

Sindromul Hamartomului Hipotalamic

Cunoscut și ca: HH

Prezentare generală

Hamartroamele hipotalamice (HH) sunt leziuni care apar în regiunea ventrală hipotalamică. Sindromul este frecvent asociat cu un spectru de simptome clinice, endocrinologice și comorbidități psihosociale, inclusiv epilepsie refractară, pubertate precoce și comportamente de furie. În plus, sindromul HH poate include evoluția unei encefalopatii epileptice cu regresia dezvoltării, comorbidități psihiatrice și comportamentale. Tulburările neuropsihologice, ale somnului și endocrine sunt, de asemenea, frecvente. În cazul majorității, crizele inițiale sunt crize gelastice și încep devreme pe parcursul vieții, adesea la mai puțin de 1 an, și sunt dificil de recunoscut. Convulsiile gelastice reprezintă cel mai specific simptom asociat cu HH și apar sub forma unui râs (adesea fără veselie) sau chicoteli pe care individul nu le poate controla și se întâmplă fără niciun factor declanșator evident. La cei foarte mici, ele sunt adesea confundate cu colici sau reflux. De obicei, apar zilnic, iar pentru unii pot exista sute pe zi. Simptomele epilepsiei se schimbă progresiv, cu apariția altor tipuri de crize, cum ar fi cele de tip absențe atipice, crize tonico-clonice focale și generalizate, precum și atacuri de cădere. Adesea, abia după manifestarea acestor tipuri de crize atipice se descoperă un HH. Pentru multe persoane, procesul de a obține un diagnostic corect poate dura luni sau ani. Realizarea precoce a unui diagnostic precis este esențială, iar intervenția chirurgicală este adesea recomandată precoce în planul de tratament, mai degrabă decât o atitudine de tipul "așteptam și vedem".

Incidență și prevalență

Prevalența epilepsiei în HH este estimată la 1 la 200.000 copii, cu un număr ușor mai mare de indivizi de sex masculin decât de sex feminin. Această estimare, care poate fi scăzută, deoarece HH este greu de detectat, sugerează că în lume există aproximativ 30.000 de persoane care trăiesc cu HH. Aproximativ 5% din toate cazurile de HH sunt asociate cu sindromul Pallister-Hallister. Este probabil să existe persoane cu epilepsie la care sindromul rămâne nedagnosticat sau diagnosticat eronat.

Etiologia

Etiologia nu este încă pe deplin înțeleasă, dar se suspectează că factorii genetici contribuie la aceasta. Un studiu de mare amploare a raportat o anomalie a genei de tipul "sonic hedgehog" (de exemplu, GLI3, PRKACA) la aproximativ o treime (~ 37%) dintre cazurile sporadice, nesindromice. În cele mai multe cazuri sindromice (cu sindromul Pallister-Hall), în care

testarea moleculară este efectuată, se constată ca o anomalie genetică în gena GLI3 este cauza. Există dovezi emergente că gena cilia (de ex. DYNC2H1) poate, de asemenea, cauza HH într-o minoritate dintre cazuri, iar cercetările privind genele cilia sunt în curs de desfășurare. Acest lucru poate însemna că HH ar putea fi în cele din urmă reconceptualizată ca o ciliopatie. Se recomandă consilierea genetică pentru toate cazurile Pallister-Hall, în cazul în care anomalia GLI3 poate fi transmisă de la un părinte la copil. Acesta nu este recomandată în prezent pentru cazurile nesindromice, însă acest lucru se poate schimba în funcție de cercetările ulterioare privind anomaliile genei cilia, deoarece cel puțin unele dintre acestea pot fi transmise. În ambele grupe (nesindromice sau sindromice) de copii cu HH, determinarea cauzei genetice subiacente poate avea implicații pentru viitoarele abordări terapeutice.

Diagnosticarea HH

Evaluarea diagnostică a HH rămâne o provocare. Din cauza profunzimii leziunii, EEG-ul scalpului poate fi normal, fără a evidenția prezența unei anomalii interictale; chiar și un EEG de suprafață regulat în timpul unei crize poate fi dificil de localizat sau poate avea un pattern inelator deoarece în momentul în care activitatea electrică ce determină convulsia părăsește HH și se îndreaptă către suprafața creierului, EEG nu poate "vedea" de unde a pornit activitatea electrică inițial. Hamartomul poate fi, de asemenea, dificil de identificat pe imagistică din cauza dimensiunilor sale mici și a localizării sale, chiar și de către neuroradiologii experimentați, care pot fi mai obișnuiți să caute leziuni anatomice în cortex, locația mai tipică a debutului convulsiilor, mai degrabă decât în regiunile subcorticale. Un RMN cerebral de înaltă rezoluție de 3 Tesla cu protocol specific epilepsiei, inclusiv un protocol 3D T1 cu tăiere subțire ($\leq 1\text{mm}^3$ voxel) secvențe ponderate, secvențe ponderate T2 și secvențe FLAIR (minim două planuri, mai bine 3D) este recomandat pentru a identifica un HH. Tehnicienii IRM folosesc adesea următorii parametri de secvență de protocol:

- 3D T1W SPGR, voxelii izotropi axiali de 0,9 mm.
- Sag T1W- TE min; felie de 3 mm, decalaj de 0,5 mm; FOV 20 cm
- Sag T2W (FSE)- felie de 2 mm, fără decalaj; FOV 20cm
- Cor T2W (FSE)- 2 mm de felie fără spațiu; FOV 16 cm
- Cor T1W- 3D SPGR; felie de 2mm; FOV 24cm- reconfigurare pentru axială
- Axial T2W(FSE)- imagistica cerebrala de rutină

Interpretarea acestor imagini necesită adesea o expertiză specifică, de obicei mai ușor de obținut în centrele specializate

în epilepsie pediatrică.

Vârsta de debut a crizelor

Vârsta de debut este, de obicei, mai mică de un an pentru crizele de tip gelastic, iar între doi și șapte ani pentru convulsiile focale suplimentare, ambele fiind adesea refractare la tratamentul medical.

Tipuri de crize la prezentare

Crizele gelastice sunt aproape întotdeauna prima manifestare de tip convulsiv a HH. Majoritatea indivizilor nu se simt fericiți și, de fapt, pot simți anxietate și panică atunci când sunt forțați să râdă la momente nepotrivite. Alte trăsături comune ale unei crize gelastice sunt:

- Persoana poate părea speriată sau chiar poate avea o privire care sugerează panică sau teamă.
- Poate apărea, de asemenea, o senzație neplăcută în stomac (fluturi), o senzație ca de gădilătură în piept sau dureri de cap. Pocrirea buzelor sau înghițirea frecventă pot fi observate.
- Ochii pot părea goi și se pot mișca în sus și într-o parte.
- Adesea există un zâmbet ușor care pare puțin forțat, râs sau mormăieli care par neobișnuite sau nepotrivite în acel moment.
- Poate fi declanșat de zgomote puternice sau de acțiuni bruște.
- Apar adesea în momentul în care individul adoarme.

Aceste crize pot apărea de mai multe ori pe zi. În unele cazuri, peste 100 pe zi. Criza se poate prezenta în mod asimetric, cu grimasă mai puternică apărând pe partea contralaterală a feței față de poziția HH din cel de-al treilea ventricul. Uneori, plânsul poate fi observat- criza de plâns (dacristice).

Cum se schimbă tipurile de crize în timp

Convulsiile evoluează adesea incluzând crize focale cu afectarea conștientiei și acestea pot semăna cu cele observate în cazul tulburărilor temporale- epilepsia lobului temporal. Pot apărea, de asemenea, crize generalizate, inclusiv absențe atipice, tonice, atonice și tonico-clonice generalizate. Spasmele epileptice sunt observate ocazional.

Tratament

Medicamentele anticonvulsivante (ASM), deși sunt necesare pentru a reduce riscurile unor crize prelungite, nu sunt de obicei eficiente și trebuie evitată supratratarea. În prezent,

există mai multe opțiuni chirurgicale pentru HH; deconectarea sau ablația este cea mai bună opțiune chirurgicală din punct de vedere obiectiv. Abordarea chirurgicală care trebuie utilizată se bazează pe localizare, dimensiune și atașarea hamartomului. Abordările includ radiochirurgie Gamma Knife, termocoagularea stereotactică cu radiofrecvență, terapia cu laser ghidată prin RMN, rezecția endoscopică și transcalosal. Termoablația cu ultrasunete focalizate ghidată prin RMN se află în prezent în teste clinice pentru HH. Intervenția chirurgicală adecvată poate obține un control total sau parțial al crizelor, dar este posibil să nu determine și regresul encefalopatiei.

Comorbidități

HH este asociată cu un profil de comorbiditate variabil care include afectarea neurodezvoltării, a comportamentului, endocrină și psihiatrică. Pubertatea precoce se prezintă la aproximativ o treime dintre cazuri- și este adesea indiciul care indică diagnosticul. Comorbidități psihiatrice există la peste 50% dintre copii. Atacurile de furie, precum și comportamentul agresiv mai puțin sever și deficitul de atenție, sunt frecvente. Tulburările cognitive sunt, de asemenea, frecvente, iar acestea par a fi progresive în jumătate din cazuri. Având în vedere relația aparentă între debutul epilepsiei și tulburările neurocognitive, sindromul este considerat o encefalopatie epileptică.

Analizați impactul convulsiilor, medicamentelor și comorbidităților asupra:

- Bunăstării generale și a activităților zilnice
- Sănătății mintale
- Sănătății fizice
- Independenței
- Comportamentului

Oferiți pacientului și/sau persoanei care îl îngrijește:

- Acces la o echipă multidisciplinară, inclusiv specialitate de neurologie, endocrinologie, neuropsihologie și neurochirurgie cu experiență în diagnosticarea și tratarea formelor rare de epilepsie;
- Consiliere genetică;
- Consiliere privind SUDEP și gestionarea riscurilor;
- Cerințe de sprijin pentru pacienți, îngrijitori și angajatori (evaluare neuropsihologică, orientare, potențial psihiatric psihiatric).



Autori: Authors: Cross JH, Kerrigan J, Régis J, Hildebrand MS, Curry D, Boerwinkle V, Berl M, Jacobs-Levan J, Berkovic S, Gaillard WD, Arzimanoglu A, Oatman O, Schulze-Bonhage A, Shirozu H, Wu J, Soeby L, Webster E, Jensen K, Ranson K, Nott E UCL Great Ormond Street Institute of Child Health, London, UK*, BNI and Phoenix Children's Hospital, Timone University Hospital, The University of Melbourne, Texas Children's Hospital, Children's National Medical Center Washington DC, Alberta Children's Hospital, George Washington University, University Hospitals of Lyon, France and Barcelona Children's Hospital San Juan de Dios, Spain*, University Hospital Freiburg*, Nishi-Niigata Chuo National Hospital, St Joseph's Hospital and Medical Center, Hope for Hypothalamic Hamartomas, Hope for Hypothalamic Hamartomas-UK*. *Members of the ERN EpiCARE

Sprijinul acordat de Comisia Europeană pentru producerea acestei publicații nu constituie aprobarea conținutului care reflectă doar opiniile autorilor, iar comisia nu poate fi considerată responsabilă pentru orice acțiune ce poate rezulta din informațiile conținute în această broșură.

Sindromul Hamartomului Hipotalamic

Cunoscut și ca: HH

Prezentare generală

Hamartomul hipotalamic (HH) este o tumoră sau o leziune rară a hipotalamusului, prezentă încă de la naștere. Hamartomul hipotalamic poate fi dificil de diagnosticat și chiar mai dificil de tratat. HH poate provoca multe tipuri de convulsii, precum și alte simptome. Tipul caracteristic de convulsii este reprezentat de convulsiile de tip gelastic- episoade de necontrolate, adesea fără veselie, de răs. În copilărie, convulsiile de tip gelastic pot fi confundate cu episoade de reflux sau de colici. Deoarece HH este rară, nu este considerată a fi o cauză frecventă de întârziere a dezvoltării; cu toate acestea, sugarii și copiii mici cu HH pot rata unele achiziții de dezvoltare, pe partea de vorbire, mers și pe partea cognitivă. Diagnosticarea inițială a crizelor poate fi dificilă, deoarece simptomatologia nu este neapărat considerată a fi convulsie la început. Cel mai sugestiv indiciu clinic pentru diagnostic este reprezentat de episoadele stereotipe, repetitive, de scurtă durată de răs neașteptat. Diagnosticul poate fi, de asemenea, dificil deoarece testele EEG (electroencefalografice) par adesea normale sau arată modificări minore sau constatări anormale nespecifice la copiii în stadiile incipiente, iar RMN-urile necesită un protocol specific pentru a se concentra pe zona creierului în care sunt prezente HH-urile. Hamartomurile sunt considerate benigne, ceea ce înseamnă că, de obicei, nu cresc în dimensiune.

Cât de frecvent este Hamartomul hipotalamic?

În timp ce numărul exact de persoane cu hamartomuri hipotalamice nu este cunoscut, se estimează că HH apare la 1 din 200.000 de copii și adolescenți din întreaga lume. Această estimare, care poate fi fals scăzută, deoarece HH este greu de detectat, sugerează că există aproximativ 30.000 de persoane în lume care trăiesc cu HH.

Care sunt cauzele sindromului HH?

Nu se cunoaște încă o cauză în toate cazurile de HH, dar se crede că factorii genetici contribuie la multe dintre ele. Un mic procent de copii cu HH moștenește afecțiunea de la un părinte (cunoscut sub numele de "sindromul Pallister-Hall"). Testarea genetică a acestor pacienți relevă anomalii ale genei GLI3, care furnizează semnale importante pentru celule în timpul dezvoltării. Pentru majoritatea cazurilor de HH care nu sunt moștenite de la un părinte, ci apar la întâmplare la copil (cunoscut sub numele de "HH nesindromică"), s-a demonstrat că aproximativ o treime dintre acestea prezintă, de asemenea, o anomalie în gena GLI3 sau într-o genă înrudită cu GLI3, cu o funcție similară în timpul dezvoltării. Anomalii în alte

tipuri de gene pot cauza HH și există cercetări active în curs de desfășurare pentru a găsi aceste. Se bănuiește că acestea pot include gene importante pentru funcția structurilor asemănătoare firului de păr (cunoscute sub numele de "cili") care se proiectează de la suprafața celulelor. Defectele în aceste gene ale cililor perturbă funcționarea și dezvoltarea normală și au fost deja asociate cu peste 30 de boli umane (cunoscute sub numele de "ciliopatii"), și este probabil ca HH să fie o boală ciliopatică. Consilierea genetică este recomandată pentru toate persoanele cu sindromul Pallister-Hall în cazul în care anomalia genei GLI3 a fost transmisă de la un părinte la copil, deoarece aceeași anomalie poate fi transmisă și altor copii. În prezent, nu este recomandată pentru cazurile nesindromice, însă acest lucru s-ar putea schimba în funcție de cercetările ulterioare privind anomaliile genei cililor deoarece se știe că cel puțin unele dintre acestea se transmit și la copii. Determinarea cauzei genetice care stă la baza apariției HH poate duce la dezvoltarea de noi tratamente.

Când apar primele simptome?

Convulsiile gelastice - sau de răs-reprezintă, de obicei, primul indicator al HH. Convulsiile gelastice apar adesea în copilărie și pot să nu fie recunoscute ca fiind crize timp de ani de zile din cauza modului în care arată. Crizele de tip gelastic sunt numite astfel deoarece pot arăta ca niște crize de ras necontrolat sau chicoteli necontrolate și adesea neînsoțite de veselie. Adesea, odată ce părinții aud o descriere a unei crize de tip gelastic, aceștia își dau seama că au fost astfel sic a se întâmplă de ceva timp. Adesea, crizele nu sunt recunoscute până când apare un alt tip de criză. Persoanele pot avea, de asemenea, tulburări de învățare, dizabilități de învățare, întârzieri în dezvoltare, izbucniri emoționale sau episoade de furie, sau probleme cognitive care încep în copilăria timpurie.

Care sunt tipurile de convulsii observate în sindromul HH?

Convulsiile gelastice reprezintă aproape întotdeauna prima manifestare convulsivă de HH. Convulsiile de tip gelastic debutează în copilărie la mai mult de o treime dintre indivizi. Acestea sunt adesea forțate și persoana nu le poate opri din producere. Majoritatea persoanelor nu se simt fericite și, de fapt, pot simți anxietate și panică atunci când sunt forțați să râdă la momente nepotrivite. Alte trăsături comune ale unei crize gelastice sunt:

- Persoana poate părea speriată sau chiar privirea lor poate indica panică sau frică.
- Poate exista, de asemenea, o senzație neplăcută în stomac

(fluturi), o senzație ca de gădilătură în piept sau dureri de cap. Pocnirea buzelor sau înghițire frecventă pot fi observate.

- Persoana se poate holba. Ochii ei pot părea goi și se pot mișca în sus și într-o parte.
- Adesea există un zâmbet ușor care pare puțin forțat și pot apărea și râs sau mormăieli care par neobișnuite sau nepotrivite în acel moment.
- Convulsiile gelastice pot fi declanșate de zgomote puternice sau de o acțiune bruscă.
- Aceste crize pot apărea de mai multe ori pe zi; în unele cazuri, de sute de ori pe zi.

Alte tipuri de crize (vezi mai jos), declanșate de HH, apar mai târziu.

Cum se poate schimba epilepsia în timp?

Evoluția spre epilepsie necontrolată apare de obicei între vârstele cuprinse între 4 și 10 ani. Convulsiile pot fi atât de tip focal, cât și de tip generalizat. Convulsiile focale cu afectarea conștientiei (anterior numite crize parțiale complexe) implică în mod obișnuit privirea fixă, pierderea conștientiei și mișcări automate ale feței și ale membrilor. Convulsiile generalizate includ crizele de absență, atonice, tonice și tonic-clonice.

Este sindromul HH legat de orice alte sindroame sau afecțiuni?

Sindromul Pallister-Hall (o afecțiune genetică care poate include degete supranumerare la mâini sau la picioare, modificări ale funcției hormonale și modificări ale modului în care se dezvoltă alte părți ale corpului).

Ce alte probleme în afară de epilepsie afectează persoanele cu sindromul HH?

- Probleme cognitive, cum ar fi modificări ale gândirii, memoriei sau atenției;
- Episoade bruște de furie (numite furie hipotalamică);
- Alte tipuri de modificări ale dispoziției sau ale comportamentului;
- Probleme endocrine, în special pubertate precoce.

Care sunt opțiunile de tratament pentru sindromul HH?

În Convulsiile la persoanele cu HH adesea nu răspund bine la medicamentele anticonvulsivante (ASM). Deși prescrierea

de ASM este indispensabilă, trebuie evitată supratratarea. Tratamentul se concentrează acum fie pe deconectarea hamartomului, fie pe ablația (distrugerea) sau îndepărtarea acestuia, controlul sau eliminarea convulsiilor și oprirea declinului funcției cognitive.

Ce tipuri de intervenții chirurgicale sunt disponibile?

Tipul de intervenție chirurgicală recomandat este ales pe baza unui număr de factori, cum ar fi dimensiunea și localizarea hamartomului, frecvența crizelor și funcția cognitivă. Un hamartom de mari dimensiuni de obicei necesită intervenții chirurgicale în diferite faze sau o abordare combinată. Tratamentele chirurgicale pot include terapia cu laser ghidată prin RMN, radiochirurgie Gamma Knife, termocoagulare stereotactică cu radiofrecvență, rezecția endoscopică și rezecția transcallosală. Este important ca echipele clinice și neurochirurgicale să aibă experiență în tratarea pacienților cu HH.

Cine ar trebui să facă parte din echipa medicală?

Gestionarea provocărilor necesită adesea o echipă de medici specialiști, inclusiv neurologi sau epileptologi, neurochirurghi, neuropsihologi, endocrinologi și pediatri. Aceștia pot fi incluși în cadrul unor programe specializate pentru epilepsie - centre de epilepsie.

Patient groups

Hope for Hypothalamic Hamartomas

www.hopeforhh.org / info@hopeforhh.org



Contact: Spitalul Clinic de Psihiatrie "Prof. Dr. Al. Obregia" - Centrul de expertiza de Boli Rare Neurologice Pediatriche oseaua Berceni 10, București 041914

<https://spital-obregia.ro/>

<https://bolirare-obregia.ro/>

0770 419 542

.....

Autori: Authors: Cross JH, Kerrigan J, Régis J, Hildebrand MS, Curry D, Boerwinkle V, Berl M, Jacobs-Levan J, Berkovic S, Gaillard WD, Arzimanoglou A, Oatman O, Schulze-Bonhage A, Shirozu H, Wu J, Soeby L, Webster E, Jensen K, Ranson K, Nott E UCL Great Ormond Street Institute of Child Health, London, UK*, BNI and Phoenix Children's Hospital, Timone University Hospital, The University of Melbourne, Texas Children's Hospital, Children's National Medical Center Washington DC, Alberta Children's Hospital, George Washington University, University Hospitals of Lyon, France and Barcelona Children's Hospital San Juan de Dios, Spain*, University Hospital Freiburg*, Nishi-Niigata Chuo National Hospital, St Joseph's Hospital and Medical Center, Hope for Hypothalamic Hamartomas, Hope for Hypothalamic Hamartomas-UK*. *Members of the ERN EpiCARE

Sprrijinul acordat de Comisia Europeana pentru producerea acestei publicatii nu constituie aprobarea continutului care reflecta doar opiniile autorilor, iar comisia nu poate fi considerata responsabila pentru orice actiune ce poate rezulta din informatiile continute in aceasta brosură.

