

Sindrom hamartoma hipotalamusa

Ostali nazivi uključuju: HH (engl. Hypothalamic Hamartoma Syndrome), sindrom HH

Pregled

Hamartomi hipotalamusa (HH) su lezije koje se pojavljuju u ventralnoj hipotalamičkoj regiji. Sindrom je često povezan sa spektrom kliničkih, endokrinoloških i psihosocijalnih komorbiditeta uključujući tvrdokornu epilepsiju, preuranjeni pubertet i bijesna ponašanja. K tomu, sindrom HH može uključivati i razvoj epileptične encefalopatije s razvojnim nazadovanjem i komorbiditetima poremećaja ponašanja.

Učestali su i poremećaji spavanja kao i neuropsihološki i endokrini poremećaji. Za većinu oboljelih, početni epileptični napadaji su gelastički koji se pojavljuju u vrlo ranoj dobi, najčešće u prvoj godini života i teško su prepoznati. Gelastički napadaji su najučestaliji specifični simptomi povezani sa sindromom HH, a pojavljuju se kao smijeh (često neveseo, neraspoložen) ili hihotanje koje pojedinac ne može kontrolirati te se događaju bez očitih provocirajućih čimbenika. Kod jako male djece često se pogrešno interpretiraju i zamjenjuju za kolike ili refluks. Uglavnom se pojavljuju svakodnevno, a kod nekih i na stotine puta na dan. Epileptični simptomi se progresivno mijenjaju, s pojavom drugih vrsta napadaja poput atipičnih apsansa, žarišnih ili generaliziranih toničko-kloničkih i atoničkih napadaja. Često se sindrom HH otkriva tek kada se manifestiraju i druge vrste epileptičnih napadaja. Za velik broj oboljelih, proces postavljanja ispravne dijagnoze može potrajati mjesecima ili godinama. Postizanje rane, ispravne dijagnoze je ključno za kiruršku intervenciju i često se preporučuje rano u planu liječenja uz izbjegavanje pristupa „čekanja i praćenja“.

Incidencija i prevalencija

Prevalencija epilepsije kod oboljelih od sindroma HH se procjenjuje na 1:200 000 djece s nešto većom učestalosti kod dječaka u odnosu na djevojčice. Ova procjena, koja je možda niska s obzirom na to da je sindrom HH teško uočiti, sugerira da je u svijetu oko 30 000 osoba koje žive sa sindromom HH.

Oko 5% svih slučajeva sindroma HH je povezano s Pallister-Hall sindromom. Velika je vjerojatnost da ima osoba s epilepsijom kojima sindrom nije dijagnosticiran ili je pogrešno dijagnosticiran.

Etiologija

Etiologija nije još u potpunosti razumljiva, ali se sumnja na doprinos genskih čimbenika. Jedno veliko istraživanje je izvijestilo o abnormalnostima *Sonic Hedgehog* gena (npr. GLI3, PRKACA) kod trećine (~37%) sporadičnih, ne-sindromskih slučajeva. U većini slučajeva s Pallister-Hall sindromom, kod kojih je izvršeno molekularno testiranje, pronađene su genske abnormalnosti GLI3 gena kao uzroci bolesti. Novi dokazi sugeriraju da abnormalnosti cilija gena (npr. DYNC2H1) također mogu uzrokovati sindrom HH u značajnom, ali manjem

broju oboljelih. Istraživanja o cilija genima su u tijeku. Ovo može značiti da će se sindrom HH u konačnici interpretirati kao ciliopatija. Gensko savjetovanje se preporučuje za sve slučajeve Pallister-Hall sindroma kod kojeg se abnormalnosti GLI3 gena mogu prenijeti s roditelja na dijete. Trenutno nije preporučeno za ne-sindromske slučajeve, međutim to bi se moglo promijeniti ovisno o budućim istraživanjima abnormalnosti cilija gena kako se neke od njih mogu naslijediti. U obje skupine (ne-sindromski ili sindromski) djece sa sindromom HH, određivanje osnovnog genskog uzroka će možda imati implikacije za buduće pristupe liječenja.

Dijagnoza

Dijagnostička evaluacija sindroma HH je i dalje izazovna. Zbog dubine lezije, površinski EEG zapis može biti uredan bez dokaza o interiktalnim abnormalnostima. Čak i uobičajenu površinu EEG-a za vrijeme napadaja može biti teško lokalizirati ili može pogrešno navoditi zbog vremena potrebnog da aktivnost napadaja napusti HH i dođe do površine mozga, a EEG ne može prikazati iz kojeg je dijela originalno došla.

Hamartom je također teško identificirati neuroslikovnim metodama zbog njegove male veličine i pozicije, čak i iskusnim neuroradiolozima koji uobičajeno traže anatomske lezije u korteksu (tipičnija pozicija za pojavu epileptičnih napadaja), no ne u subkortikalnim regijama. Za identifikaciju sindroma HH se preporučuje 3 Tesla MR visoke rezolucije s protokolima specifičnim za epilepsiju uključujući: tankoslojni 3D T1 ($\leq 1\text{mm}^3$ voksela) ponderirane sekvence, T2 ponderirani i FLAIR sekvence (minimalno 2 strane, 3D je bolje). MR inženjeri koriste standardizirane protokole i parametre protokola za pojedine sekvence:

- 3D T1W SPGR, aksijalno 0.9 mm izotropnih voksela
- Sag T1W – min TE; 3 mm rez, 0.5 mm razmak; FOV 20 cm
- Sag T2W (FSE) – 2 mm rez bez razmaka; FOV 20 cm
- Cor T2W (FSE) – 2 mm rez bez razmaka; FOV 16 cm
- Cor T1W – 3D SPGR; 2 mm rez; FOV 24 cm – izvid za aksijalni
- Aksijalni T2W (FSE) – rutinski mozak

Interpretacija ovih slikovnih metoda često zahtijeva specifičnu stručnost, uglavnom u obučanim pedijatrijskim centrima za epilepsiju.

Dob početka bolesti

Dob početka je uglavnom unutar prve godine života kada se najčešće pojavljuju gelastički napadaji, a između 2. i 7. godine života se pojavljuju i žarišni napadaji. Obje vrste napadaja su često tvrdokorne na antikonvulzivnu terapiju.

Vrste epileptičnih napadaja

Gelastički napadaji su gotovo uvijek prva manifestacija epileptičnog napadaja kod oboljelih od sindroma HH. Većina oboljelih se ne osjeća sretno, već mogu osjećati anksioznost i paniku kada su prisiljeni smijati se u neprikladnim situacijama. Druge učestale značajke gelastičkih napadaja su:

- Osoba može izgledati zatečeno ili čak imati paničan ili preplašeni pogled.
- Može se pojaviti neprijatan osjećaj u trbuhu (kao leptirići), škakljivi osjećaj u prsima ili glavobolja. Također se može pojaviti i mljackanje (cmokanje) ustima i učestalo gutanje.
- Pogled se može činiti prazan, a oči pomicati prema gore i u jednu stranu.
- Često je prisutan neznatan osmijeh koji se čini prisiljenim i smijeh ili roktanje koji se čine neobičnim ili neprimjerenim za pojedinu situaciju.
- Mogu ih potaknuti glasni zvukovi ili iznenadni pokreti.
- Često se pojavljuju kada oboljeli tone u san.

Ovi napadaji se mogu pojaviti više puta dnevno. U nekim slučajevima i preko 100 puta na dan. Napadaji se mogu pojaviti asimetrično, s jakim grimasama koje se pojavljuju na jednoj strani lica. Ponekad se mogu pojaviti i druge vrste napadaja.

Kako se epileptični napadaji mijenjaju tijekom vremena?

Epileptični napadaji se mogu razviti i uključivati žarišne napadaje s poremećenom svjesnosti koji mogu nalikovati na napadaje prisutne kod epilepsija temporalnog režnja. Generalizirani napadaji se također mogu pojaviti i uključuju: atipične apsanse, toničke, atoničke i generalizirane toničko-kloničke napadaje. Povremeno su primijećeni i epileptični spazmi.

Liječenje

Antikonvulzivna terapija je potrebna za smanjenje rizika od produljenih napadaja, no uglavnom nije učinkovita i treba se izbjeći prekomjerno korištenje lijekova. Trenutno postoji nekoliko kirurških mogućnosti liječenja sindroma HH, a kirurški cilj je odvajanje ili uništavanje hamartoma. Odabir kirurškog pristupa ovisi o mjestu, veličini i spoju hamartoma. Pristupi uključuju: radiokirurgiju gama nožem, stereotaktičnu radiofrekventivnu termokoagulaciju, lasersku terapiju vođenu MR-om, endoskopsku i transkalosalnu resekciju. Trenutno je u kliničkom istraživanju i metoda ultrazvučne termoablacije vođene MR-om. Prikladnom kirurškom intervencijom može se postići potpuna ili djelomična kontrola epileptičnih napadaja, ali se ne može poništiti učinak encefalopatije.

Komorbiditeti - pridružene poteškoće

Sindrom HH je povezan s različitim profilom komorbiditeta koji uključuju: neurorazvojnu, endokrinu i psihijatrijsku disfunkciju i poremećaje ponašanja. Preuranjeni pubertet je prisutan kod oko trećine slučajeva i često je znak koji dodatno potvrđuje dijagnozu. Psihijatrijski komorbiditeti su prisutni kod oko 50% djece. Učestali su napadi bijesa, kao i manje ozbiljno agresivno ponašanje i poteškoće s pažnjom.

Kognitivno oštećenje je također učestalo i pokazalo se progresivnim (uznapredovalim) u polovici slučajeva. Gledajući na očitu povezanost između pojave epilepsije i neurokognitivnih poteškoća, sindrom HH se smatra epileptičnom encefalopatijom u kojoj povećan teret epileptičnih napadaja pridonosi pogoršanju kognitivnih ishoda.

Procjena utjecaja epileptičnih napadaja, lijekova i komorbiditeta na:

- Cjelokupno blagostanje i svakodnevne aktivnosti
- Psihološko zdravlje
- Tjelesno zdravlje
- Samostalnost
- Ponašanje

Pružiti oboljelima i/ili skrbnicima informacije o:

- Pristupu multidisciplinarnom timu koji obuhvaća neurologa, endokrinologa, neuropsihologa i neurokirurga s iskustvom u dijagnosticiranju i liječenju rijetkih oblika epilepsije.
- Genskom savjetovanju.
- Savjetovanju o iznenadnoj neočekivanoj smrti u oboljelih od epilepsije (SUDEP, engl. *Sudden Unexpected Death in Epilepsy*) i upravljanju rizika.
- Potrebama za podrškom oboljelima, roditeljima/ skrbnicima i zaposlenicima (neuropsihološka evaluacija, usmjeravanje, potencijalna psihijatrijska podrška).



Autori: 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 Freiberg*, Nishi-Niigata Chuo National Hospital, St Joseph's Hospital and Medical Center, Hope for Hypothalamic Hamartomas, Hope for Hypothalamic Hamartomas-UK*

*Članovi ERN EpiCARE-a (<https://epi-care.eu/members-of-epicare/>)

Prijevod su pripremili: Draveč sindrom Hrvatska, Referentni centar Ministarstva zdravstva Republike Hrvatske za epilepsije i konvulzivne bolesti razvojne dobi KBC Rijeka, KBC Sestre Milosrdnice i Referentni centar Ministarstva zdravstva Republike Hrvatske za epilepsiju KBC Zagreb.

Podrška Europske komisije u pripremi ovog dokumenta ne predstavlja odobranje sadržaja koji odražava samo autorove stavove, a Komisija se ne može smatrati odgovornom za bilo kakvu upotrebu informacija sadržanih u dokumentu.

Sindrom hamartoma hipotalamusa

Ostali nazivi uključuju: HH (engl. Hypothalamic Hamartoma Syndrome), sindrom HH

Pregled

Hamartom hipotalamusa (HH) je rijetki tumor ili lezija hipotalamusa koji je prisutan od rođenja. Sindrom HH može biti teško dijagnosticirati, a nekada još teže liječiti. HH može uzrokovati brojne vrste epileptičnih napadaja i druge simptome. Obilježje sindroma HH su gelastički napadaji tj. epizode nekontroliranog, često neveselog i neraspoloženog smijeha. Kod dojenčadi se gelastički napadaji mogu zamijeniti za refluks ili kolike. Sindrom HH nije učestali uzrok kašnjenja u razvoju jer je rijedak. Međutim, kod dojenčadi i male djece može izostati postizanje ključnih ciljeva u razvoju govora, puzanja, hodanja i kognicije. Postavljanje dijagnoze epilepsije može biti teško jer se simptomi često predvide ili se na prvi pogled ne smatraju napadajima. Najznačajniji klinički znak su stereotipne, ponavljajuće i kratkotrajne epizode neočekivanog smijeha. Postavljanje dijagnoze može biti teško i zbog EEG (elektroencefalogram) zapisa koji se često čini urednim ili pokazuje manje promjene ili nespecifične abnormalne rezultate kod djece u ranim fazama. MR zahtijeva specifičan protokol koji je usredotočen na područje mozga u kojem je HH prisutan. Hamartomi se smatraju benignim (dobročudnim) što znači sa se uglavnom ne povećavaju.

Kolika je učestalost sindroma HH?

Dok je točan broj oboljelih od sindroma HH nepoznat, procijenjeno je da je učestalost 1:200 000 djece i adolescenata. Ova procjena je možda i niska jer je sindrom HH teško uočiti, a predlaže se da je u svijetu oko 30 000 oboljelih.

Što uzrokuje sindrom HH?

Još uvijek ne znamo uzrok svih slučajeva sindroma HH, ali vjerujemo da genski čimbenici doprinose u mnogima. Mali postotak djece oboljele od sindroma HH je naslijedilo ovo stanje od svojih roditelja (poznato kao Pallister-Hall sindrom). Gensko testiranje ovih roditelja otkrilo je abnormalnosti GLI3 gena koji omogućuje važnu signalizaciju stanicama za vrijeme razvoja. Za većinu slučajeva sindroma HH kod kojih se stanje nije naslijedilo od roditelja, ono se pojavilo nasumično (poznato kao i ne-sindromski HH), a kod oko trećine su također zabilježene abnormalnosti GLI3 gena ili povezanog gena sa sličnom funkcijom tijekom razvoja. Abnormalnosti drugih vrsta gena mogu uzrokovati sindrom HH, a istraživanja su u tijeku. Sumnja se da bi ovo moglo uključiti gene važne za funkciju struktura nalik kosi (poznate kao cilija) koje se projektiraju na površini stanica. Oštećenja ovih cilija gena ometaju normalan razvoj i već su povezana s više od 30 bolesti (poznate kao ciliopatije). Postoji vjerojatnost da je i sindrom HH ciliopatija.

Gensko savjetovanje se preporučuje za pojedince s Pallister-Hall sindromom kod kojih se abnormalnost GLI3 gena prenijela s roditelja na dijete zbog toga što se ista abnormalnost može prenijeti i na drugu djecu. Trenutno se ne preporučuje za ne-sindromske slučajeve, no to bi se moglo promijeniti, ovisno o istraživanju o abnormalnostima cilija gena s obzirom na to da je poznato da se neke mogu prenijeti na djecu. Određivanje osnovnog genskog uzroka može dovesti do razvoja novih terapija.

Kada se pojavljuju prvi simptomi?

Gelastički napadaji ili napadaji smijeha su uglavnom prva naznaka sindroma HH. Gelastički napadaji se često pojavljuju u dojenačkoj dobi i možda godinama neće biti prepoznati kao napadaji zbog načina na koji izgledaju.

Gelastički napadaji su dobili takav naziv jer izgledaju kao napadaji nekontroliranog, često neveselog, neraspoloženog smijeha ili hihotanja. Često kada roditelji čuju opis gelastičkog napadaja, tada shvaćaju da su se pojavljivali već neko vrijeme. Napadaji su često neprepoznati sve dok se druge vrste ne pojave. Pojedinci također imaju poteškoće s učenjem, kašnjenje u razvoju, emocionalne ispade i ispade bijesa te kognitivne poteškoće koje započinju u ranoj dječjoj dobi.

Koje se vrste epileptičnih napadaja pojavljuju kod sindroma HH?

Gelastički napadaji su gotovo uvijek prva manifestacija napadaja kod sindroma HH. Gelastički napadaji se pojavljuju u dojenačkoj dobi kod više od trećine oboljelih. Često su prisiljeni i osoba ih ne može zaustaviti ili spriječiti. Većina osoba se ne osjeća sretno, ustvari mogu osjećati anksioznost i paniku kada su prisiljeni smijati se u neprikladnim situacijama. Druge učestale značajke gelastičkih napadaja su:

- Osoba može izgledati zatečeno ili čak imati paničan ili preplašeni pogled.
- Može se pojaviti neprijatan osjećaj u trbuhu (kao leptirići), škakljivi osjećaj u prsima ili glavobolja. Također se može pojaviti i mljackanje (cmokanje) ustima i učestalo gutanje.
- Pogled se može činiti prazan, a oči pomicati prema gore i u jednu stranu.
- Često je prisutan neznatan osmijeh koji se čini prisiljenim i smijeh ili roktanje koji se čine neobičnim ili neprimjerenim za pojedinu situaciju.
- Mogu ih potaknuti glasni zvukovi ili iznenadni pokreti.
- Često se pojavljuju kada oboljeli tone u san.

Druge vrste epileptičnih napadaja (vidi iduće pitanje) uzrokovane sindromom HH se mogu pojaviti kasnije.

Kako se epilepsija može mijenjati tijekom vremena?

Uznepredovanje nekontrolirane epilepsije uglavnom nastupa između 4. i 10. godine života. Epileptični napadaji mogu biti žarišni ili generalizirani. Žarišni napadaji s poremećenom svjesnosti (prethodno poznati i kao kompleksni parcijalni napadaji) često uključuju zagledavanje, gubitak svijesti i automatske pokrete lica i udova.

Generalizirani napadaji uključuje apsanse, atoničke, toničke i toničko-kloničke napadaje.

Je li sindrom HH povezan s drugim epileptičnim sindromima?

Pallister-Hall sindrom (gensko stanje koje može uključivati višak prstiju na rukama ili nogama, promjene u hormonskoj funkciji i promjene u načinu razvoja drugih dijelova tijela).

Koji se drugi poremećaji, osim epilepsije, pojavljuju kod oboljelih od sindroma HH?

- Kognitivne poteškoće poput promjena u razmišljanju, pamćenju i pažnji.
- Iznenađne epizode bijesa (poznate i kao hipotalamički bijes).
- Druge vrste promjena raspoloženja ili ponašanja.
- Endokrine poteškoće, osobito preuranjeni pubertet.

Koje su mogućnosti liječenja za sindrom HH?

Epileptični napadaji kod oboljelih od sindroma HH često nisu kontrolirani antikonvulzivnom terapijom. Iako je prepisivanje antikonvulzivne terapije neophodno, treba se izbjegavati prekomjerno korištenje lijekova. Liječenje je usredotočeno na odvajanje hamartoma, ablaciju (uništavanje) ili uklanjanje, kontrolu ili eliminaciju epileptičnih napadaja i zaustavljanje nazadovanja kognitivne funkcije.

Koje vrste operacije su dostupne?

Vrsta preporučene kirurške metode se temelji na brojnim čimbenicima poput veličine i mjesta hamartoma, učestalosti napadaja i kognitivne funkcije. Veliki hamartomi često

zahtijevaju operativni zahvat u različitim fazama ili zajedničkim pristupom. Metoda kirurškog liječenja može uključivati: radiokirurgiju gama nožem, stereotaktičnu radiofrekventivnu termokoagulaciju, lasersku terapiju vođenu MR-om, endoskopsku i transkalosalnu resekciju. Neophodno je i iznimno važno da timovi liječnika i neurokirurga imaju iskustva s liječenjem oboljelih od sindroma HH.

Tko bi trebao biti dio liječničkog tima?

Upravljanje izazovima često zahtijeva tim educiranih specijalista, uključujući neurologe ili epileptologe, neurokirurge, neuropsihologe, endokrinologe i pedijatre. Ovakav tim se može naći u sveobuhvatnom centru za epilepsije.

Udruga oboljelih:

Hope for Hypothalamic Hamartomas

www.hopeforhh.org / info@hopeforhh.org



Za podršku oboljelima i obitelji obratite se na:

Dravet sindrom Hrvatska

www.dravet-sindrom-hrvatska.hr

info@dravet-sindrom-hrvatska.hr



Autori: 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* *Članovi ERN EpiCARE-a (<https://epi-care.eu/members-of-epicare/>)

Prijevod su pripremili: Dravet sindrom Hrvatska, Referentni centar Ministarstva zdravstva Republike Hrvatske za epilepsije i konvulzivne bolesti razvojne dobi KBC Rijeka, KBC Sestre Milosrdnice i Referentni centar Ministarstva zdravstva Republike Hrvatske za epilepsiju KBC Zagreb.

Podrška Europske komisije u pripremi ovog dokumenta ne predstavlja odobranje sadržaja koji odražava samo autorove stavove, a Komisija se ne može smatrati odgovornom za bilo kakvu upotrebu informacija sadržanih u dokumentu.