ipochetotiche, assenza di acidosi ma con elevati NEFA);
- i difetti della gluconeogenosi (ipoglicemie associate ad acidosi ed elevati livelli di lattati);
- le glicogenosi e difetti della glicosilazione (ipoglicemie associate ad acidosi e chetonemia elevata);
- il deficit di GH e/o cortisolo. Il deficit isolato di GH oppure un'insufficienza surrenalica isolata si presentano con un'ipoglicemia chetotica abitualmente. Il panipopituitarismo in epoca neonatale si presenta con un'ipoglicemia ipochetotica e responsiva al glucagone: in questi pazienti è fondamentale valutare tutti gli assi ipotalamo-ipofisari e in presenza di valori ormonali non adeguati (basali o in ipoglicemia, soprattutto se multipli) effettuare test da stimolo specifici e un imaging di approfondimento (Risonanza Magnetica Nucleare - RMN - encefalo con studio della regione ipotalamo-ipofisi). Il panipopituitarismo in epoche successive si può manifestare con ipoglicemie ma in età successive a quella neonatale sono ipoglicemie chetotiche;
- l'ipoglicemia chetotica parafisiologica del bambino tra i 18 mesi e i 6 anni.

Classificazione

In base alla durata della patologia: iperinsulinismo transitorio e persistente

Clinicamente vengono distinte due forme di CHI: una forma transitoria e una forma persistente.

La forma transitoria è più frequente nei maschi e ha un'incidenza pari a circa 1:12.000. Si manifesta nei primi giorni dopo la nascita (ipoglicemia perinatale che persiste dopo le prime 72 ore di vita; in alcuni casi esordio tardivo fino alla prima settimana di vita) e si risolve generalmente in 4-8 settimane (entro i 12 mesi di vita).

Si sviluppa prevalentemente in neonati a rischio (piccoli per età gestazionale o dall'inglese *Small for Gestational Age* - SGA; con ritardo di crescita intrauterino o dall'inglese *Intra Uterine Growth Restriction* - IUGR; prematuri, nati da madre diabetica, nati con asfissia perinatale o malattia emolitica del neonato), ma esistono anche forme geneticamente determinate (mutazioni di HFN4A o HFN1A o legate a sindromi).

La terapia prevede l'utilizzo del diazossido (vedi sezione "Terapie mediche"), al quale la forma di CHI transitorio è solitamente responsiva.

In base alla risposta alla terapia con diazossido: iperinsulinismo diazossido-sensibile e resistente

Posta la diagnosi di iperinsulinismo congenito sulla base dei criteri laboratoristici sopra riportati, è fondamentale procedere con la classificazione in iperinsulinismo diazossido sensibile o diazossido resistente.

Questa classificazione determina infatti differenti step diagnostici successivi.

La responsività al diazossido viene dimostrata se si ottiene una regressione delle caratteristiche principali del CHI (ipoglicemie ipochetotiche responsive al glucagone) dopo l'avvio di tale terapia; in pratica questo significa dimostrare che il bambino produca chetoni (> 1.8 mmol/l) prima di sviluppare l'ipoglicemia (glucosio < 50mg/dl).

Pertanto tutti i pazienti in cui è stata posta la diagnosi di CHI ed avviata la terapia con diazossido dovrebbero effettuare un "Test del digiuno di sicurezza" (vedi Appendice I) per definirne la diazossido-responsività prima di esser dimessi.

I pazienti non responsivi sono pazienti in terapia con diazossido a dosaggio massimo (15mg/kg/die) da almeno 5 giorni e che:
- non riescono a sospendere infusione di glucosata per comparsa di ipoglicemie;

- non superano "Test del digiuno di sicurezza" ovvero sospesa l'infusione di glucosata, assumendo regolarmente la terapia con diazossido presentano un'ipoglicemia ipochetotica prima del termine del test del digiuno.

La durata del "Test del digiuno di sicurezza" è variabile tra i Centri e in base all'età (tra le 4 e le 12 ore).

In caso di chetonemia > 2mmol/l in due controlli a distanza di un'ora o di ipoglicemia (< 50mg/dl) il test va interrotto.

In caso di comparsa di ipoglicemia chetotica non responsiva a glucagone, il paziente è da considerarsi responsivo al diazossido.

Inoltre il superamento del "Test di digiuno di sicurezza" pre-dimissione garantisce un digiuno "ragionevole e sicuro" a domicilio tra i pasti.

Nel 90% dei paziente diazossido resistenti è presente una mutazione patogenetica in ABCC8 o in KCJN11. E' descritta una correlazione tra il genotipo e l'istologia di queste forme di CHI. Le mutazioni recessive bialleliche o le mutazioni dominanti monoalleliche in ABCC8 o in KCJN11 determinano la forma diffusa di CHI. In queste forme non è indicata l'esecuzione di Tomografia Assiale Computerizzata-Tomografia a Emissione di Positroni (TAC-PET) in quanto l'esame genetico è già diagnostico.

In contrasto le forme focali di CHI sono il risultato della combinazione di una mutazione recessiva in ABCC8 o KCJN11 ereditata dal padre associata a isodisomia paterna del cromosoma 11p15 che avviene solo a livello della lesione focale.

Le forme focali possono beneficiare del trattamento chirurgico che risulta esser curativo e per questo motivo in caso di diazossido resistenza è fondamentale avviare con urgenza l'analisi genetica di ABCC8 e KCNJ11 e in base all'esito procedere poi con la TAC-PET.

La mutazione recessiva in ABCC8 o in KCJN11 ereditata dal padre predice una forma focale di CHI con una sensibilità del 97%.

In considerazione di quanto illustrato, dopo aver posto diagnosi di CHI gli step diagnostici e quelli terapeutici si intersecano e per procedere con l'iter diagnostico è fondamentale come 1° step la classificazione in diazossido sensibilità o resistenza. La flow chart diagnostico-terapeutica è quindi rappresentata in Appendice III.

ELEMENTI STRUMENTALI

Prima dell'avvio della terapia con diazossido è necessaria una valutazione cardiologica con ecocardiogramma che va ripetuto a una settimana-dieci giorni dall'avvio della stessa.

L'esame strumentale che contribuisce alla diagnosi delle forme diazossido-resistenti è la 18F-DOPA TAC-PET: la TAC-PET è indicata solo nelle forme diazossido-resistenti che non hanno evidenza genetica di una malattia diffusa.

Pertanto nei pazienti con riscontro di doppia mutazione recessiva o singola mutazione dominante in ABCC8 o KCNJ11 non è indicata l'esecuzione di TAC-PET che è invece indicata in tutti gli altri casi di CHI diazossido-resistente (genetica negativa o dubbia o riscontro di mutazione singola recessiva ereditata dal padre).

In caso di diagnosi di CHI in pazienti con età > 2 anni va sempre eseguita una Risonanza Magnetica Nucleare (RMN) addome per escludere un quadro di iperinsulinismo secondario a insulinoma invece che a CHI.

ELEMENTI GENETICI/BIOLOGIA MOLECOLARE

L'iperinsulinismo congenito è una patologia secondaria ad un'alterazione genetica; può esser su base monogenica o sindromica.

I test genetici andrebbero effettuati nella fase iniziale del management clinico del paziente con CHI e dovrebbero esser guidati dalla risposta alla prima linea di trattamento (diazossido).

In caso di forme diazossido-sensibili il paziente deve esser avviato all'analisi di un pannello completo di geni per CHI: ABCC8, CACNA1D, FOXA2, GCK, GLUD1, HADH, HNF1A, HNF4A, HK1, INSR, KCNJ11, KDM6A, KMT2D, PGM1, PMM2, SLC16A1, UCP2. La metodica di analisi può variare tra i centri (Next Generation Sequencing - NGS, Whole Exome/Genome Sequencing - WES/WGS, ecc). Il referto di tale analisi non è urgente in quanto il paziente diazossido sensibile non richiede altri accertamenti strumentali influenzati dall'esito della genetica.

Anche le forme di CHI transitorio potrebbero richiedere l'analisi genetica, in particolare se presente familiarità per diabete mellito non autoimmune. In caso di forme diazossido resistenti dovrebbe esser effettuata un'analisi rapida di ABCC8/KCNJ11 (mediante sequenziamento o NGS in una/due settimane). Tale analisi in tempi brevi permette di stabilire la necessità successiva di eseguire la TAC-PET e quindi la possibilità di intervento chirurgico curativo nelle forme focali.

In caso di genetica negativa il paziente verrà avviato con minore urgenza all'esecuzione dell'analisi del pannello completo di geni.

Oltre all'inquadramento genetico mediante mirati esami ematici, è fondamentale che il paziente con CHI venga visitato nel suo complesso e nel sospetto di una forma sindromica effettui una visita genetica. Il genetista potrebbe porre indicazione ad estendere l'analisi genetica in modo mirato nel caso sospetti una forma sindromica specifica (ad es. MLPA cr 11 per Sindrome di Beckwith-Wiedemann, Array CGH, ecc).

Tuttavia è importante sottolineare che nessun singolo test è in grado di identificare il 100% tutte le forme di variazioni genetiche riportate in CHI. Il 45-50 % dei pazienti ad oggi presenta una genetica negativa.

Non è necessaria il riscontro di alterazione genetica (monogenica/sindromica) per porre diagnosi di iperinsulinismo congenito e fornire esenzione al paziente. Qualora il paziente con iperinsulinismo presenti un insulinoma e non un CHI, è necessario ricordare che questo può presentarsi isolato o nell'ambito della MEN 1 (dall'inglese *Multiple Endocrine Neoplasia type 1,* Sindrome MEN tipo 1 - codice di esenzione RCG162) e che anche per questa patologia è necessario effettuare analisi genetica specifica su sangue e su pezzo operatorio.

NOTA

*Per gli aspetti comuni a tutte le malattie rare di origine genetica consulta il documento: "**L'attività di genetica medica e la diagnosi di malattia rara**"*

Criteri Terapeutici

*Per la prescrizione e la fornitura dei trattamenti farmacologici e non farmacologici, consultare le specifiche disposizioni regionali in materia: " **Percorso condiviso per la prescrizione e la fornitura dei trattamenti farmacologici e non farmacologici** ".*

Si ricorda inoltre che l'utilizzo di farmaci off-label, oltre che nel rispetto delle disposizioni specifiche, potrà avvenire solo nei casi in cui siano soddisfatte tutte le seguenti condizioni:

1) il paziente non può essere trattato utilmente con medicinali già approvati;

2) assunzione di responsabilità da parte del medico prescrittore;
3) acquisizione del consenso informato da parte del paziente o del legale rappresentante.

TERAPIE MEDICHE

Obiettivo terapeutico

L'obiettivo immediato della terapia è quello di ripristinare rapidamente un normale livello plasmatico di glucosio (70-100 mg/dL pari a 3,9-5,6 mmol/l), vedi "Management acuto".
Dopo la stabilizzazione della glicemia, l'obiettivo deve esser quello di identificare il regime terapeutico ottimale in base al tipo di CHI (vedi "Terapia definitiva").
Nel trattamento definitivo l'obiettivo è mantenere glicemie > 70mg/dl, livello definito sufficiente a prevenire il rischio di lesioni cerebrali indotte dall'ipoglicemia.
Nelle forme più aggressive (forme diazossido-resistenti) di CHI è possibile che il paziente presenti valori di glicemia < 70mg/dl nel 15-20% delle misurazioni; in questi pazienti la minima glicemia tollerata dovrebbe essere 63 mg/dl.

Management acuto

Glucosata
La correzione dell'ipoglicemia prevede innanzitutto la somministrazione di un bolo di 2-2,5 ml/kg di glucosio al 10% per trattare l'ipoglicemia acuta, seguito da un'infusione continua di glucosio per prevenire l'ipoglicemia da rebound. In attesa di reperire accesso venoso somministrare glucosata 33% per os.
Dosi successive di bolo più piccole di 1-2 ml/kg di glucosio al 10% (se necessario) sono suggerite nei pazienti con CHI per evitare l'ipoglicemia di rimbalzo.
Qualora il paziente abbia un fabbisogno di glucosio elevato è necessario il posizionamento di un accesso centrale per l'infusione di glucosata a concentrazioni maggiori (fino al 50%) al fine di ridurre il volume di liquidi infuso.

Glucagone
In aggiunta all'infusione di glucosio, la somministrazione di glucagone per via endovenosa o intramuscolo può essere utile per l'iniziale stabilizzazione della glicemia. Può esser somministrato in bolo (0,5-1 mg o 20-30 µg/kg) o in infusione continua per ridurre il fabbisogno di glucosio e quindi il rischio di sovraccarico di liquidi.
Utilizzando il farmaco in infusione continua la posologia è di 2,5-5,0 µg//kg/ora, con un'escalation della dose di 2,5 µg//kg/ora e una dose massima di glucagone di 20 µg//kg/ora.
Non è un farmaco utilizzabile come terapia definitiva domiciliare. E' prescritto come glucagone fiale per somministrazione intramuscolare per la gestione dell'emergenza a domicilio (vedi paragrafo "Gestione dell'emergenza e urgenza").
Preparazione: diluizione in soluzione fisiologica al 0.9% o glucosata al 5% da cambiare ogni 12-24h; somministrabile sia tramite accesso periferico che centrale (ma non insieme alla nutrizione parenterale o glucosata > 15%).
Effetti collaterali: eritema migrante necrolitico, vomito, coagulopatie (se fabbisogno di glucosio elevato utilizzare

profilassi anticoagulante per evitare trombosi catetere centrale).

Terapia definitiva

Diazossido

Il diazossido è la prima linea di trattamento definitivo nei pazienti con diagnosi di CHI. E' una benzotiadiazide con struttura correlata al diuretico tiazidico ma priva di azione diuretica che sopprime la secrezione di insulina aprendo i canali KATP della beta-cellula.

Il dosaggio terapeutico di diazossido nei neonati e nei bambini è di 5-15 mg/kg/die suddiviso in 2-3 somministrazioni giornaliere. Dosi più elevate non offrono benefici aggiuntivi ma maggiori effetti collaterali.

Negli adulti il dosaggio terapeutico è minore, pari a di 3-8 mg/kg/die suddiviso in 2-3 somministrazioni giornaliere.

Preparazione: il diazossido è commercializzato in capsule da 25 e 100mg. Per i neonati/lattanti/bambini è necessaria la preparazione galenica in polvere in cartine, in capsule o sospensione (ad es. in SyrSpend® SF) e la richiesta tramite apposito modulo ("Prescrizione di preparazione magistrale di farmaci"), come da indicazioni dell'ATS di riferimento.

Effetti collaterali: ipertricosi, ipertensione polmonare, neutropenia, piastrinopenia, iperuricemia, nausea/inappetenza.

All'avvio del diazossido è fondamentale, soprattutto nel neonato, prevenire la possibilità di ritenzione di liquidi ed ipertensione polmonare e pertanto:

- prima di avviare la terapia con diazossido (24-48h prima), cercare di minimizzare l'apporto di fluidi (aumentando la concentrazione di destrosio dell'infusione) portando l'apporto totale (inclusa l'alimentazione) a meno di 130-150ml/kg/die nei neonati a termine e 120 ml/kg/die nei prematuri;
- prima di avviare la terapia è necessario effettuare valutazione cardiologica con ecocardiogramma; la terapia con diazossido è controindicata in pazienti con cardiopatia severa e/o ipertensione polmonare preesistente;
- in concomitanza con l'inizio della somministrazione di diazossido avviare trattamento con idroclorotiazide 1-2 mg/kg/die in 1-2 dosi/die;
- dopo 10-14 giorni dall'avvio della terapia con diazossido la valutazione cardiologica va ripetuta.

L'ipertensione polmonare è un effetto collaterale grave e richiede l'immediata sospensione del diazossido anche solo nel sospetto della sua insorgenza.

Vi è un maggior rischio di ipertensione polmonare nei prematuri e nelle forme di iperinsulinismo da stress neonatale ma ad oggi non sono chiari i meccanismi fisiopatologici alla base di questo effetto collaterale che talvolta è imprevedibile.

Preparazione: l'idroclorotiazide è commercializzato in cp da 25mg; è necessaria pertanto la preparazione galenica in sospensione orale e la richiesta tramite apposito modulo ("Prescrizione di preparazione magistrale di farmaci"), come da indicazioni dell'ATS di riferimento.

Nei pazienti in cui la velocità di infusione del destrosio non può essere ridotta dopo 5 giorni di trattamento con diazossido alla dose di 15 mg/kg/die o nei quali la non responsività è stata confermata da un "Test a digiuno", il diazossido deve essere interrotto senza necessità di scalo progressivo del dosaggio. Nel neonato se vi sono

elementi per sospetto iperinsulinismo transitorio da stress neonatale si puo' aspettare 7-10 giorni dalla nascita ad avviare la terapia con diazossido, se si riescono ad ottenere delle glicemie adeguate con infusione di glucosio non troppo elevata e il paziente non presenta sovraccarico di fluidi.
Il paziente in terapia con diazossido che supera il "Test del digiuno in sicurezza" (vedi Appendice I), può esser dimesso con questa terapia definitiva.
Monitoraggio in corso di terapia con diazossido: vedi paragrafo "Monitoraggio".
Post-dimissione il dosaggio di diazossido sarà guidato dal profilo glicemico: il paziente che presenta ripetuti valori < 70mg/dl richiede un aumento di dosaggio; se le glicemie risultano adeguate si può proseguire a dosaggio invariato anche se con la crescita del bambino il dosaggio/kg si riduce. Parallelamente con la crescita del bambino (sopra l'anno di vita) è possibile provare a sospendere il diuretico, soprattutto se il paziente è ben controllato con dosi basse di diazossido (< 5mg/kg/die) e non ha richiesto progressivi aumenti di dosaggio nel tempo.
Qualora il paziente assuma un dosaggio basso di diazossido (2-3 mg/kg/die) è possibile effettuare scalo della terapia e tentativo di sospensione con successivo "Test del digiuno di guarigione" in regime ospedaliero (vedi Appendice I).

Analoghi della somatostatina
Gli analoghi della somatostatina si utilizzano come trattamento di seconda linea per i neonati con CHI diazossido-resistente forma diffusa (le forme focali di CHI diazossido-resistenti vengono trattate con l'intervento di pancreasectomia) o che presentano effetti collaterali inaccettabili del diazossido.
Nonostante siano l'unico farmaco utilizzabile come seconda linea di trattamento, ad oggi gli analoghi della somatostatina sono off-label per il trattamento del CHI.
La dose iniziale di octreotide è solitamente di 5 µg/kg/die in 3-4 somministrazioni sottocute e può essere aumentata a scatti di 2,5 µg/kg/die fino a un massimo di 20 µg/kg/die.
Negli ultimi dieci anni, un'alternativa all'octreotide a breve durata d'azione è l'uso di un analogo della somatostatina a lunga durata d'azione come l'octreotide LAR e lanreotide. Questi farmaci possono essere usati nei lattanti di età superiore ai 6-12 mesi (o > 10kg) e offrono la prospettiva di iniezioni sottocutanee o intramuscolari una volta al mese, riducendo in tal modo la necessità di iniezioni sottocutanee o intramuscolari multiple giornaliere.
Effetti collaterali:
- octreotide: tachifilassi (di solito a 48h dalla prima somministrazione), calcoli colecisti, ipertransaminasemia, enterocolite necrotizzante; non descritti casi di ridotta crescita staturale/ipotiroidismo tuttavia potenzialmente possibile interferenza con le tropine ipofisarie (GHRH e TRH),
- analoghi *long acting*: tachifilassi, calcoli colecisti, ipertransaminasemia (seppure più rari rispetto alla formulazione *short acting)*, enterocolite necrotizzante; non descritti casi di ridotta crescita staturale/ipotiroidismo tuttavia potenzialmente possibile interferenza con GHRH e TRH; insufficienza pancreatica esocrina.
Monitoraggio: vedi paragrafo "Monitoraggio".

Terapia	*Dosaggio da utilizzare*	*Criteri per iniziare la terapia*	*Criteri per terminare la terapia*
Diazossido.	25 e 100 mg cp (per dosaggi minori richiesta preparazione galenica). 5-15 mg/kg/die in 2-3 somministrazioni per via orale (per os).	Prima linea di trattamento dopo la diagnosi di CHI.	Diazossido-resistenza (mancato superamento test digiuno di sicurezza o impossibilità a sospendere l'infusione di destrosio); effetti collaterali maggiori come ipertensione polmonare, ritenzione idrica; paziente che non necessità più di trattamento farmacologico (superamento test del digiuno di guarigione).
Idroclorotiazide.	25 mg cp. 1-2 mg/kg/die in 1-2 somministrazioni per os.	Prevenzione ritenzione idrica/ipertensione polmonare in associazione a diazossido.	Sospensione del diazossido o dose diazossido bassa e in progressiva riduzione sopra l'anno di vita.
Octreotide.	5-20 ug/kg/die in 3-4 somminstrazioni (fiale sottocute - sc).	Seconda linea di trattamento in pazienti diazossido-resistenti o con effetti collaterali maggiori.	Effetti collaterali maggiori (enterocolite necrotizzante - dall'inglese Necrotizing Enterocolitis - NEC).
Lanreotide.	Fiale da 30, 60, 120 mg. Bambino: 30-60 mg. Adulto: 120 mg. 1 v/mese (sc profonda).	Seconda linea di trattamento in alternativa a octreotide a breve durata d’azione.	Effetti collaterali maggiori (NEC).
Octreotide LAR.	10mg fiale. Dosaggio iniziale: octreotide/die x 30, 1 v/mese per via intramuscolare (im).	Second step in alternativa a octreotide a breve durata d’azione.	Effetti collaterali maggiori (NEC).
Glucagone.	Bolo 0,5-1 mg o 20-30 µg/kg im o ev. In continuo 5-20 mcg/kg/ora per via endovenosa (ev (partire da 2.5-5.0 µg/kg/ora).	Management acuto in caso di fabbisogno elevato di destrosio ev.	Al raggiungimento controllo glicemico con la terapia definitiva.

Nessun altro farmaco andrebbe utilizzato per il trattamento definitivo del CHI a meno che il paziente non venga incluso in un protocollo di ricerca.

TRATTAMENTI NON FARMACOLOGICI

In casi selezionati lo specialista del Centro di riferimento della RMR può prescrivere l'impiego di trattamenti non farmacologici (dispositivi medici, integratori, prodotti destinati ad una alimentazione particolare) qualora gli stessi siano inclusi nei LEA o, se extra-LEA, nel PDTA condiviso a livello regionale.

L’aspetto nutrizionale è parte integrante della gestione del paziente con iperinsulinismo congenito. Come descritto nel paragrafo precedente, l'obiettivo del trattamento farmacologico è l'adeguato controllo del profilo glicemico; tuttavia un'alimentazione scorretta può determinare l'insorgenza di ipoglicemie in pazienti ben

controllati con la terapia farmacologica. E' pertanto fondamentale che la famiglia e il paziente vengano seguiti da un nutrizionista/dietista in tutte le fasi della crescita del paziente al fine di garantire adeguato apporto di tutti i principi nutritivi e di non vanificare quanto ottenuto con la terapia.

Parallelamente è scorretto cercare di trattare l'iperinsulinismo congenito unicamente con l'alimentazione: il neonato che non riesce a mantenere 3 ore di digiuno tra un pasto e l'altro in terapia a dosaggio massimale con diazossido è un paziente da considerarsi diazossido-resistente e va avviato alla terapia di secondo livello e non gestito unicamente con l'alimentazione in continuo. La gestione dei pazienti diazossido-resistenti è complessa in quanto la terapia farmacologica da sola spesso non è sufficiente e per questo il follow-up nutrizionale è fondamentale.

Nei pazienti neonati ancora ricoverati con infusione endovenosa di glucosio, che nonostante la terapia medica massimizzata non siano in grado di mantenere valori glicemici adeguati, è preferibile eseguire una Nutrizione Enterale (NE) in continuo in Sondino Naso Gastrico (SNG) o Gastrostomia Percutanea (PEG). Il passaggio può avvenire gradualmente con uno scalo progressivo del glucosio ev a favore della somministrazione in NE.

Tale apporto glucidico per via enterale è garantito dalla somministrazione di latte materno o formulato, a seconda della disponibilità e dell'età del paziente, ai quali è possibile aggiungere, pur se con cautela, destrosio o maltodestrine ad una concentrazione fino al 20%. L'addizione di polimeri di glucosio dovrebbe essere avviata a bassa dose 1-2.5% con aumenti progressivi da considerare dopo 48 ore se non vi sono segni di scarsa tolleranza, poi ogni 48 ore di 1-2% fino al 5% (senza eccedere il 12.5% totale dell'apporto di carboidrati).

Qualora il passaggio alla nutrizione enterale consenta di mantenere un buon controllo glicemico è possibile passare ad una NE diurna a pasti frazionati associata a NE notturna in continuo. Lo scopo finale è arrivare all'assunzione dei pasti per via orale ad intervalli da regolare a seconda della tolleranza glicemica individuale al digiuno.

A partire dai 4-5 mesi di vita è possibile addizionare il latte formulato con creme di cereali e, almeno al di sopra dei 10 mesi di vita, può essere di supporto l'introduzione di amido di mais crudo per incrementare la tolleranza al tempo di digiuno. Il dosaggio di partenza dell'amido di mais di 0.5 g/kg/dose può essere aumentato sino ad un massimo di 2 g/kg/dose in base alla tolleranza e viene somministrato prima del riposo notturno e, se necessario, fino a 3-4 volte/die.

In caso di scarsa tolleranza all'amido di mais (con sintomi prevalentemente gastroenterici) sostituire con amido di mais modificato. Dall'epoca del divezzamento si devono considerare differenti regimi nutrizionali a seconda della tolleranza glicemica del singolo paziente:

- bassa tolleranza glicemica: diete a basso indice glicemico ed ipoproteica, con aggiunta di amido di mais dai 10 mesi di vita; in casi selezionati, dieta chetogenica (con ausilio di prodotti a fini medici speciali);
- media tolleranza: diete a basso indice glicemico ma normoproteica, con aggiunta di amido di mais dai 10 mesi di vita;
- buona tolleranza: diete a basso indice glicemico.

Si deve sempre considerare opportuna l'esclusione degli zuccheri semplici dalla dieta, valutando anche se introdurre o meno la frutta in base alla tolleranza; in ogni caso, proporre sempre questo alimento dopo il pasto e mai a stomaco vuoto per evitare iperglicemia. Può essere utile talvolta, inserirla più tardivamente in modo da proporla intera e non frullata.

In tutte le epoche di vita risulta utile predisporre la famiglia di fiale di glucosio al 33% da assumere per via sublinguale oppure SNG/PEG, per risolvere rapidamente una ipoglicemia.

Terapia	***Dosaggio da utilizzare***	***Criteri per iniziare la terapia***	***Criteri per terminare la terapia***
NE con SNG.		Incapacità al divezzamento da apporto glucidico in continuo, non assunzione completa dei pasti per os < 30 giorni.	Pasti frazionati, possibilità di assunzione completamente i pasti per os.
NE con PEG.		Incapacità al divezzamento da apporto glucidico in continuo, non assunzione completa dei pasti per os per > 30 giorni.	Pasti frazionati, possibilità di assunzione completamente i pasti per os.
Latte speciali (antirigurgito, antireflusso, ecc.).	In base alle necessità nutrizionali del paziente.	Disturbo della nutrizione e alimentazione.	
Alimento a fini medici speciali.	In base alle necessità nutrizionali del paziente.	NE tramite PEG per incapacità al divezzamento da apporto glucidico in continuo, non assunzione completa dei pasti per os per > 30 giorni.	Pasti frazionati, possibilità di assunzione completamente i pasti per os.
Addensante del latte (farina semi di carrubba).		Disturbo della nutrizione e alimentazione.	
Maltodestrine.	Da 1.25 gm in 60 ml di latte (1/4 misurino in 60 ml) a 2.5 gm (1/2 misurino) in 45 ml di latte.	Difficoltà nel mantenere euglicemia con la sola terapia farmacologica di II livello.	Scarsa tolleranza gastroenterica, capacità mantenimento euglicemia solo con la terapia e la corretta alimentazione.
Amido di mais crudo.	Dai 10 mesi di vita di vita. 1-2 g/kg massimo x 4v/die, in base all'età, al profilo glicemico e necessità nutrizionali.	Difficoltà nel mantenere euglicemia con la sola terapia farmacologica.	Scarsa tolleranza gastroenterica, capacità mantenimento euglicemia solo con la terapia standard e la corretta alimentazione.
Amido di mais modificato.	Dai 2 anni di vita. 1-2 g/kg massimo x 4v/die, in base all'età, al profilo glicemico e necessità nutrizionali.	Difficoltà nel mantenere euglicemia se amido di mais non tollerato.	Capacità mantenimento euglicemia solo con cibo
Glucosata al 20%.	In base al profilo glicemico del paziente.	In continuo in SNG o PEG se mancato controllo glicemico farmacologico.	Buon controllo glicemico con la terapia in atto.
Glucosio al 33%.		Gestione quotidiana della patologia per la correzione degli episodi di ipoglicemia.	

INTERVENTI CHIRURGICI

Pancreasectomia

Nei pazienti con CHI forma diazossido-resistente focale o sospetta focale (sospetta per dati genetici/TAC-PET discordanti) è indicato l'intervento di pancreasectomia parziale ovvero la rimozione della parte di pancreas con alterata funzione.

Tale intervento deve esser effettuato il prima possibile in quanto potenzialmente curativo: la percentuale di interventi che risulta curativo è riportata fino a > 95% in alcuni studi. Il rischio di complicanze post intervento quali diabete mellito è molto basso qualora la pancreasectomia preveda unicamente la rimozione della lesione.

In caso di CHI diazossido-resistente forma diffusa diagnosticata con il test genetico, la prima scelta di trattamento deve esser farmacologico; tuttavia qualora il profilo glicemico non risulti adeguatamente controllato si può ricorrere come ultimo tentativo terapeutico alla pancreasectomia subtotale. In questi casi è indicata la rimozione del 90-98% del pancreas e:

- il 50-60% dei pazienti presenta persistenza di ipoglicemie dopo l'intervento, anche se di solito sono meglio controllabili dalla terapia farmacologica rispetto al pre-intervento;
- il 25% dei pazienti presenta diabete mellito già nell'immediato post-operatorio; questa percentuale sale al 91% dei pazienti all'età di 14 anni.

In tutti i casi in cui la pancreasectomia è > 50% o viene effettuata una pancreatodigiunstomia, i pazienti sono a rischio di sviluppare insufficienza esocrina pancreatica e andrebbero pertanto monitorati per tale rischio (dosaggio elastasi pancreatica, livelli plasmatici delle vitamine A, D, E e tempi di trombina e protrombina come indicatori del difetto di vitamina K).

A differenza dell'elevato rate di successo curativo e dei bassi rischi della pancreasectomia parziale nelle forme focali, la pancreasectomia subtotale presenta quindi un minore rate di successo curativo ed un maggiore rischio di complicanze. Per questo motivo la pancreasectomia subtotale è da riservare unicamente ai pazienti realmente ingestibili con i trattamenti farmacologici.

In ogni caso l'intervento di pancreasectomia richiede un team multidisciplinare esperto che includa diverse figure specialistiche quali chirurgo pancreatico, anatomopatologo, anestesista pediatrico oltre al team medico per la gestione delle glicemie nel pre e post-operatorio. La scelta e il tipo di intervento devono esser condivisi dal team medico con radiologo, il chirurgo pancreatico e l'anatomopatologo.

In caso di pancreasectomia parziale, è consigliata l'esecuzione della rimozione dell'area del pancreas a funzione alterata mediante laparoscopia se questa si localizza nella coda o nel corpo pancreatico.

L'intervento laparoscopico riduce i tempi di recupero post-operatorio. Tuttavia la scelta della chirurgia laparoscopica versus una laparotomia aperta va valutata caso per caso.

Deve esser effettuata una valutazione istologica intraoperatoria: la valutazione delle biopsie congelate intraoperatorie conferma la natura focale del CHI e un'adeguata distanza della lesione dai margini di resezione. In caso di pancreasectomia parziale, dopo la prima valutazione istologica può esser necessario estendere la resezione chirurgica effettuata oppure in caso di conferma di adeguata resezione è possibile terminare l'intervento. Dopo il termine dell'intervento verrà completata l'analisi istologica mediante *staining* immunoistochimico con l'utilizzo di *markers* neuroendocrini (cromogranina e sinaptofisina) e la ricerca della perdita nucleare di p57.

La pancreasectomia è un intervento di chirurgia maggiore e pertanto richiede un management intensivistico

nell'immediato post intervento (Unità di Terapia intensiva neonatale o di Terapia intensiva pediatrica in base all'età del paziente).

Fluttuazioni della glicemia intraoperatorie o nell'immediato postoperatorio sono comuni e non riflettono l'esito dell'intervento. Tuttavia prevenire episodi di ipoglicemia intra o postoperatori è fondamentale per minimizzare la neuroglicopenia. Dopo l'intervento se il paziente riesce ad esser svezzato dall'infusione di glucosata, dovrebbe effettuare "Test di digiuno di guarigione" (vedi Appednice I) per verificare che l'intervento sia stato curativo e il paziente non richieda altre terapie o un secondo intervento.

Se il paziente non riesce ad esser svezzato dall'infusione e non sia gestibile con la sola terapia farmacologica, è verosimile che necessiti di un secondo intervento.

Posizionamento PEG

Come anticipato nella sezione "Trattamenti non farmacologici", il paziente con CHI può necessitare di posizionamento di PEG sia per la gestione delle glicemie (pazienti diazossido-resistenti non controllati con la sola terapia farmacologica, con incapacità al divezzamento da apporto glucidico in continuo), sia per il disturbi della nutrizione e dell'alimentazione che spesso si associa al CHI (pazienti che non hanno un'assunzione completa dei pasti per os per un tempo > 30 giorni).

E' un intervento semplice al termine del quale è utile far riprendere l'abituale alimentazione del lattante utilizzando la PEG; per convertire l'apporto di glucosio endovenoso in enterale tramite PEG aspettare 24-48 ore dal posizionamento.

Tipo di Intervento	***Indicazioni***
Pancreasectomia parziale.	CHI diazossido-resistente forma focale.
Pancreasectomia subtotale.	CHI diazossido-resistente forma diffusa non gestibile farmacologicamente.
Posizionamento PEG.	Incapacità al divezzamento da apporto glucidico in continuo, non assunzione completa dei pasti per os per un tempo > 30 giorni.

PIANO RIABILITATIVO

Per consentire l'erogazione delle cure, secondo Progetti Riabilitativi ad hoc, ai cittadini affetti da malattie rare esenti contenute nell'apposito elenco ministeriale, il medico specialista del Centro di riferimento della Rete può redigere l'apposita Scheda per la stesura del Progetto Riabilitavo Individuale (anche in deroga alle limitazioni previste sul numero dei trattamenti).

Il paziente affetto da CHI richiede una precoce presa in carico dal neuropsichiatra infantile (NPI).

In particolare le ipoglicemie precoci, severe e/o misconosciute potrebbero aver determinato un danno cerebrale esteso e quindi un successivo ritardo nell'acquisizione delle tappe neuromotorie e successivamente quadri di ritardo cognitivo o disabilità motorie. La presa in carico precoce NPI permette l'avvio precoce di fisioterapia.

La fisioterapia avviata precocemente può ridurre o minimizzare il ritardo nell'acquisizione delle tappe motorie, inoltre i pazienti con CHI che presentano una lunga ospedalizzazione alla diagnosi, soprattutto le forme diazossido-resistenti, e un iperaccrescimento staturo-ponderale soprattutto nei primi anni di vita hanno un aumentato rischio di ritardo nell'acquisizione delle tappe di sviluppo.

Anche su questi fattori può agire efficacemente una fisioterapia avviata precocemente.
Nelle varie epoche di ingresso scolastico, inoltre, la valutazione NPI permette di stabilire se sia presente o meno un'alterazione del quoziente intellettivo o aree carenti nelle capacità del paziente e può stabilire la necessità di un percorso riabilitativo (ad es. psicomotricità) e la necessità di supporto scolastico.
Nei pazienti che sviluppano un disturbo della nutrizione e dell'alimentazione è fondamentale avviare una valutazione congiunta otorinolaringoiatrica (ORL) e logopedica e successivamente un percorso riabilitativo logopedico al fine di rimuovere più precocemente possibile la PEG.
In età successive la logopedia guidata dalla precedente valutazione NPI può aiutare nel correggere un'eventuale ritardo del linguaggio secondario a danno cerebrale da ipoglicemia.

Tipo di Intervento	***Indicazioni***
Visita neuropsichiatrica.	Valutazione danni neurologici da ipoglicemia alla diagnosi; nel tempo valutazione del ritardo di acquisizione delle tappe neuromotorie e del ritardo cognitivo o delle aree carenti mediante test di sviluppo.
Fisioterapia.	Ritardo neuromotorio.
Psicomotricità.	Ritardo neuromotorio.
Logopedia.	Disturbo della nutrizione e dell'alimentazione; ritardo del linguaggio.

Aspetti assistenziali

Posta la diagnosi, il Centro di riferimento della Rete rilascerà il codice di esenzione per malattia rara.
I pazienti affetti da CHI/le loro famiglie possono richiedere l'invalidità civile e la legge 104, in base alle caratteristiche del singolo paziente.
Sono pazienti che richiedono periodiche valutazioni multispecialistiche anche qualora il quadro sia ben gestito dalla terapia farmacologica (forme diazossido-sensibili) e il paziente non abbia presentato danni cerebrali. I pazienti con gravi danni cerebrali (si può arrivare a quadri di ritardo cognitivo grave associato a tetraparalisi spastica) e farmaco-resistenti richiedono un livello assistenziale maggiore.
Come anticipato nel paragrafo "Piano riabilitativo", previa valutazione NPI è possibile che il paziente con CHI abbia necessità di sostegno a scuola. E' fondamentale che il paziente venga pertanto valutato prima di ogni nuovo ciclo scolastico e vengano individuate le sue esigenze.

In Italia è stata fondata l'Associazione di pazienti/famiglie "Vivere con CHI": scopo dell'Associazione è dare supporto a bambini e adulti affetti da CHI, supporto non solo morale ma anche in ambito legislativo e burocratico. I Centri di riferimento della Rete collaborano con l'Associazione per favorire un corretto scambio di informazioni e il miglioramento della gestione della patologia.
Per contatti con l'Associazione consultare il link https://www.iperinsulinismo.org/

NOTA
Per gli aspetti comuni a tutte le malattie rare consulta:
- *Sito web Regione Lombardia - sezione dedicata alle* ***Disabilità***
- *Guida "* ***Invalidità civile e Legge 104: tutti i diritti dei malati rari*** *" - Sportello Legale OMAR,*

Novembre 2020

- *Sito web Agenzia delle Entrate -* ***Agevolazioni per le persone con disabilità***

GESTIONE DELL'EMERGENZA-URGENZA

Al momento della dimissione i genitori devono saper gestire a domicilio un episodio di ipoglicemia; deve quindi esser fornito loro il "Piano di emergenza Iperinsulinismo congenito" (vedi Appendici IV e V).

Alla dimissione va inoltre sempre prescritto glucagone fiale per utilizzo intramuscolare: il glucagone va considerato come il farmaco dell'emergenza, ovvero utilizzato in caso di ipoglicemia severa di paziente non responsivo e che quindi non può correggere l'ipoglicemia per via orale.

Dosaggio:

- < 25 kg: mezza fiala pari a 0,5 mg;
- > 25 kg: 1 fiala pari a 1 mg.

Per i bambini sopra i 6 anni è possibile utilizzare anche la formulazione spray nasale, soprattutto negli ambienti ove la somministrazione intramuscolare potrebbe risultare difficoltosa (ambiente scolastico).

MEDICINA TERRITORIALE

La dimissibilità avviene quando:

- il paziente presenta un profilo glicemico stabile,
- la famiglia è in possesso di tutti i presidi e le nozioni necessarie alla gestione della patologia a domicilio,
- dopo l'esecuzione di un "Test del digiuno di sicurezza" (questo permette di dimettere il paziente in sicurezza e garantisce di aver effettuato una corretta diagnosi - vedi Appendice I).

Alla dimissione, qualora non sia stato già trasferito al momento del sospetto/diagnosi, il paziente va indirizzato ad un Centro di riferimento per gli iperinsulinismi congeniti della Rete regionale per le malattie rare.

Alla dimissione del paziente è importante inoltre contattare il Pediatra di Libera Scelta (PLS) del paziente informandolo della patologia e della sua attuale gestione terapeutica. Con il pediatra curante andrà poi condiviso il follow-up del paziente in termini di:

- crescita staturo-ponderale,
- sviluppo neuromotorio ed eventuale necessità di supporto NPI e riabilitativo,
- piano alimentare in termini di svezzamento e successive modifiche dell'alimentazione oltre che il regolare follow-up specialistico (vedi paragrafo "Monitoraggio").

Monitoraggio

ELENCO DEGLI ESAMI/VISITE DA PROPORRE AL PAZIENTE DURANTE IL FOLLOW-UP CLINICO

L'assistito riconosciuto esente ha diritto alle prestazioni di assistenza sanitaria incluse nei livelli essenziali di assistenza (LEA), efficaci ed appropriate per il trattamento ed il monitoraggio della malattia dalla quale è affetto e per la prevenzione degli ulteriori aggravamenti.

Il paziente con CHI richiede costante monitoraggio del profilo glicemico in ogni condizione ed epoca di vita. Pertanto alla dimissione deve esser fornito ai genitori glucometro per la rilevazione della glicemie, Piano terapeutico per la prescrizione di striscette e pungidito e deve esser garantita l'istruzione al suo utilizzo.

Nei pazienti con profilo glicemico instabile (neonato alla diagnosi, pazienti affetti da forme diazossido-resistenti) è indicato l'utilizzo di sistemi per il monitoraggio continuo della glicemia che possono dare un quadro completo dell'andamento glicemico e della sua tendenza nelle 24h. In base all'età del paziente, il clinico può scegliere la

tipologia più adeguata tra sistemi di monitoraggio in continuo della glicemia (dall'inglese Continuous Glucose Monitoring - CGM) oppure sistemi di monitoraggio *flash* (dall'inglese Flash Glucose Monitoring - FGM).

Il neonato al momento della diagnosi e i pazienti affetti da forme diazossido-resistenti hanno un profilo glicemico altamente instabile e l'utilizzo del sensore permette di prevenire eventi ipoglicemici nella quotidianità senza la necessità di 10-12 rilevazioni al giorno; inoltre il sensore aiuta il clinico nel guidare la terapia farmacologica.

Diversi studi e la pratica clinica hanno ormai dimostrato l'utilità dei sensori CGM anche nel neonato/lattante affetto da specifiche patologie (tra cui l'iperinsulinismo congenito), nonostante questi siano indicati solo sopra i due anni.

Il paziente con CHI richiede regolari controlli con lo specialista che valuta l'adeguatezza del trattamento in atto in base all'andamento del profilo glicemico. Tali controlli sono più frequenti nei primi anni di vita e si riducono crescendo.

Inoltre spesso le valutazioni effettuate presso il Centro di riferimento della Rete sono multispecialistiche (vedi sezione "Elenco degli specialisti da coinvolgere").

Per quanto concerne i monitoraggi da effettuare durante il follow-up si segnalano:

- monitoraggio auxologico,
- monitoraggio NPI,
- monitoraggio specifico del paziente pancreasectomizzato,
- monitoraggio esami ematici e strumentali in base al trattamento in atto(vedi tabella di seguito).

E' utile inoltre fornire supporto psicologico alle famiglie e metterle in contatto con l'Associazione delle famiglie con analoga patologia (vedi paragrafo "Aspetti assistenziali").

E' utile infine riferire ad un genetista non solo per la corretta diagnosi, ma anche per illustrare alla famiglia i rischi in caso di nuova progenie.

Esame/Procedura	***Indicazioni***
Monitoraggio glicemico capillare.	Alla dimissione dopo la diagnosi la famiglia deve essere in possesso di glucometro ed essere stata istruita sull'utilizzo del glucometro. La frequenza delle misurazioni varia in base al singolo paziente, generalmente si consiglia controllo della glicemia pre-prandiale e serale, con eventuali ulteriori valutazioni secondo indicazione clinica.
Monitoraggio glicemico continuo sc tramite sensore glicemico (CGM o FGM).	Come riportato dalle linee guida internazionali, può essere utile nel neonato e nel paziente con forma diazossido-resistente in quanto in questi casi sono richieste frequenti determinazioni di glicemia. Il CGM può rassicurare sulla normoglicemia, riducendo il numero di rilevazioni capillari. Inoltre è utile nel prevedere l'ipoglicemia in base all'andamento glicemico offrendo valutazioni continue tra una rilevazione capillare e l'altra, costituendo un vantaggio soprattutto nei pazienti instabili.

Esame/Procedura	*Indicazioni*
Monitoraggio auxologico.	L'iperinsulinismo può caratterizzarsi da un iperaccrescimento staturo-ponderale soprattutto nei primi anni di vita. E' fondamentale un regolare follow-up auxologico con valutazione peso, altezza e velocità di crescita ogni 3-6 mesi in base all'età. Il monitoraggio del peso nei soggetti in trattamento con diazossido permette di adeguare la terapia e i fluidi per evitare la ritenzione idrica e, dal punto di vista nutrizionale, di adeguare il regime dietetico in base alla crescita. E' necessario inoltre un adeguato follow-up nutrizionale, in particolare nei casi complicati, con anomalie di crescita o con necessità di aggiunta di polimeri o fortificanti alla dieta. Nei soggetti in trattamento con analoghi della somatostatina va monitorata attentamente la crescita a causa della potenziale inibizione sulla produzione di ormoni ipofisari.
Monitoraggio con neuropsichiatra infantile.	Dato l'aumentato rischio di difetti neurocognitivi (fino al 48% nelle forme severe) e disturbi dell'alimentazione, tutti i soggetti affetti da iperinsulinismo dovrebbero essere sottoposti a sorveglianza ed eventuale intervento precoce dal punto di vista neurocognitivo, del neurosviluppo, dei disturbi alimentari e di eventuali disturbi neurologici legati a danni del sistema nervoso centrale secondari a ipoglicemia, quali epilessia e microcefalia. Altre complicanze riportate sono spasmi infantili; ritardo motorio o del linguaggio; disturbi dell'attenzione, della memoria, disturbi visivi e delle funzioni sensitivo motorie. Anche i soggetti con iperinsulinismo transitorio possono sviluppare deficit del neurosviluppo con incidenza riportata tra 26 e 44% e pertanto richiedono monitoraggio NPI anche se il quadro di CHI si è risolto. E' necessario pertanto un follow-up del neurosviluppo unitamente ad eventuali valutazioni con fisioterapista, terapisti occupazionali e logopedisti se indicato. Lo screening per il neurosviluppo deve essere intrapreso, secondo le linee britanniche, dall'anno di vita. In casi complessi deve essere intrapreso anche prima dell'anno. La valutazione tramite imaging (RM encefalo) è indicata in casi con neuroglicopenia severa, convulsioni o alterazioni della funzione visiva.

Esame/Procedura	*Indicazioni*
Monitoraggio pazienti pancreasectomizzati.	Per i soggetti che sono stati sottoposti a pancreasectomia e non sono più in trattamento per l'ipoglicemia, lo screening per il diabete deve includere emoglobina glicata ogni 6-12 mesi e il monitoraggio dei sintomi dell'iperglicemia. Nei pazienti con diabete mellito post chirurgico la terapia insulinica è simile a quella effettuata nei soggetti con diabete tipo 1. Per escludere insufficienza pancreatica è necessario monitorare annualmente l'elastasi fecale e i livelli plasmatici delle vitamine liposolubili o loro indicatori indiretti (Vit A, E, D, PT, PTT). Se c'è insufficienza pancreatica è necessario iniziare la terapia di supplementazione con enzimi pancreatici, sebbene non tutti i pazienti con bassi livelli di elastasi fecale siano sintomatici.
Esami ematici di controllo: - emocromo con formula (pre-terapia con diazossido); - emocromo con formula, creatinina, urea, elettroliti, acido urico, ast, alt (ogni 6 mesi durante la terapia con diazossido).	Monitoraggio terapia con diazossido.
Esami ematici di controllo: aspartato aminotransferasi (AST), alaninoaminotransferasi (ALT), Gamma Glutamil Transferasi (GGT), bilirubina, ormone tireostimolante (TSH), tiroxina (FT4), fattore di crescita insulino simile (IGF1).	Durante terapia con octreotide/analoghi della somatostatina. Ogni 6 mesi.
Esami ematici di controllo: sodio, potassio, calcio, cloro, magnesio, fosforo, creatinina, urea, uricemia, glicemia, equilibrio acido-basico.	Durante terapia con idroclorotiazide.
Ecocardiogramma.	Durante terapia con diazossido: prima di iniziare la terapia, da ripetersi 10-14 giorni dopo l'inizio della terapia quindi periodicamente anche in base ad andamento clinico.
Ecografia addome ogni 12 mesi.	Durante terapia con octreotide/analoghi della somatostatina.

Non sono necessari esami strumentali di controllo durante terapia con idroclorotiazide.

ELENCO DEGLI SPECIALISTI DA COINVOLGERE

Visita specialistica	*Indicazioni*
Neonatologo.	Diagnosi e gestione iperinsulinismo congenito ad insorgenza in età neonatale. Gestione post-intervento pancreasectomia. Follow-up del primo mese di vita.
Pediatra specialista di ipoglicemie.	Parere durante il ricovero alla diagnosi. Follow-up endocrinologico e auxologico post dimissione ogni 3-6 mesi. Contatto con la famiglia per il monitoraggio glicemico domiciliare e adeguamento delle terapie, unitamente a sorveglianza effetti collaterali del trattamento.
Genetista.	Diagnosi genetica del quadro di iperinsulinismo, counselling alla famiglia.
Radiologo di Medicina nucleare.	Nei casi in cui è indicata TAC-PET.

Visita specialistica	*Indicazioni*
Chirurgo del pancreas.	Nei casi in cui sia indicata una pancreasectomia.
Anestestista.	Nei casi in cui sia indicata una pancreasectomia per valutazione paziente.
Anatomopatologo.	Nei casi in cui sia indicata una pancreasectomia per valutazione istologica intraoperatoria.
Neuropsichiatra infantile.	Follow-up di tutti i pazienti affetti da iperinsulinismo sia transitorio che permanente.
Psicologo.	Follow-up di tutti i pazienti e supporto alle famiglie.
Logopedista.	In casi con ritardo del linguaggio o disturbi della deglutizione.
Fisioterapista.	In casi indicati dal NPI.
Dietista.	Alla diagnosi, durante le varie fasi di crescita e modifica del fabbisogno nutrizionale, in casi con controllo glicemico difficile, disturbi della nutrizione e dell'alimentazione, necessità di introduzione polimeri o fortificanti, anomalie dell'accrescimento.

Note sulla transizione di cure dall'età pediatrica a quella adulta

Definiscono i criteri e le modalità per strutturare e migliorare progressivamente il processo di transizione dal Centro di riferimento pediatrico al Centro di riferimento per adulti.

Il paziente affetto da CHI raggiunta la maggiore età (18 anni) deve esser transitato dal pediatra specialista in ipoglicemie ad un endocrinologo dell'adulto.

Con la crescita del bambino l'andamento del profilo glicemico è di solito migliorativo con un minor fabbisogno del farmaco o in alcuni casi la possibilità di sospendere la terapia.

Tuttavia ci sono pazienti che restano affetti da CHI anche se non hanno più necessità di trattamento farmacologico e quindi sono pazienti da considerare sempre a rischio di eventi ipoglicemici. Per questo motivo è indispensabile un regolare follow-up specialistico anche in età adulta.

Inoltre alcune forme di CHI possono sviluppare diabete mellito in età adulta, anche per questo motivo è fondamentale un regolare follow-up endocrinologico.

Al momento della transizione è compito del pediatra specialista che ha seguito il paziente fornire al paziente indicazioni in merito al Centro in cui potrà effettuare il follow-up successivo e fornire all'endocrinologo dell'adulto la documentazione medica relativa alla storia del paziente.

Profilo assistenziale in corso di gravidanza

Prima di una gravidanza, un soggetto affetto da CHI dovrebbe effettuare *councelling* endocrinologico, ginecologico e genetico al fine di illustrare al paziente:

- i rischi di scompenso glicometabolico durante la gravidanza,
- la trasmissibilità della patologia.

Le pazienti che non hanno più fabbisogno di farmaco-terapia in età adulta necessitano comunque di un follow-up endocrinologico più stretto durante la gravidanza, sia per la possibilità di ipoglicemie sia per la possibilità di insorgenza di diabete mellito.

Attualmente tutti i farmaci descritti nel paragrafo "Terapie mediche" sono off label per le pazienti affette da CHI durante la gravidanza.

Non esistono attualmente linee guida in merito alla gestione farmacologica in gravidanza, ma sono solo riportati *case report* in letteratura.

La strategia terapeutica deve quindi esser concordata caso per caso con l'endocrinologo di riferimento in team multidisciplinare insieme al ginecologo che valuterà, in base alle caratteristiche del paziente, se e quando sospendere la terapia farmacologica e gestire unicamente la paziente con la dieta o consigliare un farmaco (diazossido vs octreotide) spiegando alla paziente i rischi e benefici attesi.

Sviluppo di dataset minimo di dati

Vengono indicati i parametri essenziali da raccogliere nella fase di certificazione dell'esenzione (dati anamnestici o comunque collegabili alla diagnosi della malattia) e durante il follow-up

INDICI DI OUTCOME PROPOSTI

L'obiettivo primario è la diagnosi precoce del paziente affetto da CHI.

Posta la diagnosi la terapia va personalizzata in base al sottotipo clinico di CHI (diazossido-sensibile o resistente).

Una diagnosi precoce e la terapia personalizzata hanno l'obiettivo di evitare o minimizzare le sequele neurologiche di ripetuti eventi ipoglicemici e migliorare quindi la qualità di vita del paziente.

Caratteristiche della Rete Regionale

Il Decreto Ministeriale n. 279 del 18 maggio 2001 "Regolamento di istituzione della Rete nazionale delle malattie rare e di esenzione dalla partecipazione al costo delle relative prestazioni sanitarie" ha dato l'avvio in Italia alle azioni programmatiche orientate alla tutela delle persone con malattie rare.

Il Decreto del 2001 ha individuato inizialmente 284 singole malattie e 47 gruppi comprendenti più malattie rare afferenti, a cui applicare la normativa. Nel gennaio 2017 l'elenco è stato ampliato a 339 malattie e 114 gruppi, per un totale di 453 codici di esenzione.

Sin dall'inizio delle attività della Rete nazionale delle malattie rare, l'individuazione dei Centri di riferimento per le diverse malattie rare - denominati Presidi - è stata affidata alle Regioni e Province Autonome. Tali Centri devono essere in possesso di documentata esperienza specifica per le malattie o per i gruppi di malattie rare, nonchè di idonea dotazione di strutture di supporto e di servizi complementari, ivi inclusi, per le malattie che lo richiedano, servizi per l'emergenza e per la diagnostica biochimica e genetico - molecolare.

Successivamente, in attuazione dell'art. 9 della Legge 175/2021 *, il documento di* Riordino della Rete Nazionale delle Malattie Rare *ha disciplinato i compiti e le funzioni dei Centri di Coordinamento, dei Centri di Riferimento e dei Centri di Eccellenza che partecipano allo sviluppo delle* Reti di Riferimento Europee .

Le informazioni relative alle caratteristiche dei diversi Centri di riferimento sono a disposizione in un Database costantemente aggiornato sul sito della Rete regionale malattie rare.

Le Disposizioni Nazionali e Regionali per l'organizzazione, il monitoraggio e l'aggiornamento della Rete per le malattie rare, sono consultabili attraverso l'area dedicata alle Norme di Riferimento.

Appendice I

TEST DEL DIGIUNO

INDICAZIONE

Test del digiuno diagnostico

E' il test che permette la diagnosi di CHI qualora non sia stato possibile raccogliere il campione critico in occasione di un'ipoglicemia spontanea.

Test del digiuno di sicurezza

E' il test utilizzato per valutare la diazossido-responsività e l'adeguatezza della terapia in atto.

Test del digiuno di guarigione

E' il test del digiuno utilizzato per valutare l'eventuale guarigione dopo intervento chirurgico o la possibilità di sospensione della terapia farmacologica.

MODALITÀ DI ESECUZIONE TEST DEL DIGIUNO DIAGNOSTICO

Il test richiede specifica expertise del personale medico-infermieristico e dovrebbe pertanto esser eseguito presso un Centro di Riferimento della Rete o concordato con Centro di Riferimento: il test può risultare di difficile esecuzione (è fondamentale la raccolta rapida del campione critico in reale ipoglicemia) e richiede capacità di gestione dell'ipoglicemia severa da parte del personale medico-infermieristico che esegue il test.

Preparazione all'esecuzione del test

Se possibile raccogliere esami ematici basali prima di eseguire il test:

- nel neonato: risultati dello Screening Neonatale Esteso e tossicologici su urine;
- in tutti i pazienti: emocromo, amilasi, alanino amino transferasi (ALT), aspartato aminotransferasi (ALT), gamma glutamil transferasi (GGT), lattico deidrogenasi (LDH), bilirubina totale e frazionata, creatinina, sodio, potassio, calcio, ormone tireostimolante (TSH), tiroxina (FT4), ormone adrenocorticotropo (ACTH), cortisolo, prolattina, fattore di crescita insulino simile (IGF1), ferritina, ammonio, creatina chinasi (CK), emogas venoso, esame urine; in aggiunta valutare anche il valore di emoglobina glicata (non nel neonato).

Il test deve essere eseguito previa posizionamento di un accesso venoso per l'eventuale necessità di infusione di soluzione glucosata 10% (2-5 ml/kg). Disponibilità carrello delle emergenze nelle vicinanze del letto del paziente.

E' fondamentale che il paziente si mantenga idratato durante l'esecuzione del test (favorire assunzione di acqua). Nel lattante < 6 mesi utilizzare NaCl al 0.22% per os (500ml acqua per preparazione iniettabile + NaCl 20 mEq pari a 40mEq/L). Se il paziente non beve a sufficienza, iniziare infusione soluzione fisiologica (NaCl) a velocità di mantenimento.

E' utile preparare prima dell'insorgenza di ipoglicemia e quindi all'inizio del test le provette per i diversi analiti da raccogliere. Verificare la possibilità di analizzare tutti gli analiti necessari del campione critico con il proprio

Laboratorio analisi e le modalità di conservazione dei campioni.
Uno dei Centri che analizza esami metabolici in Lombardia è l'Ospedale dei Bambini V. Buzzi di Milano, Laboratorio di Riferimento per lo Screening Neonatale (tel 02/57995129-5138, previo contatto e compilazione di modulistica). Tipo di provette per la raccolta esami metabolici presso tale Laboratorio:
- acidi grassi liberi non esterificati (NEFA): provetta per separare siero entro 30' con centrifuga e congelare,
- carnitina totale e acilcarnitine: provetta con eparina per separare plasma entro 30' con centrifuga e congelare ,
- acido βOH-butirrico: provetta per separare siero entro 30' con centrifuga e congelare,
- aminoacidemia plasmatica: provetta con eparina per separare plasma entro 30' con centrifuga e congelare,
- acidi organici urinari (urine raccolte entro 6 ore dall'episodio di ipoglicemia), segnalare volume e congelare.

Esecuzione del test
Il test consiste nel porre a digiuno il paziente (ora inizio test = ora inizio ultimo pasto) monitorando i valori di glicemia tramite glucometro, in particolare vanno determinati glicemia, chetonemia ed emogas capillare:
- ogni 3 ore finche' glucosio < 70 mg/dl,
- ogni 1-2 ore finche' glucosio < 60 mg/dl,
- ogni 30'-60' minuti finche' glucosio < 50 mg/dl.
Se con destrostix (dtx) si rilevi qualsiasi valore < 70 mg/dl, la rilevazione va ripetuta su un altro dito per conferma.
Sopra l'anno di vita, quando i valori di glicemia rilevati con glucometro sono inferiori a 50-60 mg/dl, va raccolto un campione di sangue da inviare tempestivamente in laboratorio per la misurazione della glicemia plasmatica per la conferma di ipoglicemia.

Durata test
Il digiuno ha una durata massima che dipende dall'età del paziente (8-48 ore), da concordare con il Centro di riferimento; in particolare ipotizzare la possibile insorgenza di ipoglicemia in base all'età del paziente e alla storia clinica in modo che la possibile ipoglicemia avvenga in un momento della giornata in cui l'evento sia più gestibile (ovvero cercare di evitare che l'evento ipoglicemico avvenga di notte o in un festivo).
Sospendere il test se:
- raggiunta durata massima concordata
oppure
- ipoglicemia confermata < 50 mg/dl**
oppure
- chetonemia maggiore o uguale a 2-2.5 mmol/l su due controlli previsti dal timing
oppure
- paziente sintomatico.
Al termine del test vengono raccolti campioni ematici ed urinari per il dosaggio di:
- glicemia, insulina e C-peptide, cortisolo, ACTH, ormone della crescita (provette analizzate rapidamente o adeguatamente conservate),
- emogasanalisi, ammonio, lattato, AST/ALT, acido urico, colesterolo totale e HDL, trigliceridi ,

- acidi grassi liberi non esterificati (NEFA), carnitina totale, acilcarnitine, acido βOH-butirrico, aminoacidemia plasmatica,
- esame urine completo ed acidi organici urinari (urine raccolte entro 6 ore dall'episodio di ipoglicemia).

Test al glucagone

Da effettuarsi al termine del test del digiuno/dopo raccolta campione critico in ipoglicemia spontanea, solo in caso di ipoglicemia e chetonemia < 2.5 mmol/l :

- somministrare ev/im 1 mg ,
- prima di somministrare il farmaco verificare che dtx sia ancora < 50mg/dl, se e' risalita aspettare e ripetere dtx finche' < 50mg/dl,
- eseguire prelievi ai tempi 0'- 10' – 20' – 30'- 40' dosando glicemia di laboratorio,
- eseguire in contemporanea glicemia da dtx; se non si ottiene adeguata risalita della glicemia al tempo 10-20' correggere con glucosata ev 10% (entità risalita e tempistiche da concordare con il Centro di riferimento).

In caso si perda l'accesso venoso è possibile effettuare glucagone im e determinazione glicemia con dtx.

MODALITÀ DI ESECUZIONE TEST DEL DIGIUNO DI SICUREZZA

Preparazione all'esecuzione del test

Non necessari esami basali prima del test.

Il test deve essere eseguito previa posizionamento di un accesso venoso per l'eventuale necessità di infusione di soluzione glucosata 10% (2-5 ml/kg).

E' fondamentale che il paziente prosegua la terapia farmacologica in atto (ad es. diazossido) e si mantenga idratato durante l'esecuzione del test (favorire assunzione di acqua). Nel lattante < 6 mesi utilizzare NaCl al 0.22% per os (500 ml acqua per preparazione iniettabile + NaCl 20 mEq pari a 40mEq/L). Se il paziente non beve a sufficienza, iniziare infusione soluzione fisiologica a velocità di mantenimento.

Non sono necessari prelievi al termine del test.

Esecuzione del test

Il test consiste nel porre a digiuno il paziente (ora inizio test = ora inizio ultimo pasto) monitorando i valori di glicemia tramite glucometro, in particolare vanno determinati glicemia e chetonemia. Se con dtx rilevi qualsiasi valore < 70 mg/dl, il dtx va ripetuto su un altro dito per conferma.

Durata test

Il digiuno ha una durata massima che dipende dall'età del paziente (9-18 ore).

Determinare glicemia e chetoni ogni 3 ore finche' glicemia < 70mg/dl (se riscontro di glu < 70mg/dl ripetere dtx su un altro dito per confermare).

Sospende il test per:

- durata per eta' ,
- valore di glicemia < 70 mg/dl ,

- chetonemia > 2.5 mmol/l per due determinazioni successive.

Interpretazione

Si considera la terapia in atto adeguata se mantiene glicemia > 70mg/dl per la durata del test o in caso di rialzo di chetoni (chetonemia > 2 mmol/l) anche in caso di ipoglicemia concomitante.

Se insorgenza di ipoglicemia non chetotica prima del termine del test si deve riconsiderare la terapia in atto (ad es. aumentare la dose di diazossido e ripetere il test dopo 5 giorni; se dose gia' massima il paziente viene definito non responsivo al diazossido).

MODALITÀ DI ESECUZIONE TEST DEL DIGIUNO DI GUARIGIONE

Preparazione all'esecuzione del test

Non necessari esami basali prima del test.

Il test deve essere eseguito previa posizionamento di un accesso venoso per l'eventuale necessità di infusione di soluzione glucosata 10% (2-5 ml/kg).

E' fondamentale che il paziente abbia sospeso la terapia con diazossido da almeno 5 giorni/abbia ripreso adeguata alimentazione dopo intervento chirurgico di pancreasectomia parziale; inoltre come per gli altri test del digiuno è fondamentale che si mantenga idratato durante l'esecuzione del test. Nel lattante < 6 mesi utilizzare NaCl al 0.22% per os (500ml acqua per preparazione iniettabile + NaCl 20 mEq pari a 40mEq/L). Se il paziente non beve a sufficienza, iniziare infusione soluzione fisiologica a velocità di mantenimento.

Preparare le provette per il prelievo al termine del test.

Esecuzione del test

Il test consiste nel porre a digiuno il paziente (ora inizio test = ora inizio ultimo pasto) monitorando i valori di glicemia tramite glucometro, in particolare vanno determinati glicemia e chetonemia:

- ogni 3 ore finche' glucosio < 70 mg/dl,
- ogni ora finche' glucosio < 60 mg/dl,
- ogni 30 minuti finche' glucosio < 50 mg/dl.

Se con dtx rilevi qualsiasi valore < 70 mg/dl, il dtx va ripetuto su un altro dito per conferma.

Durata test

Il digiuno ha una durata massima che dipende dall'età del paziente (18-48 ore).

Sospendere il test se:

- raggiunta durata massima per eta'

oppure

- ipoglicemia confermata < 50mg/dl

oppure

- chetonemia maggiore o uguale a 2.5 mmol/l su due controlli previsti dal timing

oppure

- paziente sintomatico.

Alla sospensione del test effettuare prelievo ematico per: glicemia, insulina, c-peptide.

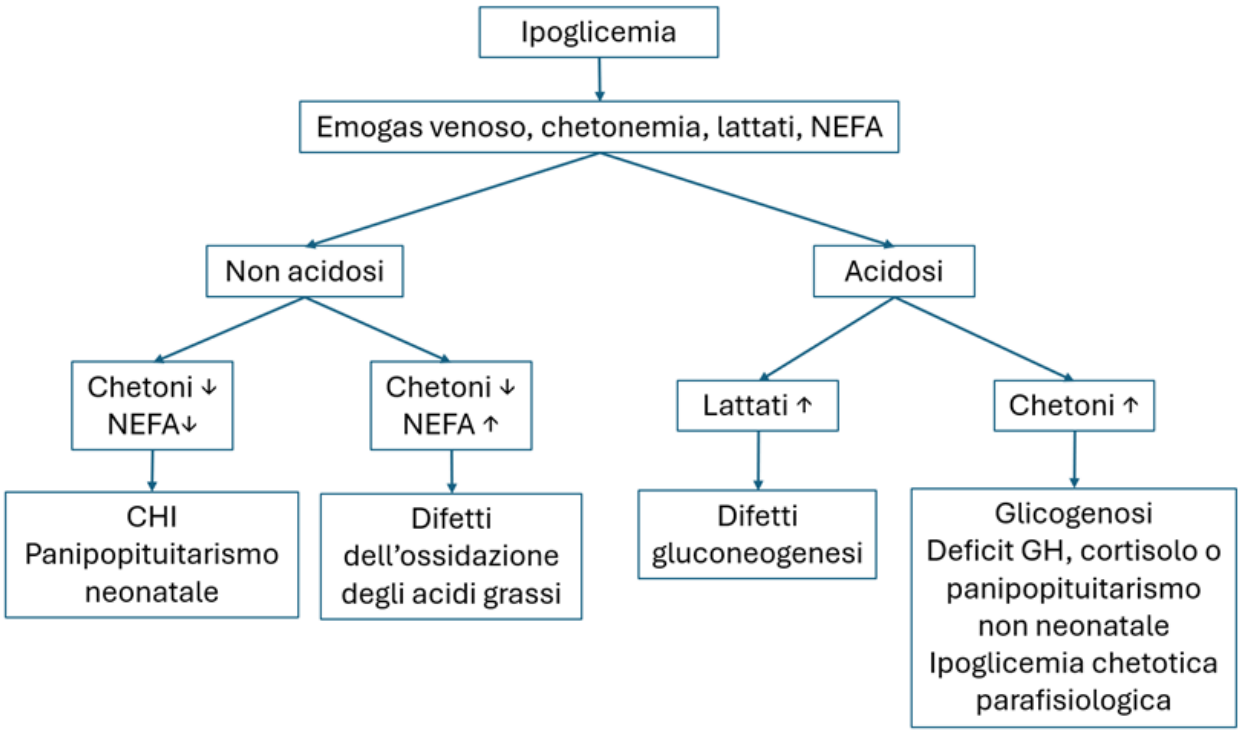
Alla sospensione effettuare test al glucagone se glicemia < 50 mg/dl e chetoni < 2.5 mmol/l.

Interpretazione

Guarigione se glicemia > 70 mg/dl per la durata indicate per eta' (è sicuro interrompere terapie farmacologiche e dimettere il paziente se la glicemia si è mantenuta > 70mg/dl per almeno 9 -12 ore) oppure ipoglicemia chetotica > 2.5 mmol/l oppure ipoglicemia chetotica non responsiva a glucagone.

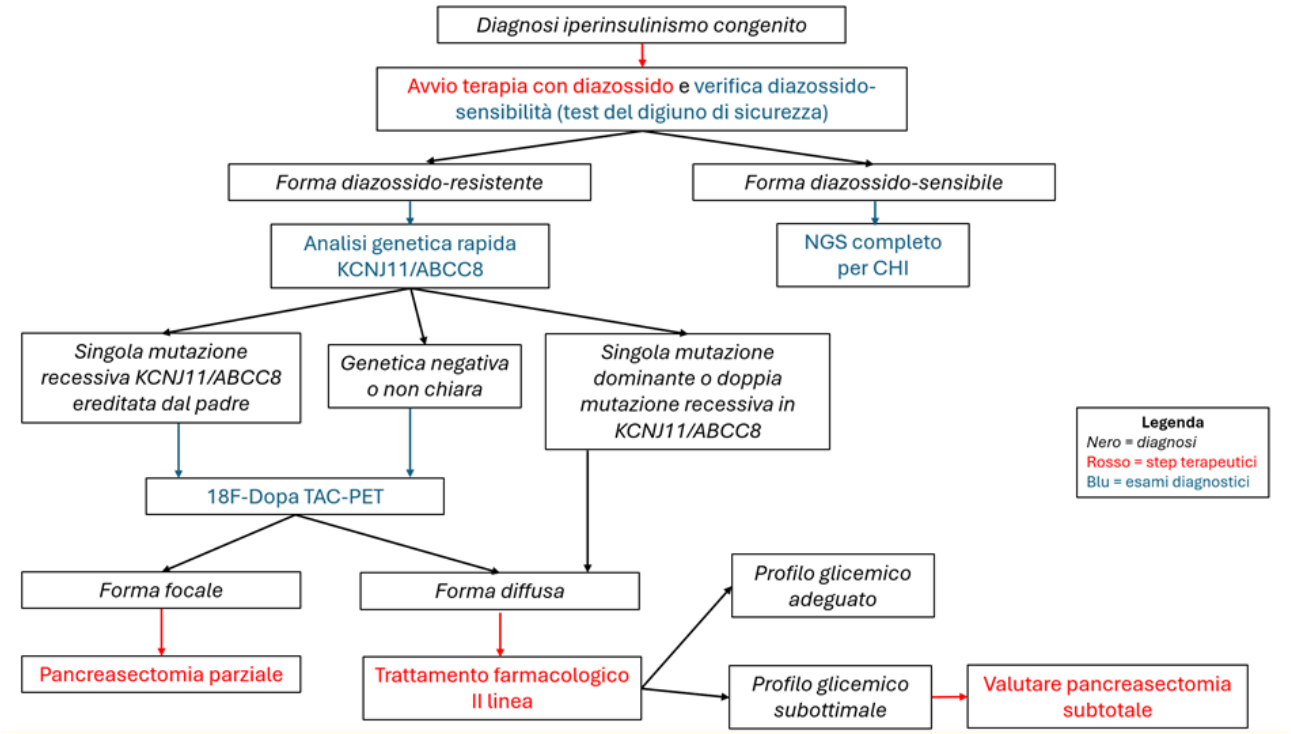
Appendice II

DIAGNOSI DIFFERENZIALE



Appendice III

FLOW CHART DIAGNOSTICO-TERAPEUTICA



Appendice IV

PIANO DI EMERGENZA IPERINSULINISMO CONGENITO: ETA' < 12 MESI

Informativa per pazienti e genitori

Clicca qui:

(per poter visualizzare l'allegato, è necessario scaricare il PDTA sul proprio PC)

Appendice V

PIANO DI EMERGENZA IPERINSULINISMO CONGENITO: ETA' > 12 MESI

Informativa per pazienti e genitori

Clicca qui:

(per poter visualizzare l'allegato, è necessario scaricare il PDTA sul proprio PC)

Bibliografia essenziale

De Leon DD, Arnoux JB, Banerjee I, Bergadá I, Bhatti T, Conwell LS, et al.
International guidelines for the diagnosis and management of hyperinsulinism.
Horm Res Paediatr (2024) 97 (3): 279–298.

Shaikh MG, Lucas-Herald AK, Dastamani A, Salomon Estebanez M, Senniappan S, Abid N, et al.
Standardised practices in the networked management of congenital hyperinsulinism: a UK national collaborative consensus.
Front Endocrinol (Lausanne). 2023 Oct 30;14:1231043.

Cuff H, Lord K, Ballester L, Scully T, Stewart N, De Leon DD .
The use of lanreotide in the treatment of Congenital Hyperinsulinism.
J ClinEndocrinolMetab 2022 Jul 14;107(8):e3115-e3120.

Barsi A, Beke A, Sármán B.
Case report: a particularly rare case of endogenous hyperinsulinemic hypoglycemia complicated with pregnancy treated with short-acting somatostatin analog injections
Front Endocrinol (Lausanne) 2022 Sep 15:13:964481.

Brar PC, Heksch R, Cossen K, De Leon DD, Kamboj MK, Marks SD, et al.
Management and appropriate use of diazoxide in infants and children with Hyperinsulinism.
J Clin Endocrinol Metab. 2020 Dec 1;105(12):dgaa543.

van der Steen I, van Albada ME, Mohnike K, Christesen HT, Empting S, Salomon-Estebanez M, et al.
Multicenter experience with long-acting somatostatin analogues in patients with Congenital Hyperinsulinism.
Horm Res Paediatr 2018;89(2):82-89.

Geilswijk M, Andersen LL, Frost M, Brusgaard K, Beck-Nielsen H, Frederiksen AL, et al.
Octreotide therapy and restricted fetalgrowth: pregnancy in familial hyperinsulinemic hypoglycemia.
Endocrinol Diabetes Metab Case Rep. 2017 Feb 15:2017:16-0126.

Thornton PS, Stanley CA, De Leon DD, Harris D, Haymond MW, Hussain K, et al.
Recommendations from the Pediatric Endocrine Society for evaluation and management of persistent iypoglycemia in neonates, infants, and children.
J Pediatr. 2015 Aug;167(2):238-45.

Kishnani PS, Austin SL, Abdenur JE, Arn P, Bali DS, Boney A, et al.; American College of Medical Genetics and Genomics.
Diagnosis and management of glycogen storage disease type I: a practice guideline of the American College of

Medical Genetics and Genomics.
Genet Med. 2014 Nov;16(11):e1.

O Skajaa G, Mathiesen ER, Iyore E, Beck-Nielsen H, Jimenez-Solem E, Damm P.
Poor pregnancy outcome after octreotide treatment during pregnancy for familial hyperinsulinemic hypoglycemia: a case report.
BMC Res Notes. 2014 Nov 17:7:804.

Linee guida SINPE , Società Italiana Nutrizione Enterale e Parenterale, 2020.

Redazione a cura degli specialisti dei Centri di Riferimento
della Rete Regionale Malattie Rare - Lombardia
Data prima edizione Dicembre 2024

Per l'elenco completo dei partecipanti al progetto consulta il documento
*" **Composizione Gruppo di lavoro** "*

Per ulteriori informazioni:
Web: http://malattierare.marionegri.it - E-mail: raredis@marionegri.it
Telefono: 035-4535304

Riferimenti bibliografici

I contenuti del presente documento possono essere utilizzati citando la fonte originale:
Percorso Diagnostico, Terapeutico e Assistenziale (PDTA) relativo a:
IPERINSULINISMI CONGENITI - RCG061
A cura degli specialisti della Rete Regionale per le Malattie Rare - Lombardia
Data prima edizione Dicembre 2024
https://malattierare.marionegri.it/index.php/pdta-schede