

# Sindrome associata ad Amartoma Ipotalamico

## Introduzione

Gli amartomi ipotalamici (HH) sono malformazioni che si sviluppano nella regione ipotalamica ventrale. La sindrome associata ad amartoma ipotalamico è comunemente costituita da un insieme di comorbidità cliniche, endocrinologiche e psicologiche/comportamentali, tra cui epilessia farmaco-resistente, pubertà precoce e comportamenti aggressivi. Gli individui affetti possono inoltre presentare quadri caratterizzati da encefalopatia epilettica con regressione dello sviluppo, comorbidità psichiatriche e comportamentali. Sono frequenti anche disturbi neuropsicologici, disturbi del sonno e disturbi endocrinologici.

Per la maggior parte degli individui affetti, le crisi epilettiche hanno esordio precoce (spesso nel primo anno di vita). Solitamente, le prime crisi ad insorgere sono crisi gelastiche, spesso misconosciute come tali. Le crisi gelastiche sono il sintomo più specifico associato all'amartoma ipotalamico e si manifestano come risata acontestuale (spesso senza componente emotiva) e incontrollabile. Nei bambini molto piccoli, queste crisi sono spesso scambiate per coliche o reflusso gastro-esofageo. Solitamente si presentano quotidianamente e, in alcuni casi, possono arrivare a centinaia al giorno. La sintomatologia tende a evolversi nel tempo, con la comparsa di altri tipi di crisi, come le assenze atipiche, crisi focali, crisi bilaterali tonico-cloniche, crisi atoniche. Spesso è solo con la comparsa di queste crisi secondarie che si arriva alla diagnosi di HH. Per molti pazienti, ottenere una diagnosi corretta può richiedere mesi o anni. Raggiungere rapidamente una diagnosi accurata è fondamentale, in quanto l'intervento chirurgico precoce è raccomandato per ottenere la libertà o il controllo delle crisi. A fronte della farmacoresistenza delle crisi associate ad amartoma ipotalamico, un approccio di "vigile attesa" rispetto all'intervento chirurgico non è raccomandato.

## Incidenza e prevalenza

La prevalenza della sindrome associata ad amartoma ipotalamico è stimata 1 su 200.000 persone, con una leggera predominanza nel sesso maschile. Questo dato, probabilmente sottostimato per la difficoltà nella diagnosi, suggerisce che circa 30.000 persone al mondo vivano con HH. Circa il 5% dei casi è associato alla sindrome di Pallister-Hall. È probabile che vi siano persone con epilessia associata ad amartoma ipotalamico non ancora diagnosticate o erroneamente diagnosticate.

## Eziologia

L'eziologia non è ancora del tutto compresa, ma si sospetta il ruolo di una componente genetica. Uno studio ha rilevato anomalie del gene sonic hedgehog (es. GLI3, PRKACA) in circa un terzo (circa il 37%) dei casi sporadici non sindromici.

Nella maggior parte dei casi sindromici (Sindrome di Pallister-Hall) viene riscontrata una mutazione del gene GLI3.

Vi sono evidenze emergenti che le mutazioni nei geni implicati nella struttura e movimento delle ciglia (ad esempio DYNC2H1) possano anch'esse causare l'amartoma ipotalamico in una minoranza significativa di casi, e la ricerca su questi geni è tuttora in corso. Questo potrebbe portare a una riconsiderazione dell'HH come una ciliopatia. La consulenza genetica è raccomandata per tutti i casi di sindrome di Pallister-Hall, nei quali l'anomalia del gene GLI3 può essere trasmessa da un genitore al figlio. Attualmente non è raccomandata per i casi non sindromici, ma ciò potrebbe cambiare con il progredire delle ricerche sulle anomalie dei geni ciliari, poiché almeno alcune di esse possono essere ereditarie. In entrambi i gruppi (sindromici e non sindromici) di bambini con HH, determinare la causa genetica sottostante può avere implicazioni importanti per i futuri approcci terapeutici.

## Diagnosi

Il percorso per arrivare a porre diagnosi di HH è complesso. A causa della localizzazione profonda dell'amartoma, l'EEG di scalpò può risultare normale; anche la registrazione di una crisi durante il monitoraggio EEG può non essere sufficiente a mostrare una chiara attività critica, oppure può essere fuorviante in termini di localizzazione dell'origine della scarica epilettica

L'amartoma può essere difficile da identificare anche con la risonanza magnetica (RM), per le sue ridotte dimensioni e la posizione profonda. Anche i neuroradiologi più esperti possono avere difficoltà nel localizzare la lesione.

È raccomandata una RM cerebrale 3 Tesla ad alta risoluzione con protocollo specifico per epilessia, includendo sequenze 3D T1 (1mm3 voxel), T2 e FLAIR (minimo 2 piani, meglio se 3D).

In genere vengono utilizzati i seguenti parametri:

- 3D T1W SPGR, axial 0.9mm isotropic voxels
- Sag T1W – min TE; 3mm slice, 0.5mm gap; FOV 20cm
- Sag T2W(FSE) – 2mm slice no gap; FOV 20cm
- Cor T2W(FSE) – 2mm slice no gap; FOV 16cm
- Cor T1W – 3D SPGR; 2mm slice; FOV 24cm – ricostruzione per assiale
- Axial T2W(FSE) – routine

L'interpretazione delle immagini di RM necessita di esperienza nell'ambito delle epilessie pediatriche su base strutturale.

## Età di esordio delle crisi

Le crisi gelastiche esordiscono di solito prima dell'anno di età; altre tipologie di crisi focali compaiono tra i 2 e i 7 anni; entrambe le tipologie sono spesso farmacoresistenti.

## Tipologie di crisi all'esordio

Le crisi gelastiche sono quasi sempre la prima manifestazione epilettica dell'amartoma ipotalamico (HH). La maggior parte delle persone non prova felicità durante questi episodi; al contrario, può avvertire ansia e panico quando è costretta a ridere in momenti inappropriati. Altri sintomi associati alle crisi gelastiche includono:

- L'individuo può apparire sorpreso o mostrare un'espressione di panico o paura;
- Si possono avvertire sensazioni sgradevoli allo stomaco (simili a farfalle), un solletico al torace o mal di testa;
- Si osservano movimenti come schioccare le labbra o deglutizioni frequenti;
- Gli occhi possono sembrare vuoti e spostarsi verso l'alto o di lato;
- Spesso è presente un sorriso leggermente forzato e una risata o un grugnito inappropriato per il contesto;
- Le crisi possono essere scatenate da rumori forti o azioni improvvise.
- Spesso si verificano mentre l'individuo si sta addormentando.

Queste crisi possono verificarsi molte volte al giorno. In alcuni casi, si possono osservare oltre 100 episodi quotidiani. Le crisi possono presentarsi in modo asimmetrico, con una smorfia più marcata sul lato del viso opposto al punto di impianto dell'amartoma ipotalamico. Talvolta, possono manifestarsi anche crisi dacristiche, caratterizzate da pianto improvviso.

## Come possono modificarsi le crisi nel tempo

Le crisi possono evolvere in crisi focali con alterazione della coscienza simili a quelle osservate nelle epilessie del lobo temporale. Possono anche comparire crisi generalizzate (assenze atipiche, crisi toniche, atoniche, tonico-cloniche) ed occasionalmente spasmi epilettici.

## Trattamento

I farmaci anticrisi (ASM), seppur necessari per ridurre il rischio di crisi prolungate, sono spesso inefficaci, e l'utilizzo di un numero elevato di farmaci anticrisi dovrebbe essere evitato. Attualmente, il gold standard di trattamento è la diconnessione o ablazione chirurgica.

Sono disponibili diverse tecniche chirurgiche, e la scelta della tecnica è determinata dalla localizzazione, dalla dimensione e dalla sede di impianto dell'amartoma. Le opzioni chirurgiche includono: radiocirurgia Gamma Knife, termocoagulazione stereotassica a radiofrequenza, termoblazione laser RM-guidata (MRg-LITT), resezione endoscopica e transcallosale. La termoblazione a ultrasuoni guidata da RM è attualmente in fase di sperimentazione clinica. L'intervento può portare a controllo totale o parziale delle crisi, ma potrebbe non avere effetto sui sintomi epilettici.

## Comorbidità

L'amartoma ipotalamico è associato a diverse comorbidità quali problematiche del neurosviluppo, comportamentali, psichiatriche ed endocrinologiche. La pubertà precoce è presente in circa un terzo dei casi, ed è spesso il sintomo che conduce alla diagnosi. Oltre il 50% degli individui affetti presenta problematiche comportamentali o psicologiche. Gli attacchi di rabbia, i comportamenti aggressivi e i problemi di attenzione sono comuni. I deficit cognitivi sono frequenti e sembrano progredire nella metà dei casi. A fronte della apparente correlazione tra l'esordio delle crisi e l'esordio delle problematiche neurocognitive, la sindrome è considerata una encefalopatia epilettica, dove un'elevata frequenza delle crisi contribuisce al peggioramento cognitivo.

## Valutare l'impatto di crisi, farmaci e comorbidità in termini di:

- Benessere generale e attività quotidiane
- Salute mentale
- Salute fisica
- Indipendenza
- Comportamento

## Fornire al paziente e/o al caregiver:

- Accesso a un team multidisciplinare costituito da neurologi con esperienza in epilessie rare, neuroradiologi, neurochirurghi endocrinologi e neuropsicologi
- Consulenza genetica
- Supporto e counselling su SUDEP e gestione del rischio
- Supporto a pazienti, caregiver e insegnanti/figure di supporto sulla gestione delle problematiche psicologiche, comportamentali e psichiatriche

## Associazioni di pazienti (USA):

**Hope for Hypothalamic Hamartomas**  
[www.hopeforhh.org](http://www.hopeforhh.org)  
[info@hopeforhh.org](mailto:info@hopeforhh.org)



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, Londra, Regno Unito\*, BNI e Phoenix Children's Hospital, Timone University Hospital, Università di Melbourne, Texas Children's Hospital, Children's National Medical Center Washington DC, Alberta Children's Hospital, George Washington University, Ospedali universitari di Lione, Francia e Ospedale pediatrico San Juan de Dios di Barcellona, Spagna\*, Ospedale universitario di Freiberg\*, Ospedale nazionale Nishi-Nigata Chuo, Ospedale e centro medico St Joseph, Hope for Hypothalamic Hamartomas, Hope for Hypothalamic Hamartomas-UK\*

\*Membri dell'ERN EpiCARE (<https://epi-care.eu/members-of-epicare/>)

Traduttori: Erica Cognolato, MD (Ospedale Martini, Centro per l'Epilessia, Torino, Italia) e Pr. Nicola Specchio (Ospedale Pediatrico Bambino Gesù).

Il sostegno della Commissione europea per la produzione di questa pubblicazione non costituisce un'approvazione del contenuto che riflette solo il punto di vista degli autori, e la Commissione non può essere ritenuta responsabile per qualsiasi uso che può essere fatto delle informazioni ivi contenute.

# Sindrome associata ad Amartoma Ipotalamico

## Introduzione

L'amartoma ipotalamico (HH) è una rara malformazione dell'ipotalamo, presente fin dalla nascita. La sindrome da amartoma ipotalamico può essere difficile da diagnosticare e ancora più difficile da trattare. L'HH può causare molte tipologie di crisi epilettiche, nonché altri segni e sintomi. La tipologia di crisi caratteristica di questa condizione è la crisi gelastica – ovvero episodi di risate incontrollate, acontestuali, meccaniche, spesso senza componente di gioia. Nell'infanzia, le crisi gelastiche possono essere scambiate per reflusso o coliche. Poiché l'HH è raro, viene considerato tra le cause comuni di ritardi nello sviluppo; tuttavia, neonati e bambini piccoli con HH possono presentare ritardo o mancata acquisizione delle tappe fondamentali nello sviluppo del linguaggio, della deambulazione, del movimento e dello sviluppo cognitivo. Diagnosticare le prime crisi può essere difficile, poiché i sintomi spesso non vengono riconosciuti come crisi epilettiche. L'indizio clinico più forte che deve far pensare ad una crisi gelastica è l'insorgere di risata improvvisa, stereotipata, ripetitiva e di breve durata. Anche l'EEG può risultare normale o mostrare solo lievi anomalie nelle prime fasi, e la Risonanza Magnetica richiede un protocollo specifico per concentrarsi sull'area del cervello dove sono presenti gli amartomi. Gli amartomi sono considerati lesioni benigne, cioè non tendono a crescere.

## Quanto è comune la Sindrome da Amartoma Ipotalamico?

Anche se il numero esatto non è noto, si stima che l'HH colpisca 1 bambino o adolescente su 200.000 nel mondo. Questa stima, che potrebbe essere inferiore alla realtà poiché l'HH è difficile da rilevare, suggerisce che ci siano circa 30.000 persone nel mondo che vivono con questa condizione.

## Quali sono le cause della sindrome?

Non conosciamo ancora tutte le cause, ma si ritiene che fattori genetici contribuiscano in molti casi. Una piccola percentuale di pazienti eredita la condizione da un genitore (sindrome di Pallister-Hall). In questi pazienti, i test genetici mostrano anomalie del gene GLI3, fondamentale nello sviluppo cellulare. Per la maggioranza dei casi non ereditari (HH non sindromico), circa un terzo mostra ugualmente anomalie nel gene GLI3 o in geni correlati.

Si sospetta anche il coinvolgimento di geni legati alla funzione delle ciglia (strutture simili a peli), poiché difetti in questi geni sono associati a oltre 30 malattie umane dette ciliopatie. È probabile che anche l'HH sia una ciliopatia.

Si raccomanda la consulenza genetica per tutti i soggetti con sindrome di Pallister-Hall in cui l'anomalia del gene GLI3 è trasmessa da un genitore, poiché può essere trasmessa ad altri figli. Attualmente non è raccomandata per i casi non sindromici, ma ciò potrebbe cambiare in base a nuove ricerche. Determinare la causa genetica può aiutare a sviluppare nuovi trattamenti.

## Quando compaiono i primi sintomi?

Le crisi gelastiche – o "risate epilettiche" – sono solitamente il primo indicatore. Spesso compaiono nell'infanzia e non vengono riconosciute come crisi epilettiche per anni. Queste crisi sembrano risate incontrollabili, spesso inappropriate e senza gioia. I genitori spesso si accorgono che queste risate sono "diverse" dopo aver sentito una descrizione di ciò che sono le crisi gelastiche.

Le crisi gelastiche possono rimanere inosservate e misconosciute finché non si manifesta una diversa tipologia di crisi epilettica. Si possono anche manifestare difficoltà di apprendimento, ritardi nello sviluppo, scoppi d'ira o problemi cognitivi fin dall'infanzia.

## Quali tipi di crisi epilettiche si osservano nella sindrome da Amartoma Ipotalamico?

Le crisi gelastiche sono quasi sempre le prime crisi a manifestarsi. Iniziano nell'infanzia in oltre un terzo dei casi e sono involontarie. Non provocano allegria, ma possono causare ansia o panico. Altri segni associati alle crisi gelastiche includono:

- Sguardo fisso o espressione spaventata,
  - Sensazioni di malessere allo stomaco,
  - Smorfie, deglutizioni frequenti,
  - Occhi fissi o deviati lateralmente,
  - Sorrisi forzati,
  - Emissione rumori insoliti,
- Talora le crisi possono essere scatenate da stimoli improvvisi, come ad esempio rumori forti.
- Le crisi possono verificarsi molte volte al giorno, anche centinaia.

Altre tipologie di crisi, sempre causate dall'amartoma ipotalamico, possono comparire più tardivamente nella storia di malattia.

## Come può evolvere l'epilessia nel tempo?

Senza un adeguato trattamento, la progressione verso una forma non controllata di epilessia avviene in genere tra i 4 e i 10 anni di età. Le crisi possono essere focali o generalizzate. Le crisi focali con alterazione della coscienza (precedentemente "crisi parziali complesse") includono sintomi quali sguardo fisso, perdita di coscienza e movimenti automatici. Le crisi generalizzate comprendono crisi di assenza, atoniche, toniche e tonico-cloniche.

## La sindrome da Amartoma Ipotalamico è associata ad altre sindromi?

- • Sindrome di Pallister-Hall (condizione genetica che può manifestarsi con dita sovranumerarie, disturbi ormonali e malformazioni a carico di altri organi e sistemi).



## Quali altri sintomi, oltre all'epilessia, colpiscono chi ha la sindrome da Amartoma Ipotalamico?

- • Problemathe cognitive (in particolare a carico di memoria, capacità di attenzione e ragionamento)
- • Scoppi improvvisi di rabbia ("rage attacks" o "rabbia ipotalamica")
- • Alterazioni dell'umore o del comportamento
- • Problemi endocrini, soprattutto pubertà precoce

## Quali sono le opzioni terapeutiche?

Le crisi epilettiche spesso non rispondono bene ai farmaci anticrisi (ASM). Utilizzare un numero elevato di anticrisi per tentare il controllo delle crisi spesso non è un metodo efficace. Le terapie attualmente raccomandate mirano a disconnettere, distruggere o rimuovere l'amartoma, controllando così le crisi e tentare di prevenire il declino cognitivo associato alle crisi incontrollate.

## Quali tipologie di intervento chirurgico sono disponibili?

Il tipo di intervento proposto dipende da una serie di fattori quali dimensione e posizione dell'amartoma, frequenza delle crisi e funzione cognitiva. Gli amartomi ipotalamici grandi possono richiedere più di un intervento chirurgico o approcci combinati. Le opzioni includono: termoablazione laser guidata da RM (MRg-LITT), radiocirurgia con Gamma Knife, termocoagulazione stereotassica, resezione endoscopica, resezione transcallosale. È fondamentale che l'equipe clinica e neurochirurgica abbia una vasta esperienza con pazienti affetti da amartoma ipotalamico.

## Quali sono i professionisti che devono far parte dell'equipe medica?

Prendersi cura dei pazienti con amartoma ipotalamico necessita di equipe multidisciplinari e altamente specializzate, in genere composte da neurologi o neuropsichiatri infantili esperti di epilessia, neurochirurghi, neuroradiologi, neuropsicologi, pediatri ed endocrinologi. Equipe multidisciplinari di questo tipo sono presenti nei grandi centri specializzati di terzo livello.

### Associazioni di pazienti (USA)

**Hope for Hypothalamic Hamartomas**

[www.hopeforhh.org](http://www.hopeforhh.org)

[info@hopeforhh.org](mailto:info@hopeforhh.org)